



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123535** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07D 403/12 (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 25/00

A61P 31/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2017 02169	(72) Винахідник(и):	Аустада Брайан Клінтон (US), Роу Девід Ж. (CA)
(22) Дата подання заявки:	14.08.2015	(73) Володілець (володільці):	КАРІОФАРМ ТЕРАПЕУТИКС ІНК., 85 Wells Ave., 2nd Floor, Newton, MA 02459, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	22.04.2021	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	62/038,069	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/019548 A1, 07.02.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	15.08.2014		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2017, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	21.04.2021, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/045395, 14.08.2015		

(54) ПОЛІМОРФИ СЕЛІНЕКСОРУ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до описаних у даному документі кристалічних форм сполуки, представленої структурною формулою I, і до композицій, що містять кристалічні форми сполуки, представленої формулою I. У даному документі представлені кристалічні форми сполуки зі структурною формулою I і композиції, що містять кристалічні форми сполуки зі структурною формулою I, зокрема, монокристалічна форма А може бути включена в фармацевтичні композиції, які можна застосовувати для лікування різних порушень, пов'язаних з активністю CRM1, в тому числі раку. Також в даному документі описані способи одержання сполуки зі структурною формулою I та її монокристалічних форм.

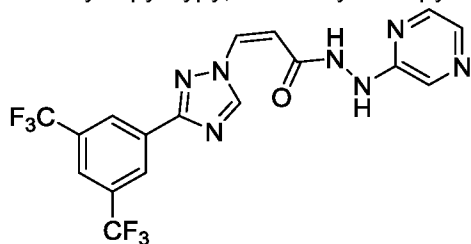
UA 123535 C2

СПОРІДНЕНА ЗАЯВКА

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 62/038069, поданої 15 серпня 2014 року. Повний вміст вищезгаданої заявки включено в даний документ шляхом посилання.

5 ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

[0002] У міжнародній публікації № WO 2013/019548 описано ряд сполук, для яких вказано, що вони характеризуються інгібіторною активністю щодо chromosomal region maintenance 1 (CRM1, який також називають експортином 1 або XPO1) і корисні під час лікування порушень, пов'язаних з активністю CRM1, як наприклад, рак. Одна зі сполук, розкритих в міжнародній публікації WO 2013/019548, являє собою (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідразид (який також називають селінексором). Селінексор має хімічну структуру, показану на структурній формулі I:



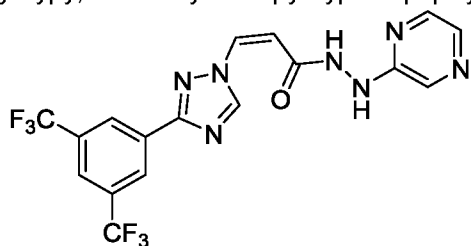
(I).

[0003] Тверда форма сполуки може мати важливе значення під час складання фармацевтичних композицій. Наприклад, кристалічні та аморфні форми сполуки можуть мати різні фізичні властивості (наприклад, стабільність, швидкість розчинення, густина тощо), які відносяться до їх придатності для застосування у фармацевтичних композиціях. Відмінність фізичних властивостей також може впливати на користь кристалічної або аморфної форми, наприклад, як проміжного продукту в ході синтезу форми, придатної для застосування в фармацевтичних композиціях.

[0004] Існує потреба в кристалічних формах селінексору, які є термодинамічно стабільними та придатними для застосування у фармацевтичних композиціях (наприклад, вони є легкорозчинними, характеризуються гарними властивостями текучості, мають необхідне розподілення розмірів частинок і гарну хімічну стабільність). Існує додаткова потреба в кристалічних формах селінексору з фізичними властивостями, які роблять можливим одержання селінексору для застосування у фармацевтичних композиціях з високим виходом і високою чистотою.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0005] Даний винахід відноситься до кристалічних форм селінексору та до композицій, що містять описані в даному документі кристалічні форми селінексору. Селінексор має хімічну структуру, показану на структурній формулі I:



(I),

а також називається в даному документі як KG8.

[0006] Згідно з одним варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму A. Згідно з цим варіантом здійснення монокристалічна форма A характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°. Монокристалічна форма A є найбільш термодинамічно стабільною серед описаних у даному документі форм.

[0007] Згідно з іншим варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму D. Згідно з цим варіантом здійснення монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°. Форма D є особливо переважною при застосуванні як проміжного продукту під час одержання форми A, оскільки вона створює унікальну можливість одержання селінексору з високими виходом і чистотою.

[0008] Згідно з ще одним варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму В. Згідно з цим варіантом здійснення монокристалічна форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ ,

5
10
11,2°, 12,1° і 18,6°.

[0010] Іншим варіантом здійснення є композиція, що містить частинки монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°.

15
20
25
Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше. Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 70 мікрон або менше.

[0011] Інший варіант здійснення являє собою фармацевтичну композицію, що включає композицію, яка містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I і фармацевтично прийнятний носій. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°.

30
35
40
45
Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше. Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 70 мікрон або менше.

[0012] Фармацевтичну композицію можна застосовувати в способі лікування порушення, пов'язаного з активністю CRM1 (наприклад, раку), або в способі стимулювання загоєння ран у суб'єкта, що потребує цього. Способи передбачають введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції.

[0013] Одним варіантом здійснення є спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°.

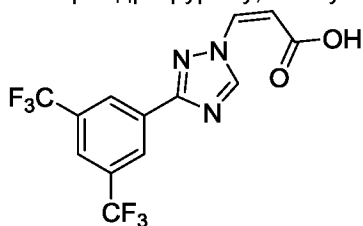
50
55
60
Спосіб передбачає суспендування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії; нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70 °C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину; додавання води до другої суспензії або розчину, та охолодження другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I, і виділення твердих частинок кристалічної форми А. Монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°. Монокристалічна форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°.

вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°. Монокристалічна форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°.

[0015] Іншим варіантом здійснення є спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°. Спосіб передбачає нагрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, яка містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, та індукуювання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або забезпечення визрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, у системі розчинників та індукуювання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або висушування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, яка містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А; або будь-яку комбінацію вищезгаданого та виділення твердих частинок у вигляді кристалічної форми А.

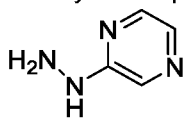
[0016] Ще одним варіантом здійснення є спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму D. Монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°. Спосіб передбачає розчинювання сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, яка включає ацетонітрил; індукуювання утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D.

[0017] Згідно з іншим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання сполуки зі структурною формулою I. Спосіб передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



(II)

і сполуки зі структурною формулою III:



(III)

з утворенням реакційної суміші;

охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °C до приблизно 0 °C; оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I; і виділення сполуки зі структурною формулою I із суміші.

[0018] Іншим варіантом здійснення є спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°. Спосіб передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II і сполуки зі структурною формулою III з утворенням реакційної суміші. Реакційну суміш охолоджують до температури від приблизно -80 °C до приблизно 0 °C і обробляють пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I. Сполуку зі структурною формулою I виділяють із реакційної суміші та виділену сполуку зі структурною формулою I розчиняють у системі розчинників, яка містить ацетонітрил. Для одержання монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I індукують утворення твердих частинок монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділяють тверді частинки кристалічної форми D. У деяких випадках крім твердих частинок кристалічної форми D виділяють тверді частинки кристалічної форми В або С зі структурною формулою I або суміш, яка містить дві або більше кристалічних форм В, С або D сполуки зі

структурною формулою I. Монокристалічну форму D або в деяких випадках монокристалічну форму B або C зі структурною формулою I, або суміш, що містить дві або більше кристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, нагрівають та індукують утворення твердих частинок кристалічної форми A; або монокристалічну форму D, або в деяких випадках монокристалічну форму B або C зі структурною формулою I, або суміш, яка містить дві або більше кристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, витримують в розчиннику та індукують утворення твердих частинок кристалічної форми A; або монокристалічну форму D, або в деяких випадках монокристалічну форму B або C зі структурною формулою I, або суміш, що містить дві або більше кристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, висушують з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A; або будь-яка комбінація вищезгаданого. Виділяють тверді частинки кристалічної форми A. Монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$. Монокристалічна форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ і $18,8^\circ$. Монокристалічна форма C характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$.

[0019] Згідно з іншим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму A. Монокристалічна форма A характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$. Спосіб передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II і сполуки зі структурною формулою III з утворенням реакційної суміші. Реакційну суміш охолоджують до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C і обробляють пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I. Сполуку зі структурною формулою I виділяють із суміші та розчиняють у системі розчинників, яка містить ацетонітрил. Для одержання монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I індукують утворення твердих частинок кристалічної форми D і виділяють тверді частинки кристалічної форми D. У деяких випадках крім твердих частинок кристалічної форми D виділяють тверді частинки кристалічної форми B або C зі структурною формулою I або суміш, що містить дві або більше кристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I. Монокристалічну форму D або монокристалічні форми B або C сполуки зі структурною формулою I, або суміш, яка містить дві або більше із кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, суспендують в ізопропанолі або в суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії та нагрівають дану суспензію до температури, що дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину. Другій суспензії або розчину дають охолонути та додають воду з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I. Виділяють тверді частинки кристалічної форми A. Монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$. Монокристалічна форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ і $18,8^\circ$. Монокристалічна форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$. Згідно з альтернативним варіантом здійснення вищезгаданого до другої суспензії або розчину додають воду, а далі здійснюють охолодження.

[0020] Описану в даному документі монокристалічну форму D можна одержати згідно зі способами, розкритими в даному документі з високими виходом і чистотою. Виняткова чистота монокристалічної форми D може бути перетворена у монокристалічну форму A високої чистоти для фармацевтичного застосування, в той час як високий вихід монокристалічної форми D може бути перетворений в спосіб одержання монокристалічної форми A, який можна змінювати для застосування в промисловому масштабі (наприклад, для досягнення високих виходу та чистоти). За допомогою процедур з перетворення монокристалічної форми D (або форми B, або C) в описану в даному документі монокристалічну форму A, монокристалічну форму A можна виділити у вигляді композиції, що містить частинки монокристалічної форми A з розподілом розміру частинок, сприятливим для складання у вигляді фармацевтичної композиції (наприклад, з пероральною біодоступністю, незважаючи на те, що не є легкорозчинною і/або не проявляє гарні властивості текучості). Крім того, з чотирьох описаних в даному документі форм форма A є найбільш термодинамічно стабільною формою.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0021] Все наведене вище буде зрозумілим з наведеного далі більш детального опису ілюстративних варіантів здійснення даного винаходу.

[0022] Фіг. 1А являє собою порошкову рентгенограму (XRPD) структурної формули I – форми А, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 1.

[0023] Фіг. 1В являє собою термограму диференційної сканувальної калориметрії (DSC) і термограму термогравіметричного аналізу (TGA) структурної формули I – форми А, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 1.

[0024] Фіг. 2А являє собою XRPD-рентгенограму ацетонітрильного сольвату структурної формули I – форми D, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0025] Фіг. 2В являє собою DSC-термограму і TGA-термограму структурної формули I – форми D, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0026] Фіг. 3А являє собою XRPD-рентгенограму структурної формули I – форми В, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0027] Фіг. 3В являє собою DSC-термограму структурної формули I – форми В, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0028] Фіг. 4А являє собою XRPD-рентгенограму структурної формули I – форми С, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0029] Фіг. 4В являє собою DSC-термограму структурної формули I – форми С, одержаної згідно з процедурою, описаною в прикладі 7.

[0030] На фіг. 5А та фіг. 5В зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № 1305365, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 1.

[0031] На фіг. 5С та фіг. 5D зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № 1341-AK-109-2, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 2.

[0032] На фіг. 5Е та фіг. 5F зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № PC-14-005, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 3.

[0033] На фіг. 5G та фіг. 5H зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № 1339-BS-142-1, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 5.

[0034] На фіг. 5I та фіг. 5J зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № 1339-BS-142-2, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 5.

[0035] На фіг. 5K та фіг. 5L зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № PC-14-008, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 5.

[0036] На фіг. 5M та фіг. 5N зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № PC-14-009, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 4.

[0037] На фіг. 5O та фіг. 5P зображений розподіл розмірів частинок для частинок селінексору з партії № 1405463, одержаних згідно з процедурою, описаною в прикладі 6.

[0038] Фіг. 5Q являє собою графік, і на ньому показане накладання розподілів розмірів частинок, зображених на графіках фіг. 5А-5Р.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0039] Далі представлено опис ілюстративних варіантів здійснення даного винаходу.

Кристалічні форми селінексору

[0040] У даному документі представлені кристалічні форми сполуки зі структурною формулою I, що позначаються як кристалічна форма А, кристалічна форма В, кристалічна форма С і кристалічна форма D.

[0041] Застосовуване у даному документі "кристалічне" відноситься до однорідної твердої речовини, утвореної за допомогою повторюваної просторової моделі з атомів, іонів або молекул (наприклад, безводної молекули або її солі, її сольвату або комбінації вищезгаданого) з фіксованими відстанями між складовими частинами. Елементарна комірка є найпростішим повторюваним елементом у даній моделі.

[0042] Запропонована в даному документі кристалічна форма може являти собою монокристалічну форму або може включати суміш двох або більше різноманітних кристалічних форм. Наприклад, згідно з деякими варіантами здійснення кристалічні форми А, В, С і D сполуки зі структурною формулою I представлені у вигляді монокристалічних форм (тобто монокристалічної форми А, монокристалічної форми В, монокристалічної форми С, монокристалічної форми D). Як альтернатива, кристалічна форма може включати суміш двох або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I (наприклад, суміш двох або більше з кристалічних форм А, В, С і D, зокрема двох або більше з кристалічних форм В, С і D).

[0043] Застосовувана у даному документі "монокристалічна форма" відноситься до монокристалу кристалічної твердої речовини або множини кристалів кристалічної твердої речовини, при цьому кожний з множини кристалів має одну і ту саму кристалічну форму.

[0044] Запропоновані в даному документі кристалічні форми (наприклад, монокристалічні

форми) можуть бути ідентифіковані на основі характерних піків у аналізі рентгенівської порошкової дифракції (XRPD). XRPD являє собою наукову методику, за допомогою якої вимірюють рентгенівські промені, нейтрони або електрони, що розсіюються порошком або мікрокристалічним матеріалом в залежності від кута розсіювання. XRPD можна застосовувати для ідентифікації і характеристики кристалічних твердих речовин, оскільки дифракційна картина, що створюється конкретною твердою речовиною, як правило, є унікальною для такої твердої речовини. Наприклад, XRPD-рентгенограму або дифрактограму (наприклад, рентгенограму або дифрактограму, що продукується зразком, як наприклад, невідомий зразок), що, по суті, відповідає еталонній XRPD-рентгенограмі або дифрактограмі, можна застосовувати для визначення ідентичності між матеріалом зразка і еталонним матеріалом. Як положення, так і відносна інтенсивність піків на XRPD-дифрактограмі свідчать про конкретну фазу та ідентичність матеріалу.

[0045] На фіг. 1A, 2A, 3A і 4A показані XRPD-рентгенограми різних монокристалічних форм, описаних у даному документі. XRPD-рентгенограма, що "по суті, відповідає" одній або декільком фігурам у даному документі, на яких зображена XRPD-рентгенограма або дифрактограма, являє собою XRPD-рентгенограму, яку фахівець у даній галузі техніки буде розглядати як ту, що представляє ту саму монокристалічну форму сполуки зі структурною формулою I, як і зразок сполуки зі структурною формулою I, що дав XRPD-рентгенограму, представлену на одній або декількох фігурах в даному документі. Таким чином, XRPD-рентгенограма, яка, по суті, відповідає, може бути ідентичною одній з фігур або, що більш вірогідно, може дещо відрізнятися від однієї або декількох фігур. На XRPD-рентгенограмі, яка дещо відрізняється від однієї або декількох з фігур, необов'язково можна побачити кожен ліній дифракційної картини, що представлена в даному документі, і/або на ній можна побачити незначну зміну зовнішнього вигляду або інтенсивності ліній або зсув в положенні ліній. Ці відмінності, як правило, є результатом відмінностей умов, що використовують під час отримання даних, або відмінностей чистоти зразка, який застосовують для одержання даних. Фахівець у даній галузі здатний визначити, чи має зразок кристалічної сполуки ту ж форму або іншу форму щодо розкритої в даному документі форми, шляхом порівняння XRPD-рентгенограми зразка і відповідної розкритої в даному документі XRPD-рентгенограми.

[0046] Слід розуміти, що будь-який вказаний у даному документі кут 2θ , за винятком кутів 2θ , вказаних на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення $\pm 0,2^\circ$. Наприклад, якщо згідно з описаним варіантом здійснення або пунктом формули 2θ становить $4,4^\circ$, що слід розуміти як $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, тобто кут 2θ , що становить від $4,2^\circ$ до $4,6^\circ$.

[0047] Запропоновані в даному документі кристалічні форми (наприклад, монокристалічні форми) також можуть бути ідентифіковані на основі результатів диференційної сканувальної калориметрії (DSC) і/або термогравіметричного аналізу (TGA). DSC являє собою термоаналітичну методику, в якій різницю в кількості тепла, необхідного для підвищення температури зразка, вимірюють в залежності від температури. DSC можна застосовувати для виявлення у зразка фізичних перетворень, як наприклад, фазові переходи. Наприклад, DSC можна застосовувати для виявлення температури(температур), за яких зразок піддається кристалізації, плавленню або склуванню.

[0048] TGA являє собою спосіб термогравіметричного аналізу, за якого зміни фізичних і хімічних властивостей матеріалу вимірюються в залежності від підвищення температури (з постійною швидкістю нагрівання) або в залежності від часу (з постійною температурою та/або постійною втратою ваги). За допомогою TGA можна отримувати інформацію про фізичні явища, як наприклад, фазові переходи другого роду, або про хімічні явища, як наприклад, десольватація та/або розщеплення.

[0049] На фіг. 1B, 2B, 3B і 4B показані DSC-термограми різних монокристалічних форм, описаних у даному документі. На фіг. 1B і 2B показані TGA-термограми різних монокристалічних форм, описаних у даному документі. DSC- або TGA-термограма, що "по суті, відповідає" одній або декільком фігурам у даному документі, на яких зображена DSC- або TGA-термограма, являє собою DSC- або TGA-термограму, яку фахівець у даній галузі техніки буде розглядати як ту, що представляє ту саму монокристалічну форму сполуки зі структурною формулою I, що і зразок сполуки зі структурною формулою I, який дав DSC- або TGA-термограму, представлену на одній або декількох фігурах у даному документі.

[0050] Слід розуміти, що будь-яка вказана в даному документі температура, пов'язана з DSC або TGA, за винятком температур DSC або TGA на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення $\pm 5^\circ\text{C}$ або менше. Наприклад, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказаний ендотермічний пік за температури приблизно 179°C , її слід

розуміти як ту, що означає $179^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ або менше, тобто температуру, яка становить від 174°C до 184°C . Згідно з переважними варіантами здійснення температура згідно з DSC або TGA являє собою вказане значення $\pm 3^{\circ}\text{C}$, згідно з більш переважними варіантами здійснення $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

5 [0051] Згідно з першим варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму A. Форма A є найбільш термодинамічно стабільною з чотирьох описаних у даному документі форм. Монокристалічну форму A можна охарактеризувати щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$,
10 $21,3^{\circ}$ і $22,0^{\circ}$. Згідно з конкретним варіантом здійснення монокристалічна форма A характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ і $22,0^{\circ}$, більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , які становлять $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,0^{\circ}$, $23,5^{\circ}$ і $25,0^{\circ}$, ще більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять
15 $4,4^{\circ}$, $13,1^{\circ}$, $15,8^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,0^{\circ}$, $23,5^{\circ}$, $23,7^{\circ}$, $25,0^{\circ}$, $27,0^{\circ}$, $28,3^{\circ}$ і $28,5^{\circ}$. Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма A характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 1A.

[0052] Монокристалічна форма A може додатково характеризуватися DSC-термограмою, що містить ендотермічний пік за температури приблизно 179°C . Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма A додатково характеризується DSC-термограмою та/або TGA-термограмою, що, по суті, відповідають зображенням на фіг. 1B.

[0053] Згідно з другим варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму D. Монокристалічна форма D може характеризуватися щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$. Згідно з конкретним варіантом здійснення монокристалічна форма A характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$, більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , які становлять $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $9,7^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,2^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$, ще більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $9,7^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,2^{\circ}$, $19,5^{\circ}$, $20,6^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$. Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма D характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 2A.

[0054] Монокристалічна форма D може додатково характеризуватися DSC-термограмою та/або TGA-термограмою, що, по суті, відповідають зображенням на фіг. 2B. На DSC-термограмі вказані декілька подій плавлення і рекристалізації, що свідчать про взаємоперетворення форм.

[0055] Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма D знаходиться у формі сольвату, наприклад, ацетонітрильного сольвату. Згідно з деякими варіантами здійснення сольват (наприклад, ацетонітрильний сольват) містить від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 молярного еквіваленту розчиненої речовини (наприклад, ацетонітрилу) на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I, більш конкретно, один молярний еквівалент розчиненої речовини на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I.

[0056] Застосовуваний у даному документі "сольват" відноситься до хімічної сполуки, утвореної в результаті взаємодії розчиненої речовини (наприклад, сполуки зі структурною формулою I) і одного або декількох розчинників (наприклад, ацетонітрилу, води). Таким чином, "сольват" включає сольвати, що містять один тип молекули розчинника, і сольвати, які містять більше одного типу молекули розчинника (змішані сольвати). Як правило, один або декілька розчинників у описаних у даному документі сольватах являють собою органічний розчинник або комбінацію органічних розчинників, хоча вода може також утворювати сольвати, що також називають гідратами. Ілюстративні сольвати включають ацетонітрильні сольвати.

[0057] Згідно з третім варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму B. Монокристалічна форма B може характеризуватися щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $18,8^{\circ}$. Згідно з конкретним варіантом здійснення монокристалічна форма B характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $18,8^{\circ}$, більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , які становлять $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $18,8^{\circ}$, $20,2^{\circ}$ і $20,8^{\circ}$, ще більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $8,1^{\circ}$, $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $13,8^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $18,8^{\circ}$, $20,2^{\circ}$ і $20,8^{\circ}$. Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма

В характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 3А.

[0058] Монокристалічна форма В може додатково характеризуватися DSC-термограмою та/або TGA-термограмою, що, по суті, відповідають зображенням на фіг. 3В. На DSC-термограмі вказані декілька подій плавлення і рекристалізації, що свідчать про взаємоперетворення форм.

[0059] Згідно з четвертим варіантом здійснення запропонована монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму С. Монокристалічна форма С може характеризуватися щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$. Згідно з конкретним варіантом здійснення монокристалічна форма С характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$, більш конкретно, піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $17,7^\circ$, $12,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,7^\circ$, $21,2^\circ$ і $22,2^\circ$. Згідно з деякими варіантами здійснення монокристалічна форма С характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 4А.

[0060] Монокристалічна форма D може додатково характеризуватися DSC-термограмою та/або TGA-термограмою, що, по суті, відповідають зображенням на фіг. 4В. На DSC-термограмі вказані декілька подій плавлення та рекристалізації, що свідчать про взаємоперетворення форм.

Композиції

[0061] У даному документі також запропоновані композиції, що містять частинки (наприклад, тверді частинки) монокристалічної форми (наприклад, форми А, В, С або D) сполуки зі структурною формулою I, де характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми в композиції, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для першого-четвертого варіантів здійснення.

[0062] П'ятий варіант здійснення являє собою композицію, що містить частинки (наприклад, тверді частинки) монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А. Монокристалічна форма А характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$. Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають розподіл розмірів частинок (наприклад, унімодальний розподіл розмірів частинок), який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше. Згідно з деякими варіантами здійснення частинки композиції мають розподіл розмірів частинок (наприклад, унімодальний розподіл розмірів частинок), який характеризується $d(0,9)$, що становить 70 мікрон або менше.

[0063] Застосовуваний у даному документі "розподіл розмірів частинок" відноситься до переліку значень або математичної функції, які визначають відносну кількість, як правило за вагою або об'ємом, частинок, які присутні у зразку, згідно з розміром. Розподіл розмірів частинок може характеризуватися одним або декількома значеннями, як наприклад, $d(0,9)$, $d(0,5)$ або $d(0,1)$, або співвідношенням будь-яких із вищезгаданих, або формою математичної функції в графічному вигляді. Ілюстративні форми графіка розподілу розмірів частинок включають унімодальний, бімодальний, нормальний і гаусівський.

[0064] Застосовуваний у даному документі " $d(0,9)$ " описує значення розміру частинок, за якого 90 % від загального об'єму частинок складається з частинок із розміром, який не перевищує вказаний розмір. $d(0,9)$ у даному описі використовують взаємозамінно з d_{90} , D_{90} і D_{90} . Слід розуміти, що будь-яке вказане в даному документі значення $d(0,9)$, за винятком значень $d(0,9)$, вказаних на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення ± 15 % або менше від вказаного значення. Згідно з переважними варіантами здійснення $d(0,9)$ являє собою вказане значення ± 10 %. Наприклад, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказано $d(0,9)$, що становить приблизно 70 мікрон, то його слід розуміти як те, що означає 70 мікрон ± 7 мікрон, тобто від 63 мікрон до 77 мікрон. Згідно з переважними варіантами здійснення $d(0,9)$ являє собою вказане значення $\pm 7,5$ %, більш переважно $\pm 6,5$ %. Аналогічно, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказано $d(0,9)$, що становить приблизно 100 мікрон, то слід розуміти, наприклад, що вказане значення наведене з урахуванням ± 10 %, означає 100 мікрон ± 10 мікрон, тобто від 90 мікрон до 110 мікрон.

[0065] Застосовуваний у даному документі " $d(0,5)$ " описує значення розміру частинок, за якого 50 % від загального об'єму частинок складається з частинок із розміром, який не перевищує вказаний розмір. $d(0,5)$, як правило, являє собою медіанне значення розподілу розмірів частинок. $d(0,5)$ у даному описі використовують взаємозамінно з d_{50} , d_{50} і D_{50} . Слід розуміти, що будь-яке вказане в даному документі значення $d(0,5)$, за винятком значень $d(0,5)$, вказаних на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення ± 10 % або

менше від указанного значення. Наприклад, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказано $d(0,5)$, що становить приблизно 25 мікрон, то його слід розуміти як те, що означає 25 мікрон $\pm 2,5$ мікрон, тобто від 22,5 мікрон до 27,5 мікрон. Згідно з переважними варіантами здійснення $d(0,5)$ являє собою вказане значення $\pm 5\%$, більш переважно $\pm 2,5\%$, ще більш переважно $\pm 1,5\%$.

[0066] Застосовуваний у даному документі " $d(0,1)$ " описує значення розміру частинок, за якого 10 % від загального об'єму частинок складається з частинок із розміром, який не перевищує вказаний розмір. $d(0,1)$ у даному описі використовують взаємозамінно з d_{10} , D_{10} і D_{10} . Слід розуміти, що будь-яке вказане в даному документі значення $d(0,1)$, за винятком значень $d(0,1)$, вказаних на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення $\pm 30\%$ або менше від указанного значення. Наприклад, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказано $d(0,1)$, що становить приблизно 10 мікрон, то його слід розуміти як те, що означає 10 мікрон $\pm 3,0$ мікрон, тобто від 7 мікрон до 13 мікрон. Згідно з переважними варіантами здійснення $d(0,1)$ являє собою вказане значення $\pm 15\%$, більш переважно $\pm 5\%$, ще більш переважно $\pm 3\%$.

[0067] Слід розуміти, що будь-яке вказане в даному документі співвідношення $d(0,9):d(0,1)$ або $d(0,9):d(0,5)$, за винятком співвідношень $d(0,9):d(0,1)$ або $d(0,9):d(0,5)$, вказаних на фігурах або в розділі Ілюстративні приклади, означає вказане значення $\pm 15\%$ або менше від указанного значення. Наприклад, якщо згідно з варіантом здійснення або пунктом формули вказано співвідношення $d(0,9):d(0,1)$, що становить приблизно 10, то його слід розуміти як те, що означає $10 \pm 1,5$, тобто від 8,5 до 11,5. Згідно з переважними варіантами здійснення співвідношення $d(0,9):d(0,1)$ або $d(0,9):d(0,5)$ являють собою вказане значення $\pm 10\%$, більш переважно $\pm 5\%$.

[0068] Згідно з першим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить від 10 мікрон до 100 мікрон, зокрема $d(0,9)$, який становить від 25 мікрон до 100 мікрон, більш конкретно $d(0,9)$, що становить від 60 мікрон до 100 мікрон.

[0069] Згідно з другим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить від 10 мікрон до 70 мікрон, зокрема $d(0,9)$, який становить від 25 мікрон до 70 мікрон, більш конкретно $d(0,9)$, що становить від 60 мікрон до 70 мікрон.

[0070] Згідно з третім аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,5)$, що становить від 10 мікрон до 35 мікрон, зокрема $d(0,5)$, який становить від 15 мікрон до 30 мікрон, більш конкретно $d(0,5)$, що становить від 25 до 30 мікрон. Значення і альтернативні значення $d(0,9)$ являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення або його першому аспекті.

[0071] Згідно з четвертим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,1)$, що становить 5 мікрон або більше, більш конкретно 10 мікрон або більше. Наприклад, в деяких аспектах частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,1)$, що становить від 5 мікрон до 15 мікрон, більш конкретно від 10 мікрон до 15 мікрон. Значення і альтернативні значення $d(0,9)$ і $d(0,5)$ являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення або його першому або другому аспектах.

[0072] Згідно з п'ятим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,1)$, що становить 10 або менше, зокрема 7,5 або менше, більш конкретно 6 або менше. В деяких аспектах частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,1)$, що становить від 2 до 10, зокрема від 5 до 7,5 або більш конкретно від 5 до 6. Значення і альтернативні значення $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$ являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення або першому, другому або третьому аспектах наведеного вище.

[0073] Згідно з шостим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,5)$, що становить 4,5 або менше, більш конкретно 3 або менше. Наприклад, в деяких аспектах частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,5)$, що становить від 1,5 до 4,5 або більш конкретно від 2 до 3. Значення і альтернативні значення $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношення являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення або першому, другому, третьому або четвертому аспектах наведеного вище.

[0074] Згідно з сьомим аспектом п'ятого варіанту здійснення частинки мають унімодальний розподіл розмірів частинок, наприклад, нормальний розподіл розмірів частинок. Значення і альтернативні значення $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношення являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення або першому-четвертому аспектах наведеного вище.

[0075] "Унімодальний", застосовуваний у даному документі у зв'язку з розподілом розмірів частинок, відноситься до розподілу розмірів частинок, який в графічному вигляді містить один локальний максимум. Ілюстративний унімодальний розподіл розмірів частинок можна знайти на фіг. 5К.

[0076] Застосовуваний у даному документі "нормальний розподіл розмірів частинок" відноситься до розподілу розмірів частинок, який підпорядковується функції, що являє собою розподіл розмірів частинок у зразку у вигляді симетричного або майже симетричного дзвоникоподібного графіку. Нормальний розподіл розмірів частинок зображений щонайменше на фіг. 5К.

[0077] Альтернативні характеристики монокристалічної форми А в композиції за п'ятим варіантом здійснення, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для першого варіанту здійснення.

Фармацевтичні композиції

[0078] В даному документі також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять монокристалічну форму (наприклад, форму А, В, С або D) або описану в даному документі композицію та фармацевтично прийнятний носій. Композиція містить частинки монокристалічної форми (наприклад, форми А, В, С або D) сполуки зі структурною формулою I. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для першого-четвертого варіантів здійснення.

[0079] Шостий варіант здійснення являє собою фармацевтичну композицію, що включає композицію (наприклад, композицію за п'ятим варіантом здійснення або будь-яким його аспектом), яка містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I і фармацевтично прийнятний носій. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми А, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для першого варіанту здійснення. Значення та альтернативні значення для $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношень, а також характеристики розподілу розмірів частинок (наприклад, унімодального, нормального) для частинок монокристалічної форми А являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення в будь-якому його аспекті.

[0080] Термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний розчинник, диспергуючий засіб, наповнювач, допоміжний засіб або інший матеріал, який змішують з активним інгредієнтом для забезпечення утворення фармацевтичної композиції, тобто лікарської форми, яку можна вводити суб'єкту. "Фармацевтично прийнятний носій" не повинен пригнічувати активність сполуки, з якою він складений. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі з рівня техніки.

[0081] Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби або наповнювачі, які можна використовувати в фармацевтичних композиціях за даним винаходом, включають без обмеження іонообмінні засоби, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, як наприклад, сироватковий альбумін людини, буферні речовини, як наприклад, фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, як наприклад протамінсульфат, динатрію гідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь та ланолін.

[0082] Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити перорально, парентерально (в тому числі підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньошкірно), в складі інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або через імплантаційний резервуар. Згідно з деякими варіантами здійснення запропоновані фармацевтичні композиції можна вводити внутрішньовенно та/або інтраперитонеально.

[0083] Застосовуваний у даному документі термін "парентеральне" включає методики підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, внутрішньоочних, інтравітреальних, внутрішньосуглобових, інтрасиновіальних, інтрастернальних, інтратекальних, внутрішньопечінкових, інтраперитонеальних, внутрішньовогнищевих та інтракраніальних ін'єкцій або інфузій. Переважно фармацевтичні композиції вводять перорально, підшкірно, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Стерильні ін'єкційні форми фармацевтичних композицій за даним винаходом можуть бути водними або масляними суспензіями. Дані суспензії можна складати згідно з методиками, відомими з рівня техніки, з використанням

придатних диспергуючих або зволожувальних засобів і суспендуєчих засобів. Стерильний ін'єкційний препарат може також бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Прийнятними наповнювачами і розчинниками, які можна використовувати серед інших, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовують як розчинник або суспендуєче середовище.

[0084] Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити перорально в будь-якій прийнятній для перорального введення лікарській формі, включаючи без обмеження капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, зазвичай використовуваних носії включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Змащувальні речовини, як наприклад, стеарат магнію, як правило, також додають. При пероральному введенні в формі капсул застосовуваних розріджувачі включають лактозу та висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії необхідні для перорального застосування, активний інгредієнт об'єднують з емульгуювальними і суспендувальними засобами. За необхідності можна додавати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники. Згідно з деякими варіантами здійснення запропонований пероральний склад складають для негайного вивільнення або подовженого/відстроченого вивільнення. Згідно з деякими варіантами здійснення дана композиція є придатною для трансбукального або сублінгвального введення, включаючи таблетки, таблетки для розсмоктування та пастилки. Запропонована сполука також може бути в мікроінкапсульованій формі.

[0085] Конкретні фармацевтично прийнятні носії, придатні для застосування в пероральному складі, як наприклад, таблетка або капсула, включають без обмеження мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH101), кроскармелозу натрію (Ac-Di-Sol), порошок колідону 30 (полівінілпіролідону, повідону), колоїдний кремнезем M5-P, стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH102), лаурилсульфат натрію (Kolliphor SLS Fine) і колоїдний кремнезем M5-P. Кожний із перерахованих вище носіїв можна застосовувати в пероральному складі або окремо, або в будь-якій комбінації.

[0086] Як альтернатива, фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити в формі супозиторіїв для ректального введення. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна також застосовувати місцево, особливо, якщо мішень для лікування включає ділянки або органи, які легко доступні під час місцевого нанесення, включаючи захворювання очей, шкіри або нижнього відділу кишечника. Придатні склади для місцевого застосування можна легко одержати для кожної з даних ділянок або органів.

[0087] Місцеве нанесення в нижньому відділі кишечника можна здійснити за допомогою складу ректального супозиторія (див. вище) або придатного складу для клізми. Також можна застосовувати місцеві трансдермальні пластирі, мазі, креми, пінки та гелі. Конкретні носії для застосування в місцевих складах включають без обмеження 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрин (HPBCD), метилцелюлозу, бензоат натрію, воду та гліцерин.

[0088] Для застосування в офтальмології запропоновані фармацевтичні композиції можна складати у вигляді тонкодисперсних суспензій або у вигляді мазі, як наприклад, на основі вазеліну.

[0089] Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна також вводити за допомогою назального аерозолі або лікарської форми для інгаляції.

[0090] Згідно з деякими варіантами здійснення фармацевтичні композиції за даним винаходом складені для інтраперитонеального введення.

[0091] Кількість сполуки зі структурною формулою I (наприклад, монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I) у фармацевтичних композиціях за даним винаходом є такою, що ефективна для значного інгібування CRM1 у біологічному зразку або у суб'єкта. Згідно з певними варіантами здійснення фармацевтичну композицію за даним винаходом складають для введення такої фармацевтичної композиції суб'єкту, який потребує цього. Застосовуваний у даному документі термін "суб'єкт" означає тварину. Згідно з деякими варіантами здійснення суб'єктом є людина. Згідно з деякими варіантами здійснення суб'єктом є пацієнт ветеринарного лікаря (тобто пацієнт, який є ссавцем, за винятком людини, наприклад, собака, кішка, кінь, свиня або гризун, як наприклад миша або пацюк). Згідно з деякими варіантами здійснення суб'єктом є собака. Згідно з іншими варіантами здійснення суб'єктом є людина (наприклад, пацієнт-людина).

[0092] Кількість сполуки зі структурною формулою I (наприклад, монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I), яку можна об'єднати з фармацевтично прийнятними матеріалами-носіями для одержання фармацевтичної композиції в одиничній лікарській формі,

буде варіювати в залежності від реципієнта, що підлягає лікуванню, та/або конкретного способу введення. Згідно з одним варіантом здійснення запропоновані фармацевтичні композиції слід складати таким чином, щоб пацієнту, який отримує дані композиції можна було ввести дозування сполуки зі структурною формулою I, що становить 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу.

5 Згідно з іншим варіантом здійснення дозування становить від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг маси тіла, або від 1 мг до 1000 мг/дозу кожні 4-120 годин, або згідно з вимогами конкретного лікарського засобу. Як правило, фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть вводити від приблизно 1 до приблизно 6 разів на добу.

[0093] Слід також розуміти, що конкретне дозування та схема лікування для будь-якого конкретного суб'єкта (наприклад, пацієнта) будуть залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських препаратів, висновок лікаря, а також тяжкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню.

[0094] При покращенні стану суб'єкта, якщо це необхідно, можна вводити підтримуючу дозу фармацевтичної композиції за даним винаходом. У подальшому дозу або частоту введення, або і перше, і друге можна знизити в залежності від симптомів до рівня, за якого підтримується покращений стан, якщо тяжкість симптомів послаблювалася до необхідного рівня. Однак, суб'єкти можуть потребувати інтермітуючої терапії на довготривалій основі за будь-якого повторного прояву симптомів захворювання.

20 Способи лікування і застосування для фармацевтичних композицій

[0095] Фармацевтичні композиції і сполуки, описані в даному документі, в цілому є придатними для інгібування CRM1 і, таким чином, придатними для лікування одного або декількох порушень, пов'язаних з активністю CRM1. Таким чином, згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування порушення, пов'язаного з активністю CRM1, що передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі фармацевтичної композиції. Сполуку зі структурною формулою I або її (моно)кристалічну форму, фармацевтичну композицію на її основі або комбінацію вищезгаданого можна також вводити в клітини в культурі, наприклад, *in vitro* або *ex vivo*, або суб'єкту, наприклад, *in vivo*, для лікування, попередження та/або діагностики різних порушень, включаючи описані нижче в даному документі.

[0096] Активність сполуки зі структурною формулою I або її (моно)кристалічної форми, фармацевтичної композиції на її основі або комбінації вищезгаданих як інгібітору CRM1 можна проаналізувати *in vitro*, *in vivo* або на клітинній лінії. Детальні умови для аналізу сполуки для аналізу сполуки зі структурною формулою I як інгібітору CRM1 викладені в міжнародній публікації WO 2013/019548.

[0097] Термін "лікувати" або "лікування" означає полегшення тяжкості симптомів, усунення причини симптомів або на тимчасовій, або на постійній основі, або попередження, або уповільнення прояву симптомів згаданого порушення або стану.

[0098] Застосовуваний у даному документі термін "CRM1-опосередковане" порушення або стан, або "порушення, пов'язане з активністю CRM1", означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, у виникненні яких, як відомо, відіграє роль CRM1. Відповідно, інший варіант здійснення за даним винаходом відноситься до лікування або полегшення тяжкості одного або декількох захворювань, у виникненні яких, як відомо, відіграє роль CRM1. Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід пропонує способи лікування у суб'єкта захворювання, пов'язаного з експресією або активністю білків p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFB, c-Abl, FOXO, COX-2 або HDAC (деацетилаз гістонів), що передбачають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі фармацевтичної композиції. Згідно з іншим варіантом здійснення даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості захворювання або стану, вибраного з проліферативного порушення (наприклад, раку), запального порушення, автоімунного порушення, вірусної інфекції, офтальмологічного порушення або нейродегенеративного порушення, де вказаний спосіб передбачає введення пацієнту, який потребує цього, сполуки або композиції згідно з даним винаходом. Згідно з більш конкретним варіантом здійснення даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості раку. Конкретні приклади згаданих вище порушень детально викладені нижче.

[0099] Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки зі структурною формулою I або її (моно)кристалічної форми (як правило, в описаній в даному документі фармацевтичній композиції), яка ефективна під час лікування або полегшення тяжкості одного або декількох симптомів порушення або стану. У випадку стимулювання загоєння ран терапевтично ефективна кількість являє собою кількість сполуки зі структурною формулою I або

її (моно)кристалічної форми (як правило, в описаній у даному документі фармацевтичній композиції), яка стимулює загоєння рани.

[00100] Застосовуваний у даному документі термін "стимуляція загоєння ран" означає лікування суб'єкта з раною і досягнення або часткового або повного загоєння рани. Стимуляція загоєння ран може означати, наприклад, одне або декілька з наступного: стимуляція епідермального закриття; стимуляція міграції клітин дерми; стимуляція дермального закриття в шарі дерми; зменшення ускладнень під час загоєння ран, наприклад, гіперплазія епідермісу і рубцевого зрощення, зменшення ризику розходження країв рани і стимуляція належного утворення рубця.

[00101] Види раку, що піддаються лікуванню за допомогою фармацевтичних композицій або сполук за даним винаходом, включають без обмеження гемобластози (лейкози, лімфоми, міеломи, включаючи множинну мієлому, мієлодиспластичний і мієлопроліферативний синдроми) та солідні пухлини (карциноми, як наприклад, карцинома передміхурової залози, молочної залози, легень, товстої кишки, підшлункової залози, нирок, яєчника, а також пухлини м'яких тканин і остеосаркоми та стромальні пухлини). Рак молочної залози (BC) може включати базальноподібний рак молочної залози (BLBC), рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) і рак молочної залози, що включає як BLBC, так і TNBC. Крім того, рак молочної залози може включати інвазивну або неінвазивну, внутрішньопротокову або часточкову карциному, тубулярну, медулярну, слизоутворюючу, папілярну, решітчасту карциному молочної залози, рак молочної залози у чоловіків, рецидивуючий або метастатичний рак молочної залози, листовидну пухлину молочної залози і рак соска молочної залози (хвороба Педжета).

[00102] Запальні порушення, що піддаються лікуванню за допомогою фармацевтичних композицій або сполук за даним винаходом, включають без обмеження розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, системний вовчак, системний склероз, синдроми, що супроводжуються васкулітом (що вражає дрібні, середні і великі судини), атеросклероз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, сепсис, псоріаз та інші дерматологічні запальні порушення (як наприклад, екзема, атопічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янка, склеродермія та дерматоз з компонентами гострого запалення, пемфігус, пемфігоїд, алергічний дерматит) і синдроми, що супроводжуються кропив'янкою.

[00103] Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню за допомогою фармацевтичних композицій або сполук за даним винаходом, включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит новонароджених, інфекції Коксаки, інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркітта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес губ і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусну хворобу, саркому Капоші, багатовогнищеву хворобу Кастлемана, первинну випотну лімфому, СНІД, грип, синдром Рея, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні і аногенітальні бородавки, папіломатоз гортані, бородавчасту епідермодисплазію), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, грипоподібний синдром, важкий бронхіоліт з пневмонією, корову краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу та оперізуючий герпес. Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню за допомогою сполук за даним винаходом, також включають хронічні вірусні інфекції, в тому числі гепатит В і гепатит С.

[00104] Ілюстративні офтальмологічні порушення включають без обмеження набряк жовтої плями (діабетичний і недіабетичний набряк жовтої плями), суху і вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дископодібну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк повік, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендоефтальміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетоподібний кератит, офтальмологічне захворювання, яке асоціюється з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму

вітроретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хвороба Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкемічну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеvu ретинопатію, ретикулярну дисгенезію рогівкового епітелію або катаракту.

5 [00105] Нейродегенеративні захворювання, що піддаються лікуванню за допомогою фармацевтичних композицій або сполук за даним винаходом, включають без обмеження хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера і хворобу Гантінгтона, а також аміотрофічний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу Геріга).

10 [00106] Фармацевтичні композиції або сполуки, описані в даному документі, також можна застосовувати для лікування порушень з аномальним ростом тканини і фіброзом, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легень, фіброз печінки, гломерулонефрит, порушення функції нирок, обумовлене полікістозом (PKD), та інші порушення функції нирок.

15 [00107] Фармацевтичні композиції або сполуки, описані в даному документі, також можна застосовувати для лікування порушень, пов'язаних з прийомом їжі, як наприклад, ожиріння та гіперфагія.

[00108] Згідно з іншим варіантом здійснення фармацевтичну композицію або сполуку, описані в даному документі, можна застосовувати для лікування або попередження алергій та порушень діяльності органів дихання, що включають астму, бронхіт, фіброз легень, алергічний риніт, отруєння киснем, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD).

20 [00109] Згідно з деякими варіантами здійснення порушення або стан, пов'язані з активністю CRM1, являть собою бета-таласемію, м'язову дистрофію, артрит, наприклад, остеоартрит і ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, травматичне пошкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку, сепсис, ревматичне захворювання, рак, атеросклероз, діабет 1 типу, діабет 2 типу, захворювання нирок, викликане лептоспірозом, глаукому, захворювання сітківки, старіння, головний біль, біль, комплексний регіонарний больовий синдром, гіпертрофію серця, м'язову атрофію, порушення катаболізму, ожиріння, затримку розвитку плоду, гіперхолестеринемію, захворювання серця, хронічну серцеву недостатність, ішемію/реперфузію, інсульт, аневризму судин головного мозку, стенокардію, захворювання легень, кістозний фіброз, індуковане кислотою пошкодження легень, легенеvu гіпертензію, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, синдром Шегрена, синдром гіалінових мембран, захворювання нирок, захворювання гломерулярного апарату нирок, алкогольне захворювання печінки, захворювання шлунково-кишкового тракту, перитонеальний ендометріоз, захворювання шкіри, риносинусит, мезотеліому, ангідротичну ектодермальну дисплазію-ID, хворобу Бехчета, синдром нетримання пігменту, туберкульоз, астму, хворобу Крона, коліт, алергічні захворювання очей, апендицит, хворобу Педжета, панкреатит, періодонтит, ендометріоз, запальне захворювання кишечника, запальне захворювання легень, індуковані діоксидом кремнію захворювання, синдром обструктивного апное вві сні, СНІД, ВІЛ-1, автоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, вовчак, вовчаковий нефрит, сімейну середземноморську лихоманку, синдром вродженої періодичної лихоманки, психосоціальні стресові захворювання, нейропатологічні захворювання, сімейну амілоїдну полінейропатію, запальну нейропатію, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, хворобу Гантінгтона, катаракту або втрату слуху.

45 [00110] Згідно з іншими варіантами здійснення порушення або стан, пов'язані з активністю CRM1, являють собою травму голови, увеїт, запальну біль, алерген-індуковану астму, не алерген-індуковану астму, гломерулонефрит, виразковий коліт, некротизуючий ентероколіт, гіперімуноглобулінемію D з поворотною лихоманкою (HIDS), періодичний синдром, асоційований з TNF-рецептором (TRAPS), кріопірин-асоційовані періодичні синдроми, синдром Макла-Уеллса (кропив'янка, глухота, амілоїдоз), сімейну холододу кропив'янку, мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), періодичну лихоманку, афтозний стоматит, фарингіт і аденіт (синдром PFAPA), синдром Блау, піогенний стерильний артрит, гангренозну піодермію, акне (PAPA), недостатність антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (DIRA), субарахноїдальний крововилив, полікістоз нирок, трансплантацію, трансплантацію органів, трансплантацію тканин, мієлодиспластичний синдром, запалення, індуковане дратівливим засобом, запалення, індуковане рослинним дратівливим засобом, запалення, індуковане отруйним плющем/урушиоловою олією, запалення, індуковане хімічним дратівливим засобом, запалення, індуковане бджолою отрутою, запалення, індуковане укусами комах, сонячний опік, опіки, дерматит, ендотоксемию, пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, алкогольний гепатит або пошкодження нирок, спричинене паразитарними інфекціями.

[00111] Згідно з іншими аспектами даний винахід пропонує застосування фармацевтичної композиції або сполук, описаних у даному документі, для одержання лікарського препарату для лікування порушення, пов'язаного з активністю CRM1. Даний винахід також пропонує описану в даному документі фармацевтичну композицію для застосування під час лікування порушення, пов'язаного з активністю CRM1. Конкретні приклади порушень, пов'язаних з активністю CRM1, детально викладені в даному документі.

[00112] Згідно з ще одними аспектами даний винахід пропонує застосування фармацевтичної композиції або сполук, описаних у даному документі, для одержання лікарського препарату для лікування у суб'єкта захворювання, пов'язаного з експресією або активністю білків p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, FOXO, COX-2 або HDAC. Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід пропонує застосування фармацевтичної композиції, описаної в даному документі, в одержанні лікарського препарату для лікування будь-якого виду раку та/або неопластичних порушень, порушень ангиогенезу, автоімунних порушень, запальних порушень та/або захворювань, епігенетичних змін, гормональних порушень та/або захворювань, вірусних захворювань, нейродегенеративних порушень та/або захворювань, ран та офтальмологічних порушень.

[00113] Згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід пропонує спосіб інгібування CRM1 у біологічному зразку, що передбачає приведення біологічного зразка в контакт з фармацевтичною композицією за даним винаходом або її введення пацієнту.

Неопластичні порушення

[00114] Описані в даному документі фармацевтичну композицію або сполуку можна застосовувати для лікування неопластичного порушення. "Неопластичне порушення" являє собою захворювання або порушення, яке характеризується клітинами, здатними до автономного росту або реплікації, наприклад, патологічний статус або стан, що характеризується проліферативним ростом клітин. Ілюстративні неопластичні порушення включають в себе карциному, саркому, метастатичні порушення, наприклад, пухлини, що виникають з передміхурової залози, головного мозку, кістки, товстої кишки, легені, молочної залози, яєчника та печінки, гематопоетичні неопластичні порушення, наприклад, лейкомії, лімфоми, мієлому та інші злоякісні порушення плазматичних клітин, а також пухлинні метастази. Переважаючі види раку включають в себе рак молочної залози, передміхурової залози, товстої кишки, легень, печінки і підшлункової залози. Лікування сполукою повинно здійснюватися за її кількості, яка ефективна для зменшення інтенсивності щонайменше одного симптому неопластичного порушення, наприклад, зниження проліферації клітин, зниження маси пухлини тощо.

[00115] Розкриті способи є придатними в попередженні і лікуванні раку, включаючи, наприклад, солідні пухлини, пухлини м'яких тканин і їхні метастази, а також синдромів сімейного раку, як наприклад, синдром Лі Фраумені, синдроми сімейного раку молочної залози-яєчника (мутації в BRCA1 або BRAC2) та інші. Розкриті способи також придатні для лікування видів раку, які не є солідними. Ілюстративні солідні пухлини включають злоякісні новоутворення (наприклад, саркоми, аденокарциноми і карциноми) в різних системах органів, таких, які виникають в легенях, молочній залозі, лімфоїдній тканині, шлунково-кишковому (наприклад, товста кишка) та уrogenітальному (наприклад, пухлини нирки, уротелію або яєчка) трактах, в глотці, передміхуровій залозі та яєчнику. Ілюстративні аденокарциноми включають форми колоректального раку, нирково-клітинну карциному, рак печінки, недрібноклітинну карциному легені та рак тонкого кишечника.

[00116] Ілюстративні види раку, описані Національним інститутом раку, включають в себе гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; гострий мієлоїдний лейкоз у дорослих; адренокортикальну карциному; адренокортикальну карциному у дітей; СНІД-асоційовану лімфому; СНІД-асоційовані злоякісні новоутворення; рак анального каналу; астроцитому мозочка у дітей; астроцитому головного мозку у дітей; рак позапечінкових жовчних проток; рак жовчного міхура; рак жовчного міхура у дітей; рак кістки, остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому; гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку у дорослих; пухлину головного мозку, гліому стовбура головного мозку у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка у дітей; пухлину головного мозку, астроцитому мозочка/злоякісну гліому у дітей; пухлину головного мозку, епендіому у дітей; пухлину головного мозку, медулобластому у дітей; пухлину головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину головного мозку, гліому зорового шляху та гіпоталамуса у дітей; пухлину головного мозку у дітей (інший вид); рак молочної залози; рак молочної залози та вагітність; рак молочної залози у дітей; рак молочної залози у чоловіків; аденоми/карциноїди бронха у дітей; карциноїдну пухлину у дітей; карциноїдну

пухлину шлунково-кишкового тракту; аденокортикальну карциному; карциному з островкових клітин; карциному з невідомою первинною локалізацією; первинну лімфому центральної нервової системи; астроцитому головного мозку у дітей; астроцитому мозочка/злоскісну гліому у дітей; рак шийки матки; види раку у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлогенний лейкоз; хронічні мієлопроліферативні порушення; світлоклітинну саркому сухожильної піхви; рак товстого кишечника; колоректальний рак у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак ендометрія; епендіому у дітей; епітеліальний рак яєчника; рак стравоходу; рак стравоходу у дітей; сімейство пухлин Юінга; екстракраніальну герміногенну пухлину у дітей; позагонадну герміногенну пухлину; рак позапечінкових жовчних проток; рак ока у формі інтраокулярної меланоми; рак ока у формі ретинобластоми; рак жовчного міхура; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; гастроінтестинальну карциноідну пухлину; екстракраніальну гермінативну пухлину у дітей; позагонадну герміногенну пухлину; герміногенну пухлину яєчника; гестаційну трофобластичну пухлину; гліому стовбура головного мозку у дітей; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; волосатоклітинний лейкоз; рак голови і шиї; гепатоцелюлярний рак печінки у дорослих (первинний); гепатоцелюлярний рак (печінки) у дітей (первинний); лімфому Ходжкіна у дорослих; лімфому Ходжкіна у дітей; лімфому Ходжкіна при вагітності; гіпофарингеальний рак; гліому гіпоталамуса та зорового шляху у дітей; інтраокулярну меланому; карциному островкових клітин (ендокринної частини підшлункової залози); саркому Капоші; рак нирки; рак гортані; рак гортані у дітей; гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; гострий мієлоїдний лейкоз у дорослих; гострий мієлоїдний лейкоз у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний мієлогенний лейкоз; волосатоклітинний лейкоз; рак губи та ротової порожнини; рак печінки у дорослих (первинний); рак печінки у дітей (первинний); недрібноклітинний рак легені; дрібноклітинний рак легені; гострий лімфобластний лейкоз у дорослих; гострий лімфобластний лейкоз у дітей; хронічний лімфоцитарний лейкоз; СНІД-асоційовану лімфому; лімфому центральної нервової системи (первинну); Т-клітинну лімфому шкіри; лімфому Ходжкіна у дорослих; лімфому Ходжкіна у дітей; лімфому Ходжкіна при вагітності; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому при вагітності; первинну лімфому центральної нервової системи; макроглобулінемію Вальденстрема; рак молочної залози у чоловіків; злоскісну мезотеліому у дорослих; злоскісну мезотеліому у дітей; злоскісну тіому; медулобластому у дітей; меланому; інтраокулярну меланому; карциному з клітин Меркеля; злоскісну мезотеліому; метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження; синдром множинної ендокринної неоплазії у дітей; множинну мієлому/новоутворення з плазматичних клітин; грибоподібні мікози; мієлодиспластичні синдроми; хронічний мієлогенний лейкоз; гостру мієлоїдну лейкемію у дітей; множинну мієлому; хронічні мієлопроліферативні порушення; рак носової порожнини та придаткових пазух носу; рак носоглотки; рак носоглотки у дітей; нейробластому; неходжкінську лімфому у дорослих; неходжкінську лімфому у дітей; неходжкінську лімфому при вагітності; недрібноклітинний рак легені; рак ротової порожнини у дітей; рак ротової порожнини і губи; рак ротоглотки; остеосаркому/злоскісну фіброзну гістіоцитому кістки; рак яєчника у дітей; рак епітелію яєчника; герміногенну пухлину яєчника; пухлину яєчника з низьким потенціалом злоскісності; рак підшлункової залози; рак підшлункової залози у дітей; рак островкових клітин підшлункової залози; рак носової порожнини та придаткових пазух носу; рак парацитоподібної залози; рак статевого члена; феохромоцитому; пінеальні і супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; пухлину гіпофіза; новоутворення з плазматичних клітин/множинну мієлому; плеврорегеневу бластому; вагітність і рак молочної залози; вагітність і лімфому Ходжкіна; вагітність і неходжкінську лімфому; первинну лімфому центральної нервової системи; первинний рак печінки у дорослих; первинний рак печінки у дітей; рак передміхурової залози; рак прямої кишки; рак клітин ниркового епітелію (нирки); рак клітин ниркового епітелію у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів тазу та уретри; ретинобластому; рабдіоміосаркому у дітей; рак слинної залози; рак слинної залози у дітей; саркому, пухлини сімейства Юінга; саркому Капоші; саркому (остеосаркому)/злоскісну фіброзну гістіоцитому кістки; саркому, рабдіоміосаркому у дітей; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; синдром Сезарі; рак шкіри, рак шкіри у дітей; рак шкіри (меланому); карциному шкіри з клітин Меркеля; дрібноклітинний рак легені; рак тонкого кишечника; саркому м'яких тканин у дорослих; саркому м'яких тканин у дітей; плоскоклітинний метастатичний рак шиї невідомого походження; рак шлунково-кишкового тракту (шлунка); рак шлунково-кишкового тракту (шлунка) у дітей; супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини у дітей; Т-клітинну лімфому шкіри; рак яєчка; тімому у дітей; злоскісну тіому; рак щитоподібної залози; рак щитоподібної залози у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів

тазу та уретри; гестаційну трофобластичну пухлину; рак невідомої первинної локалізації в дітей; нетипові види раку у дітей; перехідно-клітинний рак нирки, органів тазу та уретри; рак уретри; саркому матки; рак піхви; гліому зорового шляху і гіпоталамуса у дітей; рак вульви; макроглобулінемію Вальденстрема та пухлину Вільмса.

5 [00117] Наступні ілюстративні види раку включають в себе дифузну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) та лімфому з клітин мантийної зони (MCL). Додаткові ілюстративні види раку включають в себе рак каналу шийки матки, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL, В - або Т-клітинну лімфому, тучноклітинний рак, гліобластому, нейробластому, фолікулярну лімфому і синдром Ріхтера.

10 [00118] Ілюстративні саркоми включають фібросаркому, альвеолярну саркому м'яких тканин (ASPS), ліпосаркому, лейоміосаркому, хондросаркому, синовіальну саркому, хордому, веретенноклітинну саркому, гістіоцитому, рабдоміосаркому, саркому Юінга, нейроектодермальну саркому, листовидну саркому/остеогенную саркому та хондробластну остеосаркому.

15 [00119] Метастази вищевказаних видів раку також можна лікувати або попереджати згідно зі способами, описаними в даному документі.

Види комбінованої терапії

[00120] Згідно з деякими варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I або її (моно)кристалічну форму (наприклад, в описаній в даному документі фармацевтичній композиції) вводять разом з додатковим "другим" терапевтичним засобом або засобом лікування. Вибір другого терапевтичного засобу можна зробити з будь-якого засобу, який зазвичай використовують у монотерапії для лікування зазначеного захворювання або стану. Застосовуваний у даному документі термін "вводять разом" і пов'язані з ним терміни означають одноразове або послідовне введення терапевтичних засобів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку зі структурною формулою I можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно в окремих лікарських формах або разом в одиничній стандартній лікарській формі. Відповідно, даний винахід пропонує одиничну стандартну лікарську форму, що містить сполуку зі структурною формулою I (наприклад, кристалічну форму або монокристалічну форму сполуки зі структурною формулою I), додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій.

30 [00121] Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу, якщо суб'єкту вводять другий терапевтичний засіб, то ефективна кількість сполуки зі структурною формулою I менше її ефективної кількості, яка була б потрібна без введення другого терапевтичного засобу. Згідно з іншим варіантом здійснення ефективна кількість другого терапевтичного засобу менше його кількості, яка була б потрібна без введення сполуки зі структурною формулою I. Таким способом можна звести до мінімуму небажані побічні ефекти, асоційовані з високими дозами того або іншого засобу. Фахівцям у даній галузі будуть очевидні інші потенційні переваги (включаючи без обмеження покращені схеми дозування та/або знижену вартість лікарського засобу). Додаткові засоби можна вводити окремо, у вигляді частини схеми з багатократними дозами, від сполуки зі структурною формулою I. Як альтернатива, такі засоби можуть бути частиною одиничної лікарської форми, змішаної зі сполукою зі структурною формулою I в одній фармацевтичній композиції.

45 [00122] Згідно з певними варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I або її (моно)кристалічну форму (наприклад, в описаній в даному документі фармацевтичній композиції) можна вводити окремо або в комбінації з іншими сполуками, придатними для лікування або попередження запалення. Ілюстративні протизапальні засоби включають, наприклад, стероїди (наприклад, кортизол, кортизон, флудрокортизон, преднізон, 6[альфа]-метилпреднізон, триамцинолон, бетаметазон або дексаметазон), нестероїдні протизапальні засоби (NSAID (наприклад, аспірин, ацетамінофен, толметин, ібупрофен, мефенамінову кислоту, піроксикам, набуметон, рофекоксиб, целекоксиб, етодолак або німесулід). Згідно з іншим варіантом здійснення інший терапевтичний засіб являє собою антибіотик (наприклад, ванкоміцин, пеніцилін, амоксицилін, ампіцилін, цефотаксим, цефтриаксон, цефіксим, рифампін, метронідазол, доксициклін або стрептоміцин). Згідно з іншим варіантом здійснення іншим терапевтичним засобом є інгібітор PDE4 (наприклад, рофлуміласт або роліпрам). Згідно з іншим варіантом здійснення іншим терапевтичним засобом є антигістамінний засіб (наприклад, циклізин, гідроксизин, прометазин або дифенгідрамін). Згідно з іншим варіантом здійснення іншим терапевтичним засобом є протималярійний засіб (наприклад, артемізинін, артемизин, артсунат, хлорохіну фосфат, мефлохіну гідрохлорид, доксицикліну гіклат, прогуанілу гідрохлорид, атоваквон або галогенфантрин). Згідно з одним варіантом здійснення іншою сполукою є дротрекогін альфа. Згідно з конкретним варіантом здійснення сполуку зі структурною формулою I або її (моно)кристалічну форму (наприклад, в описаній у даному

документі фармацевтичній композиції) вводять в комбінації з дексаметазоном.

[00123] Додаткові приклади протизапальних засобів включають, наприклад, ацеклофенак, ацеметацин, е-ацетамідокапронову кислоту, ацетамінофен, ацетаміносалол, ацетанілід, ацетилсаліцилову кислоту, S-аденозилметіонін, алклофенак, алклометазон, алфентаніл, алгестон, алілпродин, алмінопрофен, алоксиприн, альфапродин, алюміній біс(ацетилсаліцилат), амцинолід, амфенак, амінохлортеноксазин, 3-аміно-4-гідроксимасляну кислоту, 2-аміно-4-піколін, амінопропілон, амінопірин, аміксетрин, амонію саліцилат, ампіроксикам, амтолметин гуацил, анілеридин, антипірин, антрафенін, апазон, беклометазон, бендазак, бенорилат, беноксапрофен, бензпіперилон, бензидамін, бензилморфін, бермопрофен, бетаметазон, бетаметазон-17-валерат, безитрамід, [альфа]-бісаболол, бромфенак, п-бромоеацетанілід, 5-бромосаліцилової кислоти ацетат, бромосалігенін, буцетин, буклоксову кислоту, буколом, будесонід, буфексмак, бумадизон, бупренорфін, бутацетин, бутибуфен, буторфанол, карбамазепін, карбіфен, карпрофен, карсалам, хлорбутанол, хлорпреднізон, хлортеноксазин, холін саліцилат, цинхофен, цинметацин, цирамадол, кліданак, клобетазол, клокортолон, клометацин, клонітазен, клоніксин, клопірак, клопреднол, клов, кодеїн, кодеїн метилбромід, кодеїн фосфат, кодеїн сульфат, кортизон, кортивазол, кропроламід, кротетамід, циклазоцин, дефлазакорт, дегідротестостерон, дезоморфін, дезонід, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазон-21-ізонікотинат, дексоксадрол, декстроморамід, декстропропаксифен, деоксикортикостерон, дезоцин, діампромід, діаморфон, диклофенак, дифенамізол, дифенпірамід, дифлоразон, дифлукортолон, дифлунізал, дифлупреднат, дигідрокодеїн, дигідрокодеїнон енолацетат, дигідроморфін, дигідроксіалюмінію ацетилсаліцилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилу бутират, дипіпанон, дипроцетил, дипірон, дитазол, дроксикам, еморфазон, ефенамінову кислоту, еноксолон, епіризол, ептазоцин, етерсалат, етензамід, етогептазин, етоксазен, етилметилтіамбутен, етилморфін, етодолак, етофенамат, етонітазен, евгенол, фелбінак, фенбуфен, фенклозинову кислоту, фендозал, фенопрофен, фентаніл, фентіазак, фепадинол, фепразон, флоктафенін, флаузакарт, флуклоронід, флуфенамову кислоту, флуметазон, флунізолід, флуніксин, флуноксапрофен, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, флуоцинолону ацетонід, флуокортинбутил, флуокортолон, флуорезон, флуорометолон, флуперолон, флупіртин, флупредніден, флупреднізолон, флупроквазон, флурандренолід, флурбіпрофен, флутиказон, формокортал, фосфозал, гентизинову кислоту, глафенін, глюкаметацин, гліколь саліцилат, гвайазулен, гальцинонід, галобетазол, галометазон, галопреднон, героїн, гідрокодон, гідрокортамат, гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону сукцинат, гідрокортизону гемісукцинат, гідрокортизону 21-лізинат, гідрокортизону ципіонат, гідроморфон, гідроксипетидин, ібуфенак, ібупрофен, ібупроксам, імідазол саліцилат, індометацин, індопрофен, ізофезолак, ізофлупредон, ізофлупредон ацетат, ізоладол, ізометадон, ізоніксин, ізоксепак, ізоксикам, кетобемідон, кетопрофен, кеторолак, п-лактофенетид, лефетамін, левалорфан, леворфанол, левовфенацил-морфан, лофентаніл, лоназол, лорноксикам, локсопрофен, лізину ацетилсаліцилат, мазипредон, меклофенамову кислоту, медризон, мефенамову кислоту, мелоксикам, меперидин, мепреднізон, мептазинол, мезаламін, метазоцин, метадон, метотримепразин, метилпреднізолон, метилпреднізолону ацетат, метилпреднізолону натрію сукцинат, метилпреднізолону сулептанат, метіазинову кислоту, метофолін, метопон, мофебутазон, мофезолак, мометазон, моразон, морфін, морфіну гідрохлорид, морфіну сульфат, морфоліну саліцилат, мірофін, набуметон, налбуфін, налорфін, 1-нафтилсаліцилат, напроксен, нарцеїн, нефопам, нікоморфін, ніфеназон, ніфлумову кислоту, німесулід, 5'-нітро-2'-пропоксиацетанілід, норлеворфанол, норметадон, норморфін, норпіпанон, олсалазин, опіум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, параметазон, паранілін, парсалмід, пентазоцин, перизоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопіридину гідрохлорид, фенокол, фенотеридин, фенотіразон, феноморфан, фенілацетилсаліцилат, фенілбутазон, фенілсаліцилат, фенірамідол, пікетопрофен, пімінодин, піпебузон, піперилон, піразолак, піритрамід, піроксикам, пірпрофен, пранопрофен, преднікарбат, преднізолон, преднізон, преднівал, предніліден, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, проперидин, пропірам, пропаксифен, пропіфеназон, проквазон, протизинову кислоту, проксазол, раміфеназон, реміфентаніл, римазоліуму метилсульфат, салацетамід, саліцин, саліциламід, саліциламід о-оцтову кислоту, саліцилову кислоту, саліцилсірчану кислоту, салсалат, салверин, симетрид, суфентаніл, сульфазалазин, суліндак, супероксиддисмутаза, супрофен, суксibuзон, талніфлумат, тенідап, теноксикам, терофенамат, тетрандрин, тіазолінобутазон, тіапрофенову кислоту, тіарамід, тилідин, тиноридин, тиксокортол, толфенамову кислоту, толметин, трамадол, триамцінолон, триамцінолон ацетонід, тропезин, вімінол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен і зомепірак.

[00124] Згідно з одним варіантом здійснення сполуку зі структурною формулою I можна вводити з селективним інгібітором COX-2 для лікування або попередження запалення. Ілюстративні селективні інгібітори COX-2 включають, наприклад, деракоксиб, парекоксиб, целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб і люміракоксиб.

[00125] Згідно з деякими варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I вводять в комбінації з антрацикліном або інгібітором топоізомерази II. Згідно з деякими варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I вводять в комбінації з доксорубіцином (Dox). Згідно з певними варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I вводять в комбінації з бортезомібом (у том числі в більш широкому сенсі з карфілзомібом).

Комбіновані способи терапії раку

[00126] Згідно з деякими варіантами здійснення сполуку зі структурною формулою I або її (моно)кристалічну форму (наприклад, в описаній в даному документі фармацевтичній композиції) вводять разом з додатковим протираковим засобом лікування. Ілюстративні види протиракового лікування включають, наприклад: хіміотерапію, види цільової терапії, як наприклад, терапія антитілами, терапія інгібіторами кіназ, імунотерапія та гормональна терапія, епігенетична терапія, терапія інгібіторами протеасом і види протиангіогенної терапії. Приклади кожного з даних видів лікування наведені нижче. Застосовувані у даному документі терміни "комбінований", "в комбінації" та пов'язані з ними терміни означають одночасне або послідовне введення терапевтичних засобів згідно з даним винаходом. Наприклад, сполуку зі структурною формулою I можна вводити з іншим терапевтичним засобом одночасно або послідовно в окремих лікарських формах або разом в одиничній стандартній лікарській формі. Відповідно, даний винахід пропонує одиничну стандартну лікарську форму, що містить сполуку зі структурною формулою I (наприклад, кристалічну форму або монокристалічну форму сполуку зі структурною формулою I), додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій.

[00127] Кількість як сполуки за даним винаходом, так і додаткового терапевтичного засобу (в тих композиціях, які містять описаний вище додатковий терапевтичний засіб), які можна поєднувати з матеріалами-носіями для одержання одиничної лікарської форми, буде залежати від реципієнта, що підлягає лікуванню, та конкретного способу введення. Переважно фармацевтичні композиції за даним винаходом необхідно складати таким чином, щоб можна було ввести сполуку за даним винаходом зі структурною формулою I за дозування, що становить 0,01-100 мг/кг маси тіла/добу.

Хіміотерапія

[00128] Згідно з деякими варіантами здійснення описану в даному документі фармацевтичну композицію вводять одночасно з проведенням хіміотерапії. Хіміотерапія являє собою лікування раку за допомогою лікарських засобів, які здатні руйнувати ракові клітини. "Хіміотерапія", на відміну від цільової терапії, зазвичай передбачає цитотоксичні лікарські засоби, які зазвичай впливають на клітини, що швидко діляться. Хіміотерапевтичні лікарські засоби перешкоджають поділу клітин різними можливими способами, наприклад, шляхом порушення дуплікації ДНК або розходження новоутворених хромосом. Більшість форм хіміотерапії цілеспрямовано впливають на клітини, що швидко діляться, і не проявляють специфічності щодо ракових клітин, хоча деяка ступінь специфічності може бути обумовлена нездатністю багатьох ракових клітин до репарації пошкоджень ДНК, тоді як нормальні клітини зазвичай здатні до цього.

[00129] Приклади хіміотерапевтичних засобів, використовуваних в протипухлинній терапії, включають, наприклад, антиметаболіти (наприклад, фолієву кислоту, похідні пурину та піримідину) та алкілувальні засоби (наприклад, азотистий іприт, нітрозосечовини, платину, алкілсульфонати, гідразини, триазени, азириди, веретенну отруту, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомерази тощо). Ілюстративні засоби включають акларубіцин, актиноміцин, алітретинон, альтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, миш'яку триоксид, аспарагіназу, атразентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезоміб, бусульфат, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карбоквон, карфілзоміб, кармофур, кармустин, целекоксиб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлорметин, СНОЕР-21, СНОР, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспазу, циклофосфамід, цитарабін або ара-С, дакарбазин, дактиноміцин, DA ЕРОСН, даратумумаб, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, дексаметазон, доцетаксел, доксорубіцин, ефапроксирал, елескломол, елзамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, ерибулін, естрамустин, етоглуцид, етопозид, FLAG (Flu+Cy), флоксурин, флударабін, фторурацил (5FU), FOLFOX, фотемустин, гемцитабін, гемцитабін-оксалиплатин (GemOx), імплантанти гліаделу, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ібрутиніб, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, іксазоміб, ларотаксил, леналідомід, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, лукантон, маносульфат, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат,

метил-амінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, Nab-паклітаксел, недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксаліплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, PLD (пегільований ліпосомальний доксорубіцин), плікаміцин, помалідомід, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустин, R-CHOP, r-dhaox, r-dhar, ритуксимаб, ромідепсин, рубітекан, сапацитабін, семустин, ситимаген цераденовек, сорафоніб, сатраплатин, стрептозоцин, талапорфін, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотепу, тіазофури, тіогуанін, типіфарніб, топотекан, трабектедин, триациквон, триетеленмеламін, триплатин, третиноїн, треосульфат, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, зорубіцин та інші цитостатичні або цитотоксичні засоби, описані в даному документі.

[00130] Оскільки деякі лікарські засоби діють більш ефективно за сумісного введення, ніж окремо, два або більше лікарських засобів часто вводять в один і той же час. Часто два або більше хіміотерапевтичних засобів використовують у вигляді комбінованої хіміотерапії. Згідно з деякими варіантами здійснення хіміотерапевтичних засобів (у тому числі у формі комбінованої хіміотерапії) можна використовувати в комбінації з описаною в даному документі фармацевтичною композицією.

Цільова терапія

[00131] Цільова терапія заснована на застосуванні засобів, які є специфічними у відношенні до дерегульованих білків ракових клітин. Низькомолекулярні цільові лікарські засоби, як правило, являють собою інгібітори ферментних доменів в мутованих, надекспресованих або з інших причин критичних білках ракової клітини. Типовими прикладами є інгібітори тирозинкінази, як наприклад, акситиніб, босутиніб, цедираніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестортиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб і вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, як наприклад, алвоцидид і селіцикліб. Терапія моноклональними антитілами є іншою стратегією, в якій терапевтичний засіб являє собою антитіло, що специфічно зв'язується з білком на поверхні ракових клітин. Прикладами є антитіло до HER2/neu - трастузумаб (Herceptin®), що зазвичай застосовується у випадках раку молочної залози, та антитіло до CD20 - ритуксимаб і тозитумомаб, зазвичай застосовувані у випадках В-клітинних злоякісних новоутворень. Інші типові антитіла включають цетуксимаб, панітумомаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Типові гібридні білки включають афліберцепт і денілейкін дифтитокс. Згідно з деякими варіантами здійснення цільову терапію можна використовувати в комбінації з описаною в даному документі фармацевтичною композицією, наприклад, глівеком (Vignari and Wang 2001).

[00132] Цільова терапія також може включати малі пептиди як "елементи, що наводять", які можуть зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітини або порушеного екстрацелюлярного матриксу навколо пухлини. Радіонукліди, приєднані до цих пептидів (наприклад, RGD), згодом знищують ракову клітину, якщо нуклід розпадається поруч з клітиною. Приклад такої терапії включає BEXXAR®.

Ангіогенез

[00133] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, пов'язаного з ангіогенезом. Захворювання, пов'язані з ангіогенезом, включають рак, серцево-судинне захворювання і макулодистрофію.

[00134] Ангіогенез являє собою фізіологічний процес, що включає розростання нових кровоносних судин з вже існуючих судин. Ангіогенез являє собою нормальний і життєво важливий процес у рості та розвитку, а також у загоєнні ран і утворенні грануляційної тканини. Однак, він також є основною стадією в переході пухлин від неактивного стану в злоякісний. Ангіогенез може являти собою мішень для боротьби з захворюваннями, які характеризуються або слабкою васкуляризацією, або аномально розвиненою судинною системою.

[00135] У боротьбі з такими захворюваннями може допомогти застосування специфічних сполук, які можуть інгібувати або індукувати утворення нових кровоносних судин в організмі. Наявність кровоносних судин в тій ділянці, де вони повинні бути відсутніми, може порушувати механічні властивості тканини, збільшуючи вірогідність недостатності. Відсутність кровоносних судин в тканині, що заживає, або іншим чином метаболічно активній тканині може інгібувати загоєння або інші важливі функції. Ряд захворювань, як наприклад, хронічні рани з ішемією, є результатом недостатності або незадовільного формування кровоносних судин, і вони можуть піддаватися компенсаторному лікуванню шляхом місцевого розростання кровоносних судин, що, таким чином, сприяє доставці нових поживних речовин в ділянку і сприяє загоєнню. Інші захворювання, як наприклад, вікова макулодистрофія, можуть виникати в результаті місцевого

розростання кровоносних судин, що зачіпає нормальні фізіологічні процеси.

[00136] Було продемонстровано, що фактор росту ендотелію судин (VEGF) є основним чинником, що впливає на ангиогенез, який збільшує кількість капілярів у певній судинній мережі. Позитивна регуляція VEGF являє собою основний компонент фізіологічної відповіді на фізичне навантаження, і його роль у ангиогенезі передбачається як можливе лікування при пошкодженнях судин. Дослідження *in vitro* явно демонструють, що VEGF є високоактивним стимулятором ангиогенезу, оскільки в присутності даного фактора росту висіяні клітини ендотелію будуть проліферувати та переміщатися, утворюючи згодом трубчасті структури, схожі на капіляри.

[00137] Пухлини індукують ріст кровоносних судин (ангиогенез) шляхом секреції різних факторів росту (наприклад, VEGF). Фактори росту, як наприклад, bFGF і VEGF, можуть індукувати проростання капілярів у пухлину, за допомогою яких, як припускають деякі дослідники, доставляються необхідні поживні речовини, що сприяє поширенню пухлини.

[00138] Ангиогенез являє собою відмінну терапевтичну мішень для лікування серцево-судинного захворювання. Він являє собою високоактивний фізіологічний процес, що лежить в основі природного способу, за допомогою якого наш організм реагує на зменшення кровопостачання життєво важливих органів, а саме шляхом створення нових колатеральних судин для подолання наслідків ішемічного інсульту.

[00139] Надекспресія VEGF викликає підвищену проникність кровоносних судин на додаток до стимуляції ангиогенезу. При вологій формі макулодистрофії VEGF є причиною проліферації капілярів у сітківку. Оскільки підвищення інтенсивності ангиогенезу також призводить до виникнення набряку, кров та інші рідкі середовища сітківки просочуються в тканини сітківки, викликаючи втрату зору.

[00140] Антиангиогенна терапія може включати застосування інгібіторів кіназ, що цілеспрямовано впливають на фактор росту ендотелію (VEGF), як наприклад, сунітиніб, сорафетиніб, або моноклональних антитіл, або рецептора, який "притягує" VEGF або селективно зв'язується з рецепторами для VEGF, включаючи бевацизумаб або VEGF-пастку, або талідомід, або його аналоги (леналідомід, помалідомід), або засобів, які цілеспрямовано впливають на мішені процесу ангиогенезу, що не належать до VEGF, як наприклад, фактор росту фібробластів (FGF), ангиопетини або ангиостатин, або ендостатин.

Епігенетика

[00141] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, пов'язаного з епігенетикою. Епігенетика вивчає спадкові зміни фенотипу або експресії генів, викликані механізмами, які відрізняються від механізмів, що зачіпають послідовність ДНК. Одним прикладом епігенетичних змін у біології еукаріотів є процес диференціації клітин. Під час морфогенезу стовбурові клітини перетворюються в різні лінії клітин ембріона, які в свою чергу стають повністю диференційованими клітинами. Іншими словами, окрема запліднена яйцеклітина перетворюється на багато типів клітин, включаючи нейрони, м'язові клітини, клітини епітелію, кровоносних судин тощо, продовжуючи при цьому ділитися. Це відбувається шляхом активації деяких генів при інгібуванні інших.

[00142] Епігенетичні зміни зберігаються при поділі клітин. Більшість епігенетичних змін виникає лише протягом періоду життя окремих організмів, але якщо мутація в ДНК виникала в спермі або яйцеклітині, які в результаті дають потомство, то деякі епігенетичні зміни передаються у спадок від одного покоління до іншого. Специфічні епігенетичні процеси включають парамутацію, букмаркінг, імпринтинг, сайленсинг генів, інактивацію Х-хромосоми, ефект положення гена, репрограмування, трансекцію, материнські ефекти, прогресування канцерогенезу, багато ефектів, обумовлених тератогенами, регуляцію модифікації гістонів та гетерохроматину, і технічні обмеження, що впливають на партеногенез та клонування.

[00143] Ілюстративні захворювання, пов'язані з епігенетикою, включають ATR-синдром, синдром ламкої Х-хромосоми, синдром ICF, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Віллі, BWS, синдром Ретта, α -таласемію, рак, лейкоз, синдром Рубінштейна-Тейбі та синдром Коффіна-Лоурі.

[00144] Першим захворюванням людини, пов'язаним з епігенетикою, був рак. Дослідники виявили, що уражені тканини пацієнтів з колоректальним раком характеризувались меншим ступенем метилування ДНК, ніж нормальні тканини у тих же пацієнтів. Оскільки метильовані гени, як правило, вимкнені, втрата метилування ДНК може викликати аномально високу активацію гена шляхом зміни перебудування хроматину. З іншого боку, занадто високий ступінь метилування може послабити захисну функцію генів-супресорів пухлинного росту.

[00145] Метилування ДНК виникає в сайтах CpG, і більша частина цитозинів у складі CpG у

савців є метильованою. Тим не менш, існують фрагменти ДНК поруч з промоторними ділянками, які характеризуються більш високими концентраціями сайтів CpG (відомих як CpG-острівці) без метилювання в нормальних клітинах. У ракових клітинах ці CpG-острівці стають високо метильованими, викликаючи тим самим вимкнення генів, які не повинні піддаватися сайленсингу. Дане відхилення є відмінною ознакою епігенетичної зміни, яка відбувається в пухлинах, і вона виникає на ранній стадії розвитку раку. Гіперметилювання CpG-острівців може викликати формування пухлин шляхом вимкнення генів-супресорів пухлинного росту. В дійсності у випадках раку у людей дані типи змін можуть бути більш розповсюдженими, ніж мутації в послідовності ДНК.

[00146] Крім того, хоча епігенетичні зміни не зачіпають послідовність ДНК, вони можуть викликати мутації. Приблизно половина генів, які викликають сімейні або спадкові форми раку, вимикаються шляхом метилювання. Більшість цих генів у нормі пригнічує онкогенез та сприяє репарації ДНК, у тому числі O6-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), MLH1, 2B-інгібітор циклін-залежної кінази (CDKN2B) і RASSF1A. Наприклад, гіперметилювання промотору MGMT викликає підвищення частоти мутації з заміною G на A.

[00147] Гіперметилювання також може приводити до нестабільності мікросателітів, які являють собою повтори в послідовностях ДНК. Мікросателіти розповсюджені у нормальних індивідуумів, і зазвичай вони складаються з повторів динуклеотиду CA. Занадто високий ступінь метилювання промотору гена MLH1, що бере участь у репарації ДНК, може призвести до нестабільності мікросателіта та його подовження або вкорочення. Був встановлений зв'язок між нестабільністю мікросателітів і багатьма видами раку, в тому числі колоректальним раком, раком ендометрію, яєчника та шлунку.

[00148] Синдром ламкої X-хромосоми є найбільш частою формою вродженої розумової неповноцінності, особливо у чоловіків. Особи як чоловічої, так і жіночої статі можуть уражатися даним станом, але через те, що чоловіки мають лише одну X-хромосому, ламкість однієї X-хромосоми буде мати на них більш тяжкий вплив. Дійсно, частота розповсюдження синдрому ламкої X-хромосоми становить приблизно 1 на 4000 чоловіків та 1 на 8000 жінок. Люди з даним синдромом характеризуються серйозною розумовою відсталістю, затримкою розвитку мови та "подібною до аутистичної" поведінкою.

[00149] Синдром ламкої X-хромосоми отримав свою назву через частину X-хромосоми, яка несе генетичний дефект, візуально помітний під мікроскопом; вона зазвичай виглядає так, наче висить на волосинці та в будь-який момент може переломитися. Даний синдром викликаний порушенням у гені FMR1 (гені розумової відсталості 1, пов'язаному з ламкою X-хромосомою). Люди, у яких немає синдрому ламкої X-хромосоми, мають від 6 до 50 повторів тринуклеотиду CGG в їхньому гені FMR1. Тим не менш, індивідууми з більш ніж 200 повторами мають повну мутацію, та зазвичай у них проявляються симптоми даного синдрому. Занадто велика кількість CGG призводить до метилювання CpG-острівців у промоторній ділянці гена FMR1, які в нормальному стані не метильовані. Таке метилювання вимикає ген, що призводить до припинення продукування важливого білка, що кодується геном FMR1, продуктом якого є білок, який називається білком розумової відсталості, пов'язаною з ламкою X-хромосомою. Втрата даного специфічного білка призводить до синдрому ламкої X-хромосоми. Хоча багато уваги приділяли мутації, що викликає збільшення кількості CGG, як причині ламкої X-хромосоми, основною причиною синдрому є епігенетична зміна, пов'язана з метилюванням FMR1.

[00150] Синдром ламкої X-хромосоми не єдине порушення, пов'язане з розумовою відсталістю, до якого залучені епігенетичні зміни. Інші стани включають синдроми Рубінштейна-Тейбі, Коффіна-Лоурі, Прадера-Віллі, Ангельмана, Беквіта-Відеманна, ATR-X і Ретта.

[00151] Види епігенетичної терапії включають застосування інгібіторів ферментів, що контролюють епігенетичні модифікації, зокрема, ДНК-метилтрансферази та деацетилази гістонів, які продемонстрували перспективні протипухлинні властивості при деяких злоякісних новоутвореннях, а також антисмислових олігонуклеотидах і siRNA.

Імунотерапія

[00152] Згідно з деякими варіантами здійснення описану в даному документі фармацевтичну композицію вводять одночасно з проведенням імунотерапії. Імунотерапія раку включає різноманітні терапевтичні стратегії, розроблені для індукування власної імунної системи пацієнта для боротьби з пухлиною. Сучасні способи вироблення імунної відповіді до пухлин включають внутрішньоміхурову BCG-імунотерапію у випадках поверхневого раку сечового міхура, вакцину проти раку передміхурової залози Provenge і застосування інтерферонів та інших цитокінів для індукування імунної відповіді у пацієнтів з печінково-клітинною карциномою та меланою.

[00153] Однією з форм імунотерапії можна вважати трансплантацію алогенних

гематопоеетичних стовбурових клітин, оскільки імунні клітини донора часто будуть атакувати пухлину за умов ефекту трансплантат проти пухлини. Згідно з деякими варіантами здійснення імунотерапевтичний засіб(засоби) можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі фармацевтичною композицією.

5 Гормональна терапія

[00154] Згідно з деякими варіантами здійснення описану в даному документі фармацевтичну композицію вводять одночасно з проведенням гормональної терапії. Ріст деяких видів ракових клітин можна інгібувати шляхом доставки або блокування певних гормонів. Типові приклади гормон-чутливих пухлин включають певні типи раку молочної залози та передміхурової залози, а також певні типи лейкозів, які реагують на певні ретиноїди/ретиноєві кислоти. Видалення або блокування естрогену або тестостерону часто є важливим додатковим лікуванням. У випадках певних ракових захворюваннях введення агоністів гормонів, як наприклад, гестагени, може бути терапевтично сприятливим. Згідно з деякими варіантами здійснення засоби для гормональної терапії можна застосовувати в комбінації з описаною в даному документі фармацевтичною композицією.

[00155] Засоби для гормональної терапії включають введення агоністів гормонів або антагоністів гормонів та включають ретиноїди/ретиноєву кислоту, сполуки, які інгібують естроген або тестостерон, а також введення прогестагенів.

Запальне та автоімунне захворювання

[00156] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування або попередження захворювання або порушення, пов'язаного з запаленням, зокрема, у людей та інших ссавців. Описану в даному документі фармацевтичну композицію можна вводити до виникнення запалення, в момент його виникнення або після виникнення запалення. При профілактичному застосуванні дані фармацевтичні композиції переважно вводити до прояву будь-якої запальної реакції або симптому. Введення фармацевтичних композицій може попередити або послабити запальні реакції або симптоми. Ілюстративні запальні стани включають, наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, дегенеративне захворювання суглоба, спондилоартропатії, інші серонегативні запальні артрити, ревматичну поліміалгію, різні васкуліти (наприклад, гігантоклітинний артеріїт, ANCA+ васкуліт), подагричний артрит, системний еритематозний вовчак, хворобу Стілла, ювенільний ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, діабет (наприклад, інсулінозалежний цукровий діабет або юнацький діабет), менструальні болі, кістозний фіброз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, езофагіт, панкреатит, перитоніт, хворобу Альцгеймера, шок, анкілозуючий спондиліт, гастрит, кон'юнктивіт, панкреатит (гострий або хронічний), синдром поліорганної недостатності (наприклад, на фоні септицемії або травми), інфаркт міокарда, атеросклероз, інсульт, реперфузійне пошкодження (наприклад, в результаті серцево-легеневого шунтування або діалізного лікування нирок), гострий гломерулонефрит, термічне пошкодження (тобто сонячний опік), некротизуючий ентероколіт, синдром, асоційований з трансфузією гранулоцитів, та/або синдром Шегрена. Ілюстративні запальні стани шкіри включають, наприклад, екзему, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропив'янку, склеродермію, псоріаз та дерматоз з компонентами гострого запалення.

[00157] Згідно з іншим варіантом здійснення описану в даному документі фармацевтичну композицію можна застосовувати для лікування або попередження алергій і станів, пов'язаних з діяльністю органів дихання, що включають астму, бронхіт, фіброз легень, алергічний риніт, отруєння киснем, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яке хронічне обструктивне захворювання легень (COPD). Дані сполуки можна застосовувати для лікування інфекційних хронічних гепатитів, включаючи гепатит В і гепатит С.

[00158] Крім того, описану в даному документі фармацевтичну композицію можна застосовувати для лікування автоімунних захворювань і/або запалення, пов'язаних з автоімунними захворюваннями, як наприклад, автоімунні захворювання, що вражають органи та тканини (наприклад, синдром Рейно), склеродермія, важка міастенія, відторгнення трансплантата, ендотоксинний шок, сепсис, псоріаз, екзема, дерматит, розсіяний склероз, автоімунний тиреоїдит, увеїт, системний червоний вовчак, хвороба Аддісона, автоімунна полігландулярна хвороба (також відома під назвою автоімунний полігландулярний синдром) та дифузний токсичний зоб.

[00159] Згідно з конкретним варіантом здійснення описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування розсіяного склерозу.

Вірусні інфекції

[00160] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для

лікування або попередження захворювання або порушення, пов'язаного з вірусною інфекцією, зокрема, у людей та інших ссавців. Описану в даному документі фармацевтичну композицію можна вводити до виникнення запалення, в момент його виникнення або після виникнення вірусної інфекції. При профілактичному застосуванні дану фармацевтичну композицію

5 переважно вводити до прояву будь-якої вірусної інфекції або її симптому.

[00161] Ілюстративні вірусні захворювання включають без обмеження гострий гарячковий фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, гастроентерит новонароджених, інфекції Коксакі, інфекційний мононуклеоз, лімфому Беркітта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну HSV-1 інфекцію (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну HSV-1 інфекцію (наприклад, герпес губ і герпетичні лихоманки), первинну HSV-2 інфекцію, латентну HSV-2 інфекцію, асептичний менінгіт, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусну хворобу, саркому Капоші, мультицентричну хворобу Кастлемана, первинну випотну лімфому, СНІД, грип, синдром Рея, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні утворення (наприклад, звичайні, плоскі, підошовні й аногенітальні бородавки, папіломатоз гортані, бородавчаста епідермодисплазія), карциному шийки матки, плоскоклітинні карциноми, круп, пневмонію, бронхіоліт, вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, поліомієліт, сказ, грипоподібний синдром, важкий бронхіоліт з пневмонією, корову краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу та оперізуючий герпес.

20 [00162] Ілюстративні штами вірусу грипу А включають H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Описану в даному документі сполуку також можна застосовувати для лікування або попередження грипу В.

[00163] Ілюстративні вірусні патогенні мікроорганізми включають аденовірус, коксаківірус, вірус денге (Dengue), вірус енцефаліту, вірус Епштейна-Барра, вірус гепатиту А, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, вірус простого герпесу 1 типу, вірус простого герпесу 2 типу, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 8 типу, вірус імунодефіциту людини, вірус грипу, вірус кору, вірус епідемічного паротиту, вірус папіломи людини, вірус парогрипу, поліовірус, вірус сказу, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус краснухи, вірус вітряної віспи, вірус лихоманки Західного Нілу, вірус денге (Dunguee) і вірус жовтої лихоманки. Вірусні патогенні мікроорганізми

30 можуть також включати віруси, які викликають стійкі до лікарських засобів вірусні інфекції. [00164] Протівірусні препарати являють собою клас ліків, які застосовуються головним чином для лікування вірусних інфекцій. Протівірусну дію зазвичай поділяють на три механізми: пригнічення здатності вірусу проникати в цільову клітину (наприклад, амантадин, римантадин та плеконарил), пригнічення синтезу вірусу (наприклад, аналоги нуклеозидів, наприклад, ацикловір і зидовудин (AZT)) і пригнічення вивільнення вірусу (наприклад, занамівір і озельтамівір).

Офтальмологія

[00165] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування або попередження офтальмологічного порушення. Ілюстративні офтальмологічні порушення включають набряк жовтої плями (діабетичний та недіабетичний набряк жовтої плями), суху та вологу форми вікової макулодистрофії, вікову дископодібну макулодистрофію, кістозний макулярний набряк, набряк повік, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, ретинальний васкуліт, ендоефтальміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хоріоїдит, запалення пігментного епітелію сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку рогівки, виразку кон'юнктиви, хронічний монетоподібний кератит, офтальмологічне захворювання, яке асоціюється з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношених, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангіоматозну проліферацію, оклюзію центральної артерії сітківки, оклюзію вен сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну форму вітроретинопатії, хворобу відсутності пульсу (хвороба Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкемічну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеву ретинопатію, ретикулярну дисгенезію рогівкового епітелію та катаракту.

55 [00166] Інші офтальмологічні порушення, що піддаються лікуванню під час застосування описаних у даному документі фармацевтичних композицій, включають проліферативну вітроретинопатію та хронічне відшарування сітківки.

[00167] Запальні захворювання очей також піддаються лікуванню під час застосування описаних у даному документі фармацевтичних композицій.

60 Нейродегенеративне захворювання

[00168] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування або попередження нейродегенеративного захворювання. Нейродегенерація є загальним терміном для прогресивної втрати структури або функції нейронів, що призводять до загибелі нейронів. Багато нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Паркінсона, Альцгеймера та Гантінгтона, виникають у результаті нейродегенеративних процесів. По мірі прогресу в дослідженнях виникає багато спільних рис, які встановлюють взаємозв'язок між даними захворюваннями на субклітинному рівні. Виявлення даних взаємозв'язків надає надію на прогрес у терапії, який може одночасно зменшити тяжкість багатьох захворювань. Між різними нейродегенеративними порушеннями існує багато аналогій, що включають атипові збірки білків, а також індукування загибелі клітин.

[00169] Хвороба Альцгеймера характеризується втратою нейронів і синапсів у корі головного мозку та певних ділянках підкіркових структур. Така втрата призводить до вираженої атрофії уражених ділянок, у тому числі до дегенерації в скроневій долі та тім'яній долі, та в ділянках лобного відділу кори та поясної звивини.

[00170] Хвороба Гантінгтона викликає астрогліоз та втрату серединних шипікових нейронів. Ділянки головного мозку вражаються згідно їхньої структури та типів нейронів, які вони містять, зменшуючись в об'ємі за сумарної втрати клітин. Ділянки, що вражаються, розташовані головним чином у смугастому тілі, але й також у ділянках лобного та скроневого відділів кори. Гіпоталамічні ядра смугастого тіла надсилають контролюючі сигнали в блідий шар, який ініціює та модулює рух. Більш слабкі сигнали, що надходять із гіпоталамічних ядер, таким чином, викликають зниження ініціації та модуляції руху, що в результаті призводить до виникнення характерних для даного порушення видів руху. Ілюстративні види лікування хвороби Гантінгтона включають застосування тетрабеназину, нейролептиків, бензодіазепінів, амантадину, ремацеміду, валпроєвої кислоти, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI), міртазапіну та антипсихотичних засобів.

[00171] Механізм, за допомогою якого відбувається втрата клітин головного мозку при хворобі Паркінсона, може складатися з надмірного накопичення в пошкоджених клітинах білка альфа-синуклеїну, пов'язаного з убівітином. Комплекс альфа-синуклеїн-убівітин не може бути направлений до протеасоми. Цей накопичений білок утворює білкові цитоплазматичні включення, названі тільцями Леві. Найостанніші дослідження патогенезу захворювання показали, що загибель дофамінергічних нейронів через накопичення альфа-синуклеїну виникає в результаті дефіциту системи, яка переносить білки між двома головними органелами клітин - ендоплазматичним ретикулюмом (ER) і апаратом Гольджі. Певні білки, подібні до Rab1, в тваринних моделях можуть компенсувати цей дефіцит, викликаний альфа-синуклеїном. Ілюстративні терапевтичні засоби для лікування хвороби Паркінсона містять леводопу, агоністи дофаміну, як наприклад, бромокриптин, перголід, праміпексол, ропінірол, пірибедил, каберголін, апоморфін та лісурид, інгібітори дофа-декарбоксілази, інгібітори MAO-B, як наприклад, селегілен і расагілен, антихолінергічні засоби та амантадин.

[00172] Аміотрофічний латеральний склероз (ALS/хвороба Лу Геріра) являє собою захворювання, при якому рухові нейрони вибірково піддаються дегенерації. Типові препарати для лікування ALS включають рилузол, баклофен, діазепам, тригексифенідил і амітриптилін.

[00173] Інші типові препарати для лікування нейродегенеративних захворювань включають антисмислові олігонуклеотиди та стовбурові клітини.

Загоєння ран

[00174] Рани являють собою тип стану, який характеризується пошкодженням клітин або тканин. Загоєння рани являє собою динамічний каскад реакцій, які найбільш оптимальним чином призводять до відновлення цілісності та функції тканини. Процес загоєння рани складається з трьох суміщених фаз. Перша фаза являє собою фазу запалення, яка характеризується підтримкою гомеостазу, агрегацією тромбоцитів і дегрануляцією. Тромбоцити як перша відповідна реакція виділяють безліч факторів росту для залучення імунних клітин, епітеліальних клітин та ендотеліальних клітин. Фаза запалення проходить, як правило, протягом 0-5 днів. Друга стадія загоєння ран являє собою проліферативну фазу, під час якої макрофаги та гранулоцити проникають у рану. Інфільтруючі фібробласти починають продукувати колаген. Основними характеристиками даної фази є епітелізація, ангіогенез, утворення грануляційної тканини та продукування колагену. Проліферативна фаза проходить, як правило, протягом 3-14 днів. Третя фаза являє собою ремодулюючу фазу, за якої відбувається формування матриксу. Фібробласти, епітеліальні клітини та клітини ендотелію для ремоделювання продовжують продукувати колаген і колагеназу, а також матриксні металопротеїнази (MMP). Відбувається перехресне зшивання колагену та рана піддається стягненню. Ремодулююча фаза проходить, як правило, протягом від 7 днів до одного року.

[00175] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для стимулювання загоєння ран (наприклад, стимулювання або прискорення закриття рани та/або загоєння ран, зменшення фіброзного рубцювання тканини в рані та/або навколо неї, інгібування апоптозу клітин, що оточують рану або знаходяться поруч з нею). Таким чином, згідно з деякими варіантами здійснення даний винахід пропонує спосіб стимулювання загоєння ран у суб'єкта, що передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі фармацевтичної композиції. При цьому в способі не вимагається досягнення повного загоєння або закриття рани; цього достатньо для способу стимулювання будь-якого ступеню закриття рани. У зв'язку з цим цей спосіб можна застосовувати окремо або додатково до інших способів загоєння пошкодженої тканини.

[00176] Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для лікування ран під час фази запалення (або ранньої фази), під час проліферативної (або проміжної) фази загоєння ран і/або під час ремодуючої фази (або пізньої фази) загоєння ран.

[00177] Згідно з деякими варіантами здійснення суб'єктом, що потребує загоєння рани, є людина або тварина, наприклад, собака, кішка, кінь, свиня або гризун, як наприклад, миша.

[00178] Згідно з деякими варіантами здійснення описані в даному документі фармацевтичні композиції, придатні для загоєння ран, застосовують місцево, наприклад, поруч з раневою ділянкою, або системно.

[00179] Більш конкретно, терапевтично ефективну кількість описаної в даному документі фармацевтичної композиції можна застосовувати (необов'язково в комбінації з іншими засобами) щодо раневої ділянки шляхом нанесення на рану покриття або використання бинта, перев'язувального матеріалу, шовного матеріалу тощо, на які нанесено покриття або які оброблені за допомогою описаних в даному документі сполуки або композиції. Відповідно, описані в даному документі фармацевтичні композиції можуть бути складені для місцевого застосування для лікування поверхневих ран. Склади для місцевої доставки включають такі, які використовують для застосування через рот (трансбукально) та на шкіру, при цьому шар шкіри (тобто епідерміс, власне шкіра та/або підшкірний шар) контактує з описаною в даному документі фармацевтичною композицією. Системи для місцевої доставки можна використовувати для введення описаних у даному документі сполук і композицій у вигляді складів для місцевого застосування.

[00180] Як альтернатива, описані в даному документі сполуки та композиції можна наносити на раневу ділянку або поруч з нею шляхом, наприклад, ін'єкції розчину, ін'єкції складу з уповільненим вивільненням, або введення імплантату, що біологічно розкладається та містить описані в даному документі сполуки або композицію.

[00181] Описані в даному документі сполуки та композиції можна використовувати для лікування гострих ран або хронічних ран. Хронічна рана виникає в результаті порушення нормального репаративного процесу. Хронічні рани можуть розвиватися з гострих ушкоджень, що виникають внаслідок невиявлених персистуючих інфекцій або неправильного первинного лікування. Тим не менш, у більшості випадків, хронічні пошкодження являють собою завершальну стадію прогресуючого відторгнення тканини, пов'язаного із захворюваннями венозних судин, артеріальних судин або з метаболічними захворюваннями судин, пролежнями, променевими ушкодженнями або пухлинами.

[00182] При хронічних ранах загоєння не відбувається з ряду причин, що включають порушення кровообігу в діабетичних виразках, значний некроз, як наприклад, при опіках та інфекції. При таких хронічних ранах життєздатність або фаза загоєння часто являють собою фактор, що обмежує швидкість загоєння. Клітини більше не є життєздатними і, таким чином, фаза первинного загоєння затягується через несприятливі умови в раневому ложі.

[00183] Хронічні рани без обмеження включають наступні: хронічні ішемічні ушкодження шкіри; виразки, обумовлені склеродермією; виразки, обумовлені артеріальною недостатністю; виразки, зумовлені синдромом діабетичної стопи; пролежні; виразки, обумовлені венозною недостатністю; незагойні рани нижніх кінцівок; виразки, обумовлені запальними станами та/або тривало-незаживаючі рани. Інші приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні рани, рани, викликані діабетичною нейропатією, венозною недостатністю та артеріальною недостатністю, а також пролежневі рани, обмороження та теплові опіки. Ще інші приклади хронічних ран включають хронічні виразки, діабетичні рани, рани, викликані діабетичною нейропатією, венозною недостатністю, артеріальною недостатністю, а також пролежневі рани.

[00184] Гострі рани включають без обмеження післяопераційні рани, рвані рани, гемороїдальні вузли та тріщини.

[00185] Згідно з конкретним варіантом здійснення описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для загоєння у суб'єкта діабетичних ран або

прискорення загоєння виразки ноги та стопи, що виникають на фоні діабету або ішемії.

[00186] Згідно з одним варіантом здійснення рана є поверхневою раною. Згідно з іншим варіантом здійснення рана є хірургічною раною (наприклад, хірургічною раною черевної стінки або шлунково-кишкового тракту). Згідно з додатковим варіантом здійснення рана являє собою опік. Згідно з ще одним варіантом здійснення рана є результатом впливу іонізуючого випромінювання.

[00187] Описані в даному документі фармацевтичні композиції також можна застосовувати для загоєння діабетичної рани, для загоєння рани шлунково-кишкового тракту або для загоєння рубцевих зрощень, що виникають, наприклад, у результаті оперативного втручання.

[00188] Описані в даному документі фармацевтичні композиції також можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на фоні іншого захворювання. Наприклад, при запальних захворюваннях шкіри, як наприклад, псоріаз і дерматит, виникає ряд уражень шкіри, які є вторинними при даному захворюванні, та викликані глибокими тріщинами в шкірі або розчісуванням шкіри. Описані в даному документі фармацевтичні композиції можна застосовувати для загоєння ран, які виникають на фоні даних захворювань, наприклад, запальних захворювань шкіри, як наприклад, псоріаз і дерматит.

[00189] Згідно з додатковим варіантом здійснення рана є внутрішньою раною. Згідно з конкретним аспектом внутрішня рана являє собою хронічну рану. Згідно з ще одним конкретним аспектом рана являє собою трофічну виразку. Згідно з ще одним конкретним аспектом внутрішня рана являє собою виразку. Приклади внутрішніх ран включають без обмеження свищі та внутрішні рани, асоційовані з реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, хворобою Крона, виразковим колітом, внутрішніми хірургічними швами та кістковими швами. Інші приклади внутрішніх ран включають без обмеження свищі та внутрішні рани, асоційовані з реконструктивною хірургією, ознаками захворювань внутрішніх органів, внутрішніми хірургічними швами та кістковими швами.

[00190] Приклади ран включають без обмеження подряпини, авульсії, підсмоктувальні рани (тобто відкритий пневмоторакс), опікові рани, забиття, вогнепальні рани, різані рани, відкриті рани, проникаючі рани, наскрізні рани, колоті рани, свищі, колото-різані рани, хірургічні рани, поверхневі рани шкіри та підшкірної клітковини, діабетичні пошкодження або дотичні рани. Додаткові приклади ран, які можна лікувати описаними в даному документі фармацевтичними композиціями, включають гострі стани або рани, як наприклад, термічні опіки, хімічні опіки, променеві опіки, опіки, викликані надмірною дією ультрафіолетового випромінювання (наприклад, сонячний опік); пошкодження тканин тулуба, наприклад промежина, в результаті скоротливої діяльності матки та пологів; пошкодження, що виникли під час медичних маніпуляцій, як наприклад, епізіотомія; пошкодження, викликані травмою, включаючи порізи, розсічення, здирання; пошкодження, що виникли в результаті нещасних випадків; післяхірургічні пошкодження, а також хронічні стани, як наприклад, пролежні, намини, стани, пов'язані з діабетом і поганим кровопостачанням, і всі типи акне. Крім того, рана може включати дерматит, як наприклад, імпетиго, інтритриго, фолікуліт та екзема, рани після стоматологічного оперативного втручання; періодонтит; рани після травми та рани, асоційовані з пухлинами. Ще одні приклади ран включають укуси тварин, захворювання артерій, ужалення та укуси комах, інфекції кісток, дефектні шкірно-м'язові трансплантати, гангрену, розриви шкіри або рвані рани, старіння шкіри, хірургічні розрізи, включаючи рани, що повільно загоюються, або незагойні хірургічні рани, крововилив у мозок, аневризму, шкірну астеною та післяопераційні інфекції.

[00191] Згідно з переважними варіантами здійснення рана вибрана з групи, що складається з опікової рани, різаної рани, відкритої рани, хірургічної або післяхірургічної рани, діабетичного пошкодження, термічного опіку, хімічного опіку, променевого опіку, пролежня, намину та стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням. Згідно з більш переважними варіантами здійснення рана вибрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, хірургічної або післяхірургічної рани, діабетичного пошкодження, пролежня, намину та стану або рани, пов'язаних з діабетом або поганим кровопостачанням.

[00192] Згідно з деякими варіантами здійснення рана вибрана з групи, що складається з непроменевої опікової рани, різаної рани, відкритої рани, хірургічної або післяхірургічної рани, діабетичного пошкодження, термічного опіку, хімічного опіку, пролежня, намину та стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням. Згідно з деякими варіантами здійснення рана вибрана з групи, що складається з різаної рани, відкритої рани, хірургічної або післяхірургічної рани, діабетичного пошкодження, пролежня, намину та стану, пов'язаного з діабетом або поганим кровопостачанням.

[00193] Дане розкриття також відноситься до способів і фармацевтичних композицій для зменшення у суб'єкта утворення рубця під час загоєння рани. Описані в даному документі

фармацевтичні композиції можна вводити безпосередньо в рану або в клітини поруч з раною в кількості, яка ефективна для зменшення утворення рубця в рані та/або навколо неї. Таким чином, згідно з деякими варіантами здійснення запропонований спосіб зменшення у суб'єкта утворення рубця під час загоєння рани, при цьому спосіб включає введення суб'єкту

5 терапевтично ефективної кількості описаної в даному документі фармацевтичної композиції.

[00194] Рана може включати будь-яке пошкодження будь-якої частини організму суб'єкта. Згідно з варіантами здійснення запропоновані способи усунення, зменшення або зниження утворення рубців у суб'єкта, який постраждав від опікової травми. Згідно з переважними варіантами здійснення запропоновані способи лікування, зменшення виникнення або

10 зменшення можливості розвитку гіпертрофічних рубців у суб'єкта, який постраждав від гострої або хронічної рани або від пошкодження.

Інші порушення

[00195] Описані в даному документі фармацевтичні композиції також можна застосовувати для лікування порушень з аномальним ростом тканин і фіброзу, включаючи дилатаційну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, фіброз легенів, фіброз печінки, гломерулонефрит та інші порушення функції нирок.

15 Комбінована променева терапія

[00196] Описані в даному документі фармацевтичні композиції придатні як радіосенсибілізуючі засоби. Таким чином, описані в даному документі фармацевтичні композиції можна вводити в комбінації з проведенням променевої терапії. Променева терапія являє собою використання з медичною метою проникаючого випромінювання (наприклад, рентгенівського випромінювання, гамма-випромінювання заряджених частинок) для зменшення пухлин і

20 знищення злоякісних клітин, і її зазвичай застосовують як частину протиракової терапії. При променевій терапії відбувається знищення злоякісних клітин через пошкодження їхньої ДНК.

[00197] Променеву терапію пацієнт може одержувати декількома шляхами. Наприклад, пацієнт може одержувати випромінювання від зовнішнього джерела, як наприклад, пристрій зовні організму пацієнта, у вигляді зовнішньої дистанційної променевої терапії. При зовнішній дистанційній променевій терапії для лікування раку використовують джерело випромінювання, розташоване поза пацієнтом, як правило, або радіоактивний ізотоп, як наприклад, ^{60}Co , ^{137}Cs , або джерело жорсткого рентгенівського випромінювання, як наприклад, лінійний прискорювач. Зовнішнє джерело генерує колімірований пучок, направлений на ділянку локалізації пухлини в тілі пацієнта. При зовнішній дистанційній променевій терапії можна уникнути деяких проблем внутрішньої променевої терапії, але при цьому разом з пухлинною тканиною відбувається

25 небажане та неминуче опромінення значного об'єму непухлинної або здорової тканини, що знаходяться на шляху пучка випромінювання.

[00198] Несприятливий вплив опромінення на здорову тканину можна зменшити шляхом підтримання заданої дози опромінення в пухлинній тканині, направляючи пучок зовнішнього випромінювання на пацієнта під різними кутами за допомогою пристрою "гентрі", при цьому пучки конвергуються в ділянку локалізації пухлини. Конкретний об'єм тривимірних елементів здорової тканини вздовж шляху пучка випромінювання змінюється, при цьому зменшується сумарна доза для кожного такого елемента здорової тканини під час повного курсу лікування.

40 [00199] Опромінення здорової тканини також можна зменшити шляхом точної колімації пучка випромінювання за загальним поперечним перерізом пухлини, взятим перпендикулярно осі пучка випромінювання. Для одержання такої кільцевої колімації існує ряд систем, у деяких з яких використовуються багатопелюсткові коліматори, які з сегментів можуть створювати непроникний для радіаційного випромінювання екран довільної структури.

[00200] Для одержання дози зовнішнього дистанційного радіоактивного випромінювання кількість разових вогнищевих доз може становити щонайменше приблизно 1 грей (Гр), щонайменше один раз на два дні у відношенні об'єму, що піддається випромінюванню. Згідно з конкретним варіантом здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять

45 разовими вогнищевими дозами, які становлять щонайменше приблизно 2 грея (Гр), щонайменше один раз на день у відношенні об'єму, що піддається випромінюванню. Згідно з конкретним варіантом здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять разовими вогнищевими дозами, які становлять щонайменше приблизно 2 грея (Гр), щонайменше один раз на день у відношенні об'єму, що піддається випромінюванню, протягом

50 п'яти днів підряд на тиждень. Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення обробку радіоактивним випромінюванням проводять разовими вогнищевими дозами, які становлять 10 Гр через день, три рази на тиждень у відношенні об'єму, що піддається випромінюванню. Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, загальною дозою щонайменше приблизно в 20 Гр. Згідно з іншим конкретним варіантом

55 60

здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, дозою щонайменше приблизно в 30 Гр. Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення проводять лікування пацієнта, який потребує цього, дозою щонайменше приблизно в 40 Гр.

5 [00201] Як правило, пацієнта піддають зовнішній дистанційній променевої терапії чотири або п'ять разів на тиждень. Повний курс лікування триває, як правило, від одного до семи тижнів в залежності від типу раку та мети лікування. Наприклад, пацієнт може одержувати дозу 2 Гр/добу протягом 30 днів.

10 [00202] Внутрішня променева терапія являє собою місцеву променеву терапію, означаючи при цьому, що джерело радіоактивного випромінювання розміщують у ділянці локалізації пухлини або в ураженій області. Засіб для внутрішньої променевої терапії можна доставляти шляхом розміщення джерела радіоактивного випромінювання всередину області, що потребує лікування, або поруч з нею. Внутрішня променева терапія також називається близькофокусною променевою терапією. Близькофокусна променева терапія включає внутрішньопорожнинне лікування та внутрішньотканинне лікування. При внутрішньопорожнинному лікуванні

15 контейнери, які містять джерело радіоактивного випромінювання, поміщають в пухлину або поруч з нею. Джерела поміщають в порожнини тіла. При внутрішньотканинному лікуванні в пухлини поміщають тільки джерела радіоактивного випромінювання. Ці джерела радіоактивного випромінювання можуть постійно перебувати в пацієнті. Як правило, через декілька днів джерела радіоактивного випромінювання видаляють з організму пацієнта. Джерела

20 радіоактивного випромінювання розміщують у контейнерах.

[00203] Існує ряд способів введення фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом. Наприклад, фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, можна вводити шляхом цільової доставки або шляхом системної доставки цілеспрямовано впливаючих радіоактивних кон'югатів, як наприклад, мічене радіоактивним ізотопом антитіло, мічений

25 радіоактивним ізотопом пептид і ліпосомна система доставки. Згідно з одним конкретним варіантом здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою мічене радіоактивним ізотопом антитіло. Див., наприклад, Ballangrud A. M., et al. Cancer Res., 2001; 61:2008-2014 і Goldenber, D.M. J. Nucl. Med., 2002; 43(5):693-713, зміст яких включено в даний документ за допомогою посилання.

30 [00204] Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення цілеспрямованої доставки, фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, можна вводити за допомогою ліпосомних систем доставки, як наприклад, дрібні одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можна утворювати з ряду фосфоліпідів, як наприклад, холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні. Див., наприклад, Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42:499-504, зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання.

40 [00205] Згідно з ще одним конкретним варіантом здійснення цільової доставки фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом, може являти собою мічений радіоактивним ізотопом пептид. Див., наприклад, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot 2002 Nov;57(5):749-63, зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання.

45 [00206] Крім використання для цілеспрямованої доставки, близькофокусну променеву терапію можна застосовувати для доставки фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, у цільову ділянку. Близькофокусна променева терапія являє собою методику, за якої джерела радіоактивного випромінювання розташовують настільки близько до ділянки локалізації пухлини, наскільки це можливо. У багатьох випадках дане джерело вводять безпосередньо в пухлину. Джерела радіоактивного випромінювання можуть бути представлені у формі ниток, радіоактивних зерен або дрітків. Зазвичай використовують цезій, іридій або йод.

50 [00207] Системна променева терапія являє собою інший тип променевої терапії, який передбачає застосування радіоактивних речовин у крові. Системна променева терапія є формою цілеспрямовано впливаючої терапії. Під час системної променевої терапії пацієнт, як правило, приймає всередину радіоактивну речовину або одержує ін'єкцію радіоактивної речовини, як наприклад, радіоактивний йод, або радіоактивної речовини, пов'язаної з моноклональним антитілом.

55 [00208] Зазначений в даному документі "фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом" відноситься до фармацевтичного засобу, що містить щонайменше один радіоактивний ізотоп, який є джерелом радіоактивного випромінювання. Фармацевтичні засоби, мічені радіоактивним ізотопом, регулярно застосовують у медичній радіології для діагностики та/або терапії різних захворювань. Фармацевтичний засіб, мічений радіоактивним ізотопом,

60

наприклад, мічене радіоактивним ізотопом антитіло, містить радіоактивний ізотоп (RI), який виконує функцію джерела радіоактивного випромінювання. В даному документі передбачено, що термін "радіоактивний ізотоп" включає радіоактивні ізотопи металів та неметалів. Радіоактивний ізотоп вибирають виходячи з медичного застосування мічених радіоактивним ізотопом фармацевтичних засобів. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом металу, тоді для зв'язування радіоактивного ізотопу металу з залишком молекули, як правило, використовують хелатор. Якщо радіоактивний ізотоп є радіоактивним ізотопом неметалу, тоді радіоактивний ізотоп неметалу об'єднують з залишком молекули, як правило, безпосередньо або за допомогою лінкера.

[00209] Застосовуваний у даному документі "радіоактивний ізотоп металу" являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп металу, який є придатним в терапевтичній або діагностичній процедурі *in vivo* або *in vitro*. Придатні радіоактивні ізотопи металів включають без обмеження актиній-225, сурму-124, сурму-125, миш'як-74, барій-103, барій-140, берилій-7, вісмут-206, вісмут-207, вісмут-212, вісмут-213, кадмій-109, кадмій-115m, кальцій-45, церій-139, церій-141, церій-144, цезій-137, хром-51, кобальт-55, кобальт-56, кобальт-57, кобальт-58, кобальт-60, кобальт-64, мідь-60, мідь-62, мідь-64, мідь-67, ербій-169, європій-152, галій-64, галій-67, галій-68, гадоліній-153, гадоліній-157, золото-195, золото-199, гафній-175, гафній-175-181, гольмій-166, індій-110, індій-111, іридій-192, залізо-55, залізо-59, криптон-85, свинець-203, свинець-210, лютецій-177, марганець-54, ртуть-197, ртуть-203, молібден-99, неодим-147, нептуній-237, нікель-63, ніобій-95, осмій-185+191, паладій-103, паладій-109, платину-195m, празеодим-143, прометій-147, прометій-149, протактиній-233, радій-226, реній-186, реній-188, рубідій-86, рутеній-97, рутеній-103, рутеній-105, рутеній-106, самарій-153, скандій-44, скандій-46, скандій-47, селен-75, срібло-110m, срібло-111, натрій-22, стронцій-85, стронцій-89, стронцій-90, сірку-35, тантал-182, технецій-99m, телур-125, телур-132, талій-204, торій-228, торій-232, талій-170, олово-113, олово-114, олово-117m, титан-44, вольфрам-185, ванадій-48, ванадій-49, ітербій-169, ітрій-86, ітрій-88, ітрій-90, ітрій-91, цинк-65, цирконій-89 та цирконій-95.

[00210] Застосовуваний у даному документі "радіоактивний ізотоп неметалу" являє собою будь-який придатний радіоактивний ізотоп неметалу (неметалевий радіоактивний ізотоп), що є придатним у терапевтичній або діагностичній процедурі *in vivo* або *in vitro*. Придатні радіоактивні ізотопи неметалів включають без обмеження йод-131, йод-125, йод-123, фосфор-32, астат-211, фтор-18, вуглець-11, кисень-15, бром-76 і азот-13.

[00211] Визначення найбільш відповідного ізотопу для променевої терапії потребує оцінки ряду факторів. Ці фактори включають поглинання та утримування пухлиною, кліренс із крові, інтенсивність випромінювання, час напіврозпаду та специфічну активність радіоактивного ізотопу, а також технічну можливість великомасштабного, економічно вигідного виробництва радіоактивних ізотопів. Ключовим моментом у терапевтичному застосуванні фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, є доставка необхідної кількості дози радіоактивного випромінювання в пухлинні клітини та досягнення цитотоксичного або туморцидного ефекту, не викликаючи при цьому побічних ефектів, що не піддаються контролю.

[00212] Переважно, щоб фізичний період напіврозпаду терапевтичного радіоактивного ізотопу був подібний до біологічного періоду напіврозпаду фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом, у ділянці локалізації пухлини. Наприклад, якщо період напіврозпаду радіоактивного ізотопу занадто короткий, основний розпад відбудеться до досягнення фармацевтичним засобом, міченим радіоактивним ізотопом, максимального співвідношення вогнище/фон. З іншого боку, занадто тривалий період напіврозпаду може призвести до надходження зайвої дози радіоактивного випромінювання в нормальні тканини. В ідеальному варіанті радіоактивний ізотоп повинний характеризуватися досить довгим напіврозпадом для досягнення мінімальної потужності дози та для опромінення всіх клітин під час фаз клітинного циклу, які найбільш чутливі до радіаційного випромінювання. Крім того, період напіврозпаду радіоактивного ізотопу повинен бути достатньо довгим для того, щоб забезпечити час, необхідний для виробництва, продажу та транспортування.

[00213] Іншими практичними рекомендаціями у виборі радіоактивного ізотопу для зазначеного застосування в протипухлинній терапії є доступність та якість. Чистота повинна бути належною та відтворюваною, оскільки слідові кількості домішок можуть негативно впливати на мічення радіоактивним ізотопом і радіохімічну чистоту фармацевтичного засобу, міченого радіоактивним ізотопом.

[00214] Як правило, кількість ділянок цільових рецепторів у пухлинах обмежена. У зв'язку з цим бажано, щоб радіоактивний ізотоп характеризувався високою специфічною активністю. Специфічна активність в основному залежить від способу одержання. Домішки металів-забруднювачів необхідно зводити до мінімуму, оскільки вони часто конкурують з радіоактивним

ізотопом за хелатор, і їхні металеві комплекси конкурують за зв'язування рецепторів з хелатуючим засобом, міченим радіоактивним ізотопом.

[00215] Тип випромінювання, який є придатним для застосування в способах за даним винаходом, може варіювати. Наприклад, випромінювання за характером може бути електромагнітним або корпускулярним. Електромагнітне випромінювання в практичній реалізації даного винаходу включає без обмеження рентгенівське випромінювання та гамма-випромінювання. Корпускулярне випромінювання, придатне при практичній реалізації даного винаходу, включає без обмеження електронні промені (бета-частинки), пучки протонів, пучки нейтронів, альфа-частинки та негативно заряджені пі-мезони. Дозу випромінювання можна доставляти з використанням традиційного для радіологічного лікування пристрою та способів, та шляхом інтраопераційних і стереотаксичних способів. Додаткові обговорення способів променевої терапії, придатних для застосування в практичній реалізації даного винаходу можна знайти в Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders Company), і, зокрема, в главах 13 і 14. Дозу випромінювання також можна доставляти за допомогою інших способів, як наприклад, цільова доставка, наприклад, за допомогою радіоактивних "зерен", або за допомогою системної доставки цілеспрямовано впливаючих, мічених радіоактивним ізотопом кон'югатів. J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981). У практичній реалізації даного винаходу можна застосовувати інші способи доставки дози випромінювання.

[00216] Для протипухлинної терапії були досліджені джерела випромінювання як α -, так і β -частинок. Альфа-частинки є особливо придатними цитотоксичними засобами, оскільки вони розсіюють велику кількість енергії в межах одного або двох діаметрів клітин. Джерела випромінювання β -частинок характеризуються відносно великою глибиною проникнення (2-12 мм в тканині) залежно від енергетичного рівня. Глибоке проникнення є особливо важливим щодо солідних пухлин, які характеризуються неоднорідними потоком крові та/або експресією рецепторів. Джерела випромінювання β -частинок забезпечують більш однорідне розподілення дози навіть при їхньому неоднорідному розподіленні в цільовій тканині.

[00217] Згідно з конкретним варіантом здійснення терапевтично ефективні кількості описаних у даному документі фармацевтичних композицій вводять в комбінації з терапевтично ефективною кількістю променевої терапії для лікування раку (наприклад, раку легень, як наприклад, недрібноклітинний рак легень). Кількість необхідної дози випромінювання фахівець у цій галузі може визначити на основі відомих доз для конкретного типу раку. Див., наприклад, Cancer Medicine 5th ed., Edited by R.C. Bast et al., July 2000, BC Decker.

Способи синтезу

[00218] Даним винаходом також запропоновані способи синтезу для одержання кристалічних форм (наприклад, монокристалічних форм, як наприклад, монокристалічна форма А та монокристалічна форма D) селінексору.

[00219] Згідно з сьомим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$. Спосіб передбачає:

(а) суспендування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$, монокристалічна форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ і $18,8^\circ$, і монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$;

(б) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(с) охолодження другої суспензії або розчину, та додавання води до другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; і

(д) виділення твердих частинок кристалічної форми А

з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I. Характеристики та альтернативні характеристики для

монокристалічної форми А та монокристалічних форм В, С і D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище відповідно для першого та другого варіантів здійснення. Значення та альтернативні значення для $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношень, а також характеристики розподілу розмірів частинок (наприклад, унімодального, нормального) для частинок монокристалічної форми А являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення в будь-якому його аспекті.

[00220] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення тверді частинки кристалічної форми А мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 70 мікрон або менше. Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення тверді частинки кристалічної форми А мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше.

[00221] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення монокристалічна форма В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, суспендують в суміші ізопропанолу та води на стадії (а).

[00222] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення співвідношення ізопропанолу до води за об'ємом у суміші ізопропанолу та води становить від приблизно 0,1 до приблизно 4, наприклад, приблизно 1.

[00223] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення монокристалічні форми В, С або D зі структурною формулою I або суміш, яка містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, суспендують в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води в кількості від приблизно 5 до приблизно 10 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, наприклад, від приблизно 6 до приблизно 7 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I.

[00224] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури, що дорівнює приблизно 50 °C або менше. Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури від приблизно 35 °C до приблизно 70 °C або від приблизно 35 °C до приблизно 50 °C. Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури від приблизно 65 °C до приблизно 70 °C.

[00225] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення другу суспензію або розчин охолоджують до температури від приблизно 0 °C до приблизно 55 °C. Наприклад, другу суспензію або розчин охолоджують до температури від приблизно 0 °C до приблизно 5 °C, від приблизно 15 °C до приблизно 20 °C або від приблизно 45 °C до приблизно 50 °C.

[00226] Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення воду додають до другої суспензії або розчину в кількості від приблизно 5 частин за вагою до приблизно 15 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I. Наприклад, воду додають до другої суспензії або розчину в кількості від приблизно 7 частин за вагою до приблизно 10 частин за вагою або приблизно 10 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I.

[00227] Виділення твердих частинок кристалічної форми А, як правило, здійснюють шляхом фільтрації та, необов'язково, промивання відфільтрованих твердих речовин розчинником (наприклад, охолодженим розчинником), хоча можливі й інші способи виділення твердих частинок, які відомі з рівня техніки. Інші способи виділення твердих частинок кристалічної форми А включають без обмеження відгін рідини, присутньої у другій суспензії або розчині, від твердих частинок або, в іншому випадку, висушування твердих частинок кристалічної форми А, наприклад, шляхом нагрівання другої суспензії або розчину, піддаючи другу суспензію або розчин дії пониженого тиску (наприклад, *in vacuo*), або будь-яку комбінацію вищезгаданого.

[00228] Згідно з восьмим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°. Спосіб передбачає:

(а) суспендування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі

структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$, монокристалічна форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ і $18,8^\circ$, і монокристалічна форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ і $18,6^\circ$;

(b) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(c) додавання води до другої суспензії або розчину, та охолодження другої суспензії або розчину, та утворення таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; і

(d) виділення твердих частинок кристалічної форми А

з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I. Характеристики та альтернативні характеристики для монокристалічної форми А та монокристалічних форм В, С і D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище відповідно для першого та другого варіантів здійснення. Значення та альтернативні значення для $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношень, а також характеристики розподілу розмірів частинок (наприклад, унімодального, нормального) для частинок монокристалічної форми А являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення в будь-якому його аспекті.

[00229] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення тверді частинки кристалічної форми А мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 70 мікрон або менше. Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення тверді частинки кристалічної форми А мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше.

[00230] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення монокристалічна форма В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, суспендують в суміші ізопропанолу та води на стадії (a).

[00231] Згідно з деякими аспектами варіанту здійснення співвідношення ізопропанолу до води за об'ємом у суміші ізопропанолу та води становить від приблизно 0,1 до приблизно 4, наприклад, приблизно 1.

[00232] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення монокристалічні форми В, С або D зі структурною формулою I або суміш, яка містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, суспендують в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води в кількості від приблизно 5 до приблизно 10 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, наприклад, від приблизно 6 до приблизно 7 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I.

[00233] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури, що дорівнює приблизно 50°C або менше. Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури від приблизно 35°C до приблизно 70°C або від приблизно 35°C до приблизно 50°C . Згідно з деякими аспектами сьомого варіанту здійснення суспензію нагрівають до температури від приблизно 65°C до приблизно 70°C .

[00234] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення другу суспензію або розчин охолоджують до температури від приблизно 0°C до приблизно 55°C . Наприклад, другу суспензію або розчин охолоджують до температури від приблизно 0°C до приблизно 5°C , від приблизно 15°C до приблизно 20°C або від приблизно 45°C до приблизно 50°C .

[00235] Згідно з деякими аспектами восьмого варіанту здійснення воду додають до другої суспензії або розчину в кількості від приблизно 5 частин за вагою до приблизно 15 частин за вагою відносно монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I. Наприклад, воду додають до другої суспензії або розчину в кількості від приблизно 7 частин за вагою до приблизно 10 частин за вагою або приблизно 10 частин за вагою відносно монокристалічної форми D, або монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі

структурною формулою I.

[00236] Виділення твердих частинок кристалічної форми А, як правило, здійснюють шляхом фільтрації та, необов'язково, з промиванням відфільтрованих твердих речовин розчинником (наприклад, охолодженим розчинником), хоча можливі й інші способи виділення твердих частинок, які відомі з рівня техніки. Інші способи виділення твердих частинок кристалічної форми А включають без обмеження відгін рідини, присутньої у другій суспензії або розчині, від твердих частинок або, в іншому випадку, висушування твердих частинок кристалічної форми А, наприклад, шляхом нагрівання другої суспензії або розчину, піддаючи другу суспензію або розчин дії пониженого тиску (наприклад, *in vacuo*), або будь-яку комбінацію вищезгаданого.

[00237] Згідно з дев'ятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$. Спосіб передбачає нагрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або забезпечення визрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в системі розчинників та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або висушування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А; або будь-яку комбінацію вищезгаданого та виділення твердих частинок кристалічної форми А з одержанням таким чином монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічних форм А, В, С і D, у тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище відповідно для першого, другого, третього та четвертого варіантів здійснення. Значення та альтернативні значення для $d(0,9)$, $d(0,5)$ і $d(0,1)$, а також їх співвідношень, а також характеристики розподілу розмірів частинок (наприклад, унімодального, нормального) для частинок монокристалічної форми А являють собою такі, як описано в п'ятому варіанті здійснення в будь-якому його аспекті.

[00238] Згідно з деякими аспектами дев'ятого варіанту здійснення спосіб передбачає нагрівання суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або забезпечення визрівання суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, у системі розчинників та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або

висушування суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А; або

будь-яку комбінацію вищезгаданого.

Згідно з деякими аспектами даного аспекту суміш містить дві або більше кристалічних форм, вибраних із форми А, форми В, форми С або форми D, більш конкретно, дві або більше кристалічних форм, вибраних із форми В, форми С або форми D. Згідно з деякими аспектами даного аспекту одна з двох або більше кристалічних форм є формою В, формою С або формою D. Згідно з деякими аспектами даного аспекту суміш не містить форму А.

[00239] Згідно з альтернативними аспектами дев'ятого варіанту здійснення спосіб передбачає

нагрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або забезпечення визрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників та індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми А; або висушування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А; або будь-яку комбінацію вищезгаданого. Згідно з деякими аспектами даного аспекту монокристалічна форма являє собою форму В. Згідно з іншими аспектами даного аспекту монокристалічна форма являє собою форму С. Згідно з ще одними аспектами даного аспекту монокристалічна форма являє собою форму D.

[00240] В контексті даного опису "індукування утворення" включає будь-які умови, які індують кристалізацію сполуки зі структурною формулою I у вигляді вказаної кристалічної форми, наприклад, кристалічної форми А або кристалічної форми D. Індукування утворення включає лише, наприклад, надання можливості твердим частинкам вказаної кристалічної форми

осаджуватися з розчину або суспензії без активного здійснення будь-якої стадії. Індукування утворення також включає визрівання (наприклад, витримування, з охолодженням або без нього, та/або повторення циклів) розчину, що містить сполуку зі структурною формулою I у відповідній системі розчинників, і/або надання можливості розчину, який містить сполуку зі структурною формулою I у відповідній системі розчинників, повільно випаровуватися, з охолодженням або без нього. Індукування утворення також включає охолодження сполуки зі структурною формулою I або розчину, що містить сполуку зі структурною формулою I. Інші способи індукування утворення кристалічної твердої речовини відомі з рівня техніки та включають, наприклад, затравку та/або застосування протирозчинників і дифузії з парової фази. Згідно з переважними варіантами здійснення індукування утворення включає охолодження сполуки зі структурною формулою I або розчину, або суспензії, що містить сполуку зі структурною формулою I, у відповідній системі розчинників.

[00241] Застосовувана в даному документі "система розчинників" відноситься до одного розчинника або суміші з двох або більше (як правило, двох) різноманітних розчинників. Ілюстративні розчинники для системи розчинників включають воду та органічні розчинники, як наприклад, без обмеження метанол, втор-бутанол, м-бутанол, ізобутанол, циклопентилметилетер, циклопентилетилетер, гептан, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, 1,2-дихлоретан, толуол, кумол, діізопропіловий етер, анізол, дихлорметан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, трет-бутанол, 2-пропанол, етанол, етилацетат, ізопропілацетат, ніторметан, ацетонітрил, диметилсульфоксид, трет-бутилметиловий етер (ТБМЕ), метилізобутилкетон (МІВК), пропілацетат, бутилацетат, диметоксиетан, ізооктан і пропіонітрил.

[00242] Переважні системи розчинників для індукування утворення кристалічної форми А включають пропіонітрил, ізопропанол, н-пропанол, суміш ізопропанолу та води та суміш 2-метилтетрагідрофурану та ізооктану, гептану, толуолу або ацетонітрилу (що містить менше або приблизно 20 % ацетонітрилу за об'ємом). Особливо переважною системою розчинників для індукування утворення твердих частинок кристалічної форми А є суміш ізопропанолу та води (наприклад, яка містить від приблизно 20 % до приблизно 50 % ізопропанолу за об'ємом). Система розчинників для індукування утворення твердих частинок кристалічної форми А за температур нижче 50 °C не повинна являти собою ніторметан, ацетонітрил або суміш ацетонітрилу та другого розчинника, що містить більше приблизно 20 % ацетонітрилу за об'ємом.

[00243] Як правило, під час нагрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, монокристалічні форми В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміш, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, нагрівають в системі розчинників, наприклад, водяній суміші ізопропанолу та води. Тим не менш, монокристалічні форми В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміш, яка містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, також можна нагрівати окремо (за відсутності розчинника). Переважною системою розчинників для нагрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, є суміш ізопропанолу в воді (наприклад, суміш, яка містить від приблизно 20 % до приблизно 50 % ізопропанолу за об'ємом).

[00244] Застосовуване в даному документі "визрівання" включає як витримування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, у системі розчинників (із повільним випаровуванням або без нього), наприклад, в майже незмінних умовах (наприклад, за температури та тиску оточуючого середовища) протягом деякого періоду часу (наприклад, менше 30 хвилин, менше 1 години, щонайменше 30 хвилин, щонайменше 1 година, щонайменше 4 години, щонайменше 12 годин, щонайменше 1 день, щонайменше 7 днів), так і повторення циклів з монокристалічними формами В, С або D сполуки зі структурною формулою I або сумішшю, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, в системі розчинників, наприклад, у діапазоні двох або більше температур протягом деякого періоду часу (наприклад, від кімнатної температури до 50 °C кожні чотири години).

[00245] Переважні системи розчинників для визрівання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, включають етилацетат, суміш ізопропанолу та води (наприклад, суміш, яка містить від приблизно 20 % до приблизно 50 % ізопропанолу за об'ємом) і суміш етанолу та води.

[00246] Застосовувані в даному документі "кімнатна температура" та "температура

оточуючого середовища" означають температуру, яка становить від приблизно 16 °C до приблизно 25 °C.

[00247] Застосовувані в даному документі "умови оточуючого середовища" відносяться до умов кімнатної температури та атмосферного тиску.

[00248] Висушування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, може бути здійснено, наприклад, шляхом відгону будь-якої присутньої рідини від твердої кристалічної форми(форм) шляхом впливу на тверду кристалічну форму(форми) умовами оточуючого середовища або шляхом пропускання потоку газу, як наприклад, газоподібний азот, через тверду кристалічну форму(форми) (та з індукцією таким чином випаровування або десольватації будь-якою рідиною або захопленої леткої речовини, як наприклад, ацетонітрил), шляхом впливу на тверду кристалічну форму(форми) зниженим тиском (наприклад, *in vacuo*) або будь-якої комбінації вищезгаданого. Зокрема, монокристалічна форма D може бути перетворена в монокристалічну форму А шляхом висушування в умовах, за яких ацетонітрил може піддаватися десольватації з монокристалічної форми D, наприклад, шляхом впливу на монокристалічну форму D зниженим тиском (наприклад, *in vacuo*) або шляхом впливу на монокристалічну форму D умовами оточуючого середовища або пропусканням потоку газу через монокристалічну форму D.

[00249] Зрозуміло, що досить часто за практичного здійснення стадії одержання монокристалічної форми А згідно з описаними в даному документі способами передбачають комбінацію нагрівання, визрівання та/або висушування. Наприклад, при витримуванні суміші, що містить дві або більше кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, наприклад, за 50 °C протягом періоду від 72 годин до 1 тижня, спосіб одержання монокристалічної форми А передбачає нагрівання та визрівання. При розмішуванні монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I *in vacuo* за 35 °C спосіб одержання монокристалічної форми А передбачає висушування та нагрівання.

[00250] Виділення твердих частинок кристалічної форми А можна здійснювати шляхом фільтрації та, необов'язково, з промиванням відфільтрованих твердих речовин розчинником (наприклад, охолодженим розчинником), хоча можливі й інші способи виділення твердих частинок, які відомі з рівня техніки. Інші способи виділення твердих частинок кристалічної форми А включають без обмеження відгін будь-якої присутньої рідини від твердих частинок або, в іншому випадку, висушування твердих частинок кристалічної форми А, наприклад, шляхом нагрівання суспензії або розчину, які містять такі частинки (для індукування випаровування будь-якої рідини або леткої речовини), шляхом впливу на суспензію або розчин зниженим тиском (наприклад, *in vacuo*), шляхом пропускання потоку газу (наприклад, азоту) через зразок або будь-яку комбінацію вищезгаданого.

[00251] Згідно з десятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму D і характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2 θ , вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°. Спосіб передбачає:

розчинювання сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрил;

індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або монокристалічних форм В або С сполуки зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I; і

виділення твердих частинок кристалічних форм В, С або D зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, з одержанням таким чином монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для другого варіанту здійснення.

[00252] Переважні системи розчинників для способу, що пропонується згідно з десятим варіантом здійснення, включають ацетонітрил і суміші ацетонітрилу та другого розчинника, вибраного з води, 2-метилтетрагідрофурану, етилацетату або комбінації вищезгаданих, що містять більше 20 % за об'ємом ацетонітрилу, наприклад, приблизно 40 % ацетонітрилу або більше або приблизно 95 % ацетонітрилу або більше.

[00253] Згідно з деякими аспектами десятого варіанту здійснення індукування утворення

твердих частинок кристалічної форми D передбачає охолодження розчину сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників. Переважні системи розчинників для індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми D включають ацетонітрил і суміші ацетонітрилу та другого розчинника, вибраного з води, 2-метилтетрагідрофурану, етилацетату або комбінації вищезгаданих, що містять більше 20 % за об'ємом ацетонітрилу, наприклад, щонайменше або приблизно 40 % ацетонітрилу або щонайменше або приблизно 95 % ацетонітрилу.

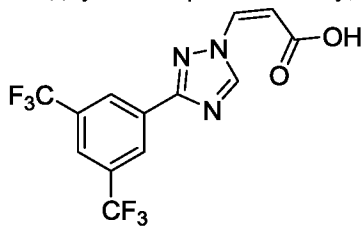
[00254] Виділення твердих частинок монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I або суміш, що містить дві або більше з кристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, переважно здійснюють шляхом фільтрації та, необов'язково, промивання відфільтрованих твердих речовин розчинником (наприклад, охолодженим розчинником). Наприклад, монокристалічну форму D можна виділити шляхом фільтрації та промивання відфільтрованих твердих речовин ацетонітрилом, наприклад, холодним ацетонітрилом.

[00255] Інші способи виділення твердих частинок включають без обмеження відгін будь-якої присутньої рідини від твердих частинок або, в іншому випадку, висушування твердих частинок, наприклад, шляхом нагрівання суспензії або розчину, які містять такі частинки (для індуквання випаровування будь-якої рідини або леткої речовини), шляхом впливу на суспензію або розчин зниженим тиском (наприклад, in vacuo), шляхом пропускання потоку газу (наприклад, азоту) через кристалічну форму або будь-яку комбінацію вищезгаданого. Тим не менш, як описано в розділі Ілюстративні приклади, кристалічну форму D можна десольватувати за різних умов. Таким чином, довготривале нагрівання або вплив зниженими тисками протягом тривалого періоду часу може привести до перетворення кристалічної форми D в кристалічні форми B, C та/або A або їх суміші. Фахівець в даній галузі техніки зможе визначити, як виділити кристалічну форму D, без зайвих експериментів, за допомогою наведених у даному описі інструкцій.

[00256] Згідно з деякими аспектами десятого варіанту здійснення монокристалічна форма D знаходиться в формі сольвату, наприклад, ацетонітрильного сольвату. Більш конкретно, сольват (наприклад, ацетонітрильний сольват) містить від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 молярних еквівалентів розчиненої речовини (наприклад, ацетонітрилу) на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I, ще більш конкретно, один молярний еквівалент розчиненої речовини на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I.

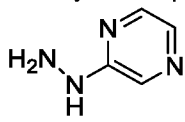
[00257] Згідно з деякими аспектами десятого варіанту здійснення система розчинників містить більше 20 % за об'ємом ацетонітрилу, наприклад, щонайменше або приблизно 40 % за об'ємом ацетонітрилу або щонайменше або приблизно 95 % за об'ємом ацетонітрилу.

[00258] Згідно з одинадцятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання сполуки зі структурною формулою I. Спосіб передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



(II)

і сполуки зі структурною формулою III:



(III)

з утворенням реакційної суміші; охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °C до приблизно 0 °C; оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I; і виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I.

[00259] Застосовуваний у даному документі "триалкіламін" означає N(R)₃, де кожний R незалежно вибраний з C₁-C₄-алкілу. Ілюстративні триетиламіни включають триетиламін і діізопропілетиламін. Переважним триалкіламіном є діізопропілетиламін.

[00260] Згідно з деякими аспектами одинадцятого варіанту здійснення спосіб передбачає охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -50 °C до приблизно -15 °C, більш переважно від приблизно -25 °C до приблизно -20 °C.

[00261] Згідно з деякими аспектами одинадцятого варіанту здійснення виділення з суміші

сполуки зі структурною формулою I передбачає додавання водного гасильного розчину до суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I, і виконання екстракційного виділення одержаної погашеної реакційної суміші. Наприклад, водний гасильний розчин із води або нейтрального (наприклад, рН 7) буферу, як наприклад, фосфатний буфер, переважно води, можна додати до реакційної суміші і виконати екстракційне виділення одержаної погашеної реакційної суміші.

[00262] Способи виконання екстракційного виділення відомі фахівцю в даній галузі. Наприклад, екстракційне виділення реакційної суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I, може включати розділення водного та органічного шарів у результаті додавання водного гасильного розчину до реакційної суміші та, необов'язково, промивання органічного шару, наприклад, розведеним (приблизно 6 % вага/вага хлориду натрію) сольовим розчином і водою. Згідно з деякими аспектами одинадцятого варіанту здійснення, що включає екстракційне виділення, екстракційне виділення включає промивання погашеної реакційної суміші водним розчином хлориду натрію.

[00263] Виділення сполуки зі структурною формулою I із реакційної суміші може як альтернатива або додатково включати будь-яку з методик і способів виділення кристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, описаних вище для сьомого, восьмого, дев'ятого і десятого варіантів здійснення.

[00264] Слід розуміти, що хоча вони і описані незалежно один від одного, способи, що описуються в варіантах здійснення десять і одинадцять, можуть бути здійснені один за одним (тобто одинадцять, далі десять) для одержання монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I. Також слід розуміти, що хоча вони й описані незалежно один від одного, способи, описані в варіантах здійснення сім або дев'ять, десять і одинадцять, можуть бути здійснені один за одним (тобто одинадцять, далі десять, далі сім або дев'ять) для одержання монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I.

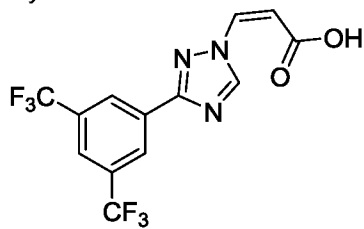
[00265] Таким чином, згідно з деякими аспектами десятого варіанту здійснення, в тому числі десятого варіанту здійснення та будь-якого з описаних вище його аспектів, спосіб додатково передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II і сполуки зі структурною формулою III з утворенням реакційної суміші; охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C ; оброблення реакційної суміші пропілфосфоном ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I; і виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I. альтернативні умови для таких наступних стадій, включаючи додаткові деталі, що стосуються триалкіламіну, температури реакційної суміші та виділення сполуки зі структурною формулою I, можна знайти в одинадцятому варіанті здійснення або будь-якому його аспекті.

[00266] Згідно з деякими аспектами сьомого, восьмого і дев'ятого варіантів здійснення, в тому числі сьомого варіанту здійснення, восьмого варіанту здійснення, дев'ятого варіанту здійснення і будь-якого аспекту вищезгаданих, спосіб додатково передбачає об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II і сполуки зі структурною формулою III з утворенням реакційної суміші; охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C ; оброблення реакційної суміші пропілфосфоном ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I; виділення з реакційної суміші сполуки зі структурною формулою I; розчинювання виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрил; та індукуювання утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I. Альтернативні умови для таких наступних стадій, включаючи додаткові деталі, що стосуються триалкіламіну, температури реакційної суміші, виділення сполуки зі структурною формулою I, системи розчинників та індукуювання утворення та виділення твердих частинок кристалічної форми D, можна знайти в десятому і одинадцятому варіантах здійснення або будь-якому аспекті вищезгаданого. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для другого варіанту здійснення.

[00267] Згідно з дванадцятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ і $22,0^{\circ}$.

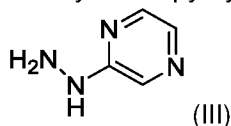
Спосіб передбачає:

(а) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



(II)

і сполуки зі структурною формулою III:



(III)

з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C ;

(c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

(d) виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I;

(e) розчинювання виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрil;

(f) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$, форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $18,8^{\circ}$. Монокристалічна форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ і $18,6^{\circ}$;

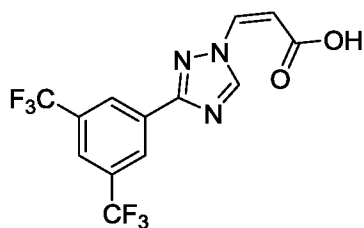
(g) нагрівання монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше монокристалічних форм сполуки зі структурною формулою I, та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або визрівання монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, яка містить дві або більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, у системі розчинників та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або висушування монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A; або будь-яку комбінацію вищезгаданого і

(h) виділення частинок кристалічної форми A

з одержанням таким чином монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I. Умови та альтернативні умови для стадій можуть бути знайдені в дев'ятому, десятому і одинадцятому варіантах здійснення або будь-якому аспекті вищезгаданого. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми A та монокристалічних форм B, C і D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для інших варіантів здійснення.

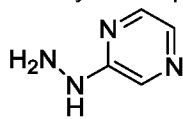
[00268] Згідно з тринадцятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму A та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ і $22,0^{\circ}$. Спосіб передбачає:

(а) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



(II)

і сполуки зі структурною формулою III:



(III)

з утворенням реакційної суміші;

5 (b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C ;

(c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

10 (d) заміну розчинника реакційної суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I, на систему розчинників, яка містить ацетонітрil;

(e) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або
15 більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $21,9^{\circ}$, форма B характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ і $18,8^{\circ}$. Монокристалічна форма C характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ ,
20 вибраних із $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ і $18,6^{\circ}$;

(f) нагрівання монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або визрівання монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних
25 форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, в системі розчинників та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або висушування монокристалічної форми D, або монокристалічних форм B або C зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм B, C або D сполуки зі структурною формулою I, з
30 утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A; або будь-яку комбінацію вищезгаданого і

(g) виділення частинок кристалічної форми A,

з одержанням таким чином монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I. Умови та альтернативні умови для стадій можуть бути знайдені в дев'ятому, десятому і
35 одинадцятому варіантах здійснення або будь-якому аспекті вищезгаданого. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми A та монокристалічних форм B, C і D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище для інших варіантів здійснення.

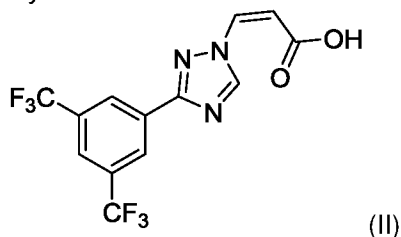
40 [00269] Спосіб заміни розчинника шляхом перегонки є придатним способом заміни розчинника для будь-яких варіантів здійснення із стадією заміни розчинника.

[00270] Згідно з чотирнадцятим варіантом здійснення запропонований спосіб одержання композиції, що містить частинки монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I, де монокристалічна форма являє собою форму A та характеризується
45 щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ і $22,0^{\circ}$, а частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить менше приблизно 70 мікрон. Згідно з четвертим аспектом чотирнадцятого варіанту здійснення частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить менше приблизно 100 мікрон.

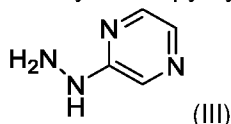
50 [00271] Згідно з деякими варіантами здійснення спосіб передбачає:

(a) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною

формулою II:



і сполуки зі структурною формулою III:



5 з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °С до приблизно 0 °С;

(c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

10 (d) виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I;

(e) розчинювання виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрил;

(f) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням
15 монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм В або С зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°, форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії
20 за кутів 2θ, вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°;

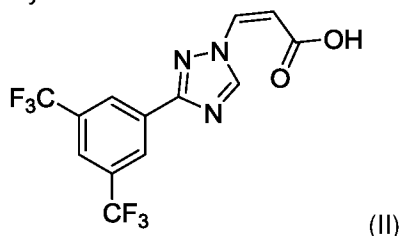
(g) суспендування монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії; (h) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70 °С або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(i) охолодження другої суспензії або розчину, та додавання води до другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; та

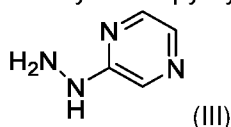
(j) виділення твердих частинок кристалічної форми А з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I.

[00272] Згідно з деякими варіантами здійснення способу передбачає:

35 (a) об'єднування триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



і сполуки зі структурною формулою III:



40 з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °С до приблизно

0 °C;

(с) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

(d) заміну розчинника реакційної суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I, на систему розчинників, яка містить ацетонітрil;

(e) індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм В або С зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°, форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°;

(f) суспендування монокристалічної форми D або монокристалічних форм В або С сполуки зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії;

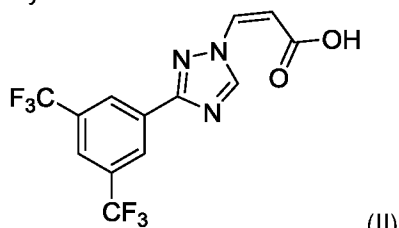
(g) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70 °C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(h) охолодження другої суспензії або розчину, та додавання води до другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; та

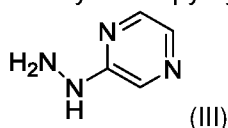
(i) виділення твердих частинок кристалічної форми А з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I.

[00273] Згідно з деякими варіантами здійснення способу передбачає:

(a) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



і сполуки зі структурною формулою III:



з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °C до приблизно 0 °C;

(с) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

(d) виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I;

(e) розчинювання виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрil;

(f) індуквання утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм В або С зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°, форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ,

вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°;

(g) суспендування монокристалічної форми D або монокристалічних форм В або С сполуки зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії;

(h) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70 °С або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

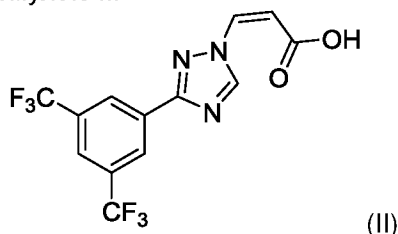
(i) додавання води до другої суспензії або розчину, та охолодження другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; та

(j) виділення твердих частинок кристалічної форми А

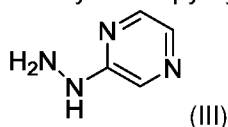
з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I. Умови та альтернативні умови для стадій можна знайти в сьомому, восьмому, десятому та одинадцятому варіантах здійснення або будь-якому аспекті з вищезгаданого. Характеристики та альтернативні характеристики монокристалічної форми А і монокристалічної форми D, в тому числі альтернативні XRPD-, DSC- і/або TGA-характеристики, являють собою такі, як описано вище відповідно для першого та другого варіантів здійснення.

Згідно з деякими варіантами здійснення спосіб передбачає:

(a) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II:



і сполуки зі структурною формулою III:



з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °С до приблизно 0 °С;

(c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

(d) заміну розчинника реакційної суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I, на систему розчинників, яка містить ацетонітрil;

(e) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, або твердих частинок монокристалічних форм В або С зі структурною формулою I, або суміші, що містить дві або більше з монокристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°, форма В характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° і 18,8°. Монокристалічна форма С характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 11,2°, 12,1° і 18,6°;

(f) суспендування монокристалічної форми D, або монокристалічних форм В або С сполуки зі структурною формулою I або суміші, що містить дві або більше з кристалічних форм В, С або D сполуки зі структурною формулою I, в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії;

(g) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70 °С або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(h) додавання води до другої суспензії або розчину, та охолодження другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; та

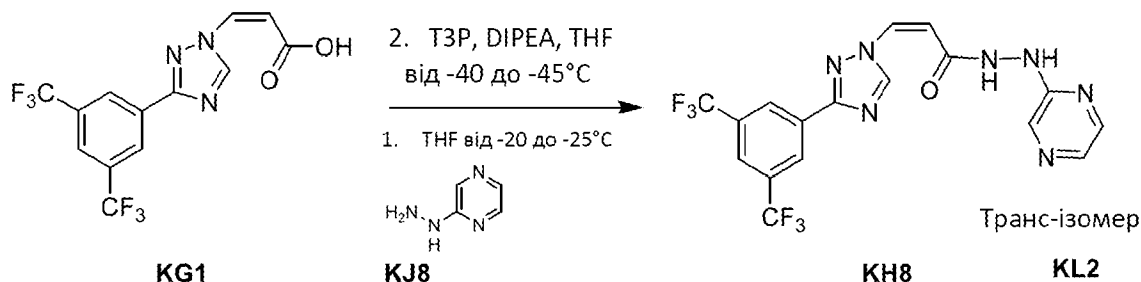
(i) виділення твердих частинок кристалічної форми А

з одержанням таким чином композиції, що містить частинки монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою І.

Ілюстративні приклади

Приклад 1. Одержання селінексору партії № 1305365 (форми А)

5 [00274] Селінексор для партії № 1305365 одержували згідно з наступною схемою реакції:



10 [00275] Розчин ангідриду пропанфосфонової кислоти (ТЗР®, 50 % в етилацетаті, 35 кг) у THF (24,6 кг) охолоджували до приблизно -40 °С. До цього розчину додавали розчин KG1 (13,8 кг) і діізопропілетиламін (12,4 кг) у тетрагідрофурани (THF, 24,6 кг). Одержану суміш перемішували за температури приблизно -40 °С протягом приблизно 2,5 годин.

15 [00276] У окремій посудині KJ8 (4,80 кг) змішували з THF (122,7 кг) і одержану суміш охолоджували до приблизно -20 °С. Потім холодний розчин активованого естеру додавали до суміші KJ8 під час помішування та реакційну суміш підтримували за температури приблизно -20 °С. Суміш нагрівали до приблизно 5 °С, додавали воду (138,1 кг) і температуру доводили до приблизно 20 °С. Після помішування протягом приблизно години нижній фазі дозволяли відділитися із суміші та відкидали її. Верхній шар розводили етилацетатом (EtOAc). Потім органічну фазу три рази промивали розчином двохосновного фосфату калію (~150 кг), а потім водою (138,6 кг).

20 [00277] Одержаний органічний розчин концентрували за пониженого тиску до 95 л, додавали EtOAc (186,6 кг) і повторювали перегонку до об'єму 90 л. Додавали додаткову кількість EtOAc (186,8 кг) і повторювали перегонку в третій раз до об'єму 90 л. Дану порцію фільтрували до освітлення, додатково переганяли до 70 л, потім нагрівали до температури приблизно 75 °С і повільно охолоджували до температури від 0 до 5 °С. Одержану суспензію фільтрували, а осад на фільтрі промивали сумішшю EtOAc (6,3 кг) і толуолу (17,9 кг) перед висушуванням у вакуумній печі з одержанням селінексору, позначеного партією № 1305365 (форма А).

25 Приклад 2. Одержання селінексору партії № 1341-AK-109-2 (форми А)

[00278] Ацетонітрильний сольват селінексору одержували згідно з прикладом 6.

30 [00279] Ацетонітрильний сольват селінексору (2,7 г) суспендували в суміші ізопропанолу (IPA, 8 мл) і води (8 мл), а одержану суміш нагрівали до температури 65-70 °С для розчинення. Розчин охолоджували до 45 °С і додавали воду (28 мл) протягом 15 хвилин, підтримуючи температуру в діапазоні від 40 до 45 °С. Суспензію охолоджували до 20-25 °С протягом години, а потім додатково охолоджували до 0-5 °С і витримували за такої температури протягом 30 хвилин перед фільтруванням. Осад на фільтрі промивали 20 % об'єм/об'єм IPA у воді, а продукт сушили за відсмоктування протягом ночі, а потім in vacuo (40 °С).

35 Приклад 3. Одержання селінексору партії № PC-14-005 (форми А)

[00280] Ацетонітрильний сольват селінексору (форму D) одержували згідно з процедурою, описаною в прикладі 6.

40 [00281] Ацетонітрильний сольват селінексору (1,07 кг) суспендували в суміші IPA (2,52 кг) і води (3,2 кг) і цю суміш нагрівали до 70-75 °С для розчинення. Потім температуру доводили до 40-45 °С і витримували за такої температури протягом 30 хвилин. Додавали воду (10,7 кг) під час підтримання температури на рівні 40-45 °С, потім порцію охолоджували до 20-25 °С і помішували за такої температури протягом 4 годин до наступного охолодження до 0-5 °С. Через ще одну годину помішування суспензію фільтрували, а осад на фільтрі промивали холодною сумішшю IPA (0,84 кг) і води (4,28 кг) перед висушуванням.

45 Приклад 4. Одержання селінексору партії № PC-14-009 (форми А)

[00282] Ацетонітрильний сольват селінексору (форму D) одержували згідно з процедурою, описаною в прикладі 6.

50 [00283] Ацетонітрильний сольват селінексору (1,5 кг) суспендували в IPA (3,6 кг) і воді (4,5 кг) і нагрівали до 37-42 °С за легкого помішування. Суспензію помішували за такої температури протягом 4-х годин, а потім охолоджували до 15-20 °С протягом 1 години. Додавали воду (15,1

кг), підтримуючи температуру, а потім продовжували помішування протягом 1 години та фільтрували порцію. Осад на фільтрі промивали сумішшю IPA (1,2 кг) і води (6 кг), потім сушили в потоці азоту.

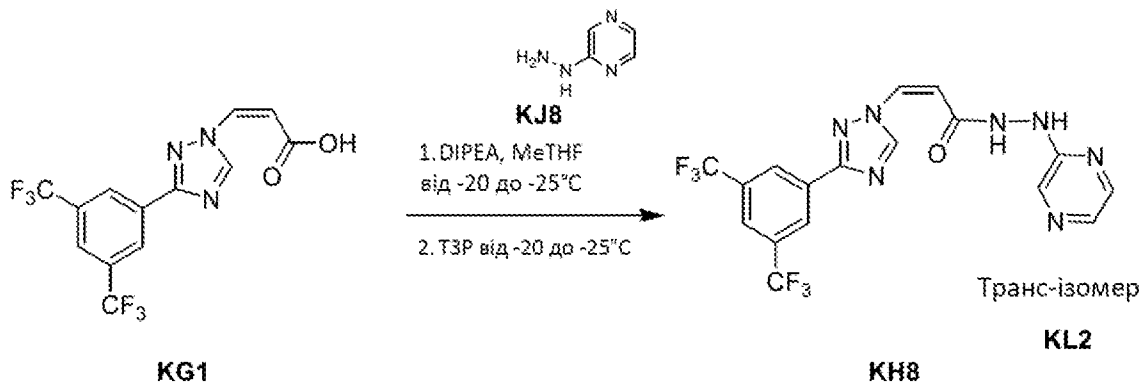
Приклад 5. Одержання селінексору партій № 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2 і PC-14-008 (форми А)

[00284] У реактор, в атмосфері азоту, завантажували KG1 (1 кг, 1,0 екв.), KJ8 (0,439 кг, 1,4 екв.) і MeTHF (7 л, 7 частин відносно KG1). У реакційну суміш додавали діізопропілетиламін (0,902 кг, 2,45 екв. відносно KG1) за температури від -20 °C до -25 °C з промиванням за допомогою MeTHF. У реакційну суміш потім завантажували 50 % ТЗР® в етилацетаті (2,174 кг, 1,2 екв. відносно KG1), підтримуючи температуру на рівні від -20 °C до -25 °C з промиванням за допомогою MeTHF. Після закінчення додавання реакційну суміш нетривалий час перемішували, а потім нагрівали до температури від 20 °C до 25 °C. Після закінчення реакційну суміш промивали спочатку водою (5 л, 5 частин відносно KG1), а потім розведеним сольовим перегонки (5 л, 5 частин відносно KG1). Органічний шар концентрували за допомогою вакуумної перегонки до об'єму 5 л (5 частин відносно KG1), розводили ацетонітрилом (15 л, 15 частин відносно KG1) за приблизно 40 °C і знову концентрували (5 л, 5 частин відносно KG1). Після заміни розчинника на ацетонітрил реакційну суміш потім нагрівали до приблизно 60 °C з одержанням прозорого розчину. Потім реакційну суміш повільно охолоджували до 0-5 °C, нетривалий час витримували та фільтрували. Осад на фільтрі промивали холодним ацетонітрилом (2 л, 5 частин відносно KG1), а потім осад на фільтрі сушили в потоці азоту з одержанням ацетонітрильного сольвату селінексору (форми D) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[00285] Форму D селінексору (0,9 кг) суспендували в IPA (2,1 кг, 2,7 л, 3 частини відносно форми D) і воді (2,7 кг, 2,7 л, 3 частини відносно форми D) і нагрівали до приблизно 40 °C. Одержану суспензію помішували протягом приблизно 4 годин, селінексор охолоджували до приблизно 20 °C і розводили додатковою кількістю води (9 кг, 10 частин відносно форми D). Суміш помішували протягом додаткових 4-6 годин, потім фільтрували, а осад на фільтрі промивали сумішшю 20 % IPA та води (4,5 л, 5 частин відносно форми D). Потім осад на фільтрі сушили у вакуумі з одержанням селінексору, позначеного партією з номером PC-14-008, у вигляді білого кристалічного порошку з >99,5 % пл./пл. чистотою UPLC (пл./пл. = площа до площі усіх піків; UPLC - високоефективна HPLC).

Приклад 6. Одержання селінексору партії № 1405463 (форми А)

[00286] Селінексор партії № 1405463 одержували згідно з наступною схемою реакції:



[00287] У реактор завантажували KG1 (15,8 кг), KJ8 (6,9 кг) і MeTHF (90 кг). У реакційну суміш додавали діізопропілетиламін (14,2 кг) протягом приблизно 35 хвилин за температури приблизно -20 °C. Після додавання діізопропілетиламіну додавали ТЗР® (50 % розчин у EtAOC, 34,4 кг), підтримуючи температуру на рівні -20 °C. Суміш перемішували до закінчення реакції спочатку за -20 °C, а потім за температури оточуючого середовища.

[00288] Після закінчення реакції додавали воду (79 кг) протягом приблизно 1 години. Шари розділяли та органічний шар промивали сумішшю води (55 кг) і сольового розчину (18 кг), суміш фільтрували та шляхом перегонки заміняли метил-THF/етилацетат у суміші на ацетонітрил (об'єм приблизно 220 л). Суміш нагрівали до розчинення твердих речовин, а потім повільно охолоджували до температури від 0 до 5 °C перед фільтруванням. Осад на фільтрі промивали ацетонітрилом з одержанням ацетонітрильного сольвату селінексору (форми D).

[00289] Ацетонітрильний сольват селінексору сушили, а потім змішували з ізопропанолом (23 кг) і водою (55 кг). Суспензію нагрівали до приблизно 38 °C і витримували за такої

температури протягом приблизно 4 годин перед охолодженням до 15-20 °С. Додавали воду (182 кг). Через ще 5 годин помішування суміш фільтрували, а осад на фільтрі промивали сумішшю ізопропанолу (14 кг) і води (73 кг) перед висушуванням у вакуумі (45 °С). Висушений продукт упаковували з одержанням партії селінексору № 1405463 (форми А).

5 Приклад 7. Дослідження поліморфізму селінексору

[00290] Комплексну оцінку поліморфізму селінексору проводили для ряду різних розчинників, сумішей розчинників та у різних експериментальних умовах на основі розчинності селінексору. За допомогою XRPD-дослідження досліджували три безводні поліморфи селінексору, позначені формою А, формою В і формою С. Форма А являла собою високого ступеню кристалічності тугоплавку форму з температурою плавлення 177 °С, і у неї спостерігали стабільність з фізико-хімічної точки зору під час впливу температури 25 °С/відносної вологості 97 % (RH) і 40 °С/RH 75 % протягом 4 тижнів. Також в ацетонітрилі спостерігали сольватовану форму селінексору, позначену формою D. Порівняльний експеримент у суспензії підтвердив форму А як стабільну безводну форму в досліджуваних умовах, за винятком випадку в ацетонітрилі, в якому спостерігали утворення сольвату. Додатково було виявлено, що в ацетонітрилі нижче 50 °С спостерігається тільки форма D, за 50 °С спостерігається як форма А, так і форма D, а за 55 °С спостерігається форма А.

Загальний інструментарій та подробиці методології

Порошкова рентгенографія (XRPD)

20 [00291] Bruker AXS C2 GADDS. XRPD-рентгенограми одержували на дифрактометрі Bruker AXS C2 GADDS з використанням Cu-K α -випромінювання (40 кВ, 40 мА), мікроскопа з автоматичним позиціонуванням за XYZ-вісями, лазерним відеозаписом для автоматичного позиціонування зразка та детектора для 2-мірної зони HiStar. Рентгенівська оптика складалася з одного багатолучового дзеркала Göbel у поєднанні з точковим коліматором із розміром 0,3 мм. Щотижневу перевірку працездатності проводили з використанням сертифікованого стандарту корунду NIST 1976 (пласка пластини).

[00292] Розходження променя, тобто ефективний розмір пучка рентгенівських променів на зразку, складало приблизно 4 мм. Використовували режим безперервного сканування θ - θ із відстанню детектора від зразка 20 см, що давало ефективний діапазон 2θ , який складав 3,2° - 29,7°. Як правило, зразок піддавали впливу рентгенівського променя протягом 120 секунд. Програмним забезпеченням, яке використовували для збирання даних, було GADDS для XP/2000 4.1.43, і були проаналізовані дані та представлені з використанням Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 або v15.0.0.0.

35 [00293] Умови оточуючого середовища. Зразки, з якими працювали в умовах оточуючого середовища, одержували у вигляді зразків пласкої пластини з використанням порошку в тому вигляді, в якому він був отриманий, без подрібнення. Приблизно 1-2 мг зразка злегка спресували на предметному склі з одержанням пласкої поверхні.

[00294] Умови, що відрізняються від умов оточуючого середовища. Зразки, з якими працювали в умовах, що відрізняються від умов оточуючого середовища, встановлювали на кремнієвій пластині з теплопровідним елементом. Потім зразок нагрівали до відповідної температури та починали збір даних.

45 [00295] Bruker AXS D8 Advance. XRPD-рентгенограми одержували на дифрактометрі Bruker D8 з використанням Cu-K α -випромінювання (40 кВ, 40 мА), кутміра θ - 2θ і дивергенції V4, і приймальних щілин, Ge-монокроматора та детектора від Lynxeye. Характеристики приладу перевіряли за допомогою сертифікованого стандарту корунду (NIST 1976). Програмним забезпеченням, яке використовували для збирання даних, було Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1, і були проаналізовані дані та представлені з використанням Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 або v15.0.0.0.

50 [00296] Зі зразками працювали в умовах оточуючого середовища у формі пласкої пластини з використанням порошку в том вигляді, в якому він був отриманий. Зразок обережно упаковували в порожнину, вирізану в полірованій кремнієвій пластині з нульовим фоном (510). В ході аналізу зразок обертати щодо власної площини. Подробиці зі збору даних були наступними.

- Кутовий діапазон: 2-42° 2θ

- Розмір кроку: 0,05° 2θ

- Час збору: 0,5 с/крок.

Диференційна сканувальна калориметрія (DSC)

60 [00297] Mettler DSC 823e. DSC-данні збирали на Mettler DSC 823E, обладнаному 34-позиційним автоматичним пробовідбірником. Прилад калібрували за енергією та температурою за допомогою сертифікованого індію. Як правило, 0,5-3 мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з

точковими отворами нагрівали зі швидкістю 10 °C/хвилина від 25 °C до 300 °C. Через зразок підтримували продувку азотом зі швидкістю 50 мл/хв. Програмним забезпеченням для управління приладом та аналізу даних було STARe v9.20.

Термогравіметричний аналіз (TGA)

5 [00298] Mettler TGA/SDTA 851e. TGA-дані збирали на Mettler TGA/SDTA 851e, обладнаному 34-позиційним автоматичним пробовідбірником. Прилад калібрували за температурою за допомогою сертифікованого індю. 5-30 мг кожного зразка у попередньо зваженому алюмінієвому пробірному тиглі нагрівали зі швидкістю 10 °C/хв. від температури оточуючого середовища до 350 °C. Через зразок підтримували продувку азотом зі швидкістю 50 мл/хв.

10 Програмним забезпеченням для управління приладом та аналізу даних було STARe v9.20.

Визначення хімічної чистоти за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (HPLC)

[00299] Аналіз чистоти проводили на системі серії Agilent HP1100, обладнаній детектором з діодною матрицею, з використанням програмного забезпечення ChemStation vB.02.01-SR1 (або SR2) наступним чином.

15

Приготування зразка	~0,4 мг/мл у 1:1 ACN/MeOH
Колонка	Zorbax SB-феніл, 4,6 мм X 150 мм, 5 мкм
Температура колонки (°C)	40
Ін'єкція (мкл)	10
Виявлення:	
Довжина хвилі, ширина спектру (нм)	245 нм
Швидкість потоку (мл/хв.)	1,0
Фаза А	20 mM ацетат амонію в воді (без зазначення pH)
Фаза В	70 % ACN, 30 % MeOH (об'єм/об'єм)

Оцінка розчинності

[00300] Оцінка поліморфізму селінексору включала оцінку розчинності, яку проводили на формі А. Приблизно 20 мг селінексору, отриманого згідно зі способом, описаним у прикладі 1, відважували у флакони та візуально оцінювали розчинність за 50 °C в тридцяти розчинниках і сумішах розчинників. Після кожного додавання розчинника зразки витримували під час помішування протягом 10 хвилин за 50 °C перед проведенням кожної оцінки; потім зразки залишали охолоджуватися до кімнатної температури (RT) перед проведенням другої оцінки за RT. Зразки/умови, які/за яких відбувалося повне розчинення, були позначені як розчинні, зразки, які демонстрували ознаки часткової розчинності (потоншення, помітно менша кількість твердих частинок) були позначені як частково розчинні (PS), а умови, за яких були відсутні візуальні ознаки розчинності, були позначені як умови нерозчинності. Проводили три додаткові оцінки розчинності у сумішах IPA:вода, MeCN:вода та MTBE:гептан. Примітка: розчинність оцінювали в 5 і 100 об'ємах для різних використовуваних розчинників. 1 об'єм (у мкл) дорівнював мг зразка, використаного в ході оцінки (наприклад, для зразка 20 мг 1 об'єм дорівнював 20 мкл).

[00301] Селінексор був розчинним у приблизно 60 % досліджених систем розчинників. Селінексор не був розчинним у гептані, 1,2-дихлоретані, толуолі, кумолі, діізопропіловому етері, воді та ізооктані. Селінексор також був розчинним у сумішах IPA:вода, які містять до 60 % води, та в сумішах ацетонітрил:вода, що містять до 40 % води в суміші. Не було встановлено, щоб селінексор розчинявся в кількості до 100 об'ємів будь-якої з досліджених сумішей MTBE:гептан.

35 Дослідження поліморфізму

[00302] Зразки, одержані в ході оцінки розчинності, обробляли наступним чином.

- Одержані прозорі розчини розміщували для охолодження за температури 5 °C і, в кінцевому рахунку, за температури -20 °C протягом щонайменше 12 годин (стадію за -20 °C вводили або не вводили, в залежності від результату за 5 °C і від природи розчинника). Зразки, які в підсумку залишалися прозорими розчинами за -20 °C, розміщували для повільного випаровування за RT за допомогою голки(голок) шприца 25 калібру в діафрагмі флакону.

45 - Суспензії твердих речовин, які спостерігали в 100 об'ємах відносних систем розчинників, наприкінці оцінки розчинності розміщували на 8 днів для визрівання при циклічній зміні температури від RT до 50 °C (циклічна зміна: 4 години за RT; 4 години за 50 °C). Після визрівання тверді речовини виділяли та надосадові рідини розміщували для повільного випаровування.

Все тверді речовини, отримані за допомогою цих способів, аналізували за допомогою XRPD.

50 [00303] Більшість твердих речовин, виділених з оброблених зразків, були визнані відповідними формі А (76 % відповідності). Рентгенівська дифрактограма форми А зображена на фіг. 1А. Ілюстративні піки XRPD для форми А, зображеної на фіг. 1А, були наступними.

2-Тета°	Інтенсивність, %	2-Тета°	Інтенсивність, %	2-Тета°	Інтенсивність, %
4,4	50,9	19,9	100,0	25,3	10,0
12,4	19,9	20,3	47,0	25,6	13,6
13,1	23,3	21,3	85,6	27,0	21,4
14,5	8,7	22,0	58,1	27,3	11,5
14,7	13,1	23,1	16,2	28,3	28,6
15,8	23,6	23,5	43,1	28,5	31,3
16,9	8,0	23,7	37,5	31,4	19,1
17,5	7,9	23,9	13,6	34,8	11,3
18,2	22,2	25,0	44,8	37,2	13,6

5 [00304] Було виявлено, що вихідна безводна форма (форма А) була стабільною в більшості досліджених умов, і в ході експерименту з розчинниками не спостерігали утворення інших безводних форм. За допомогою TGA спостерігали 0,4 % вага/вага втрату ваги в діапазоні від 160 °C до 200 °C. За допомогою DSC-аналізу виявляли ендотермічну подію за 177 °C, пов'язану з плавленням зразка (плавлення також спостерігали за допомогою VT-XRPD). DSC- і TGA-термограми форми А зображені на фіг. 1В.

10 [00305] В MeCN спостерігали, що форма А перетворювалася в сольватовану форму, позначену формою D (MeCN-сольват). Рентгенівська порошкова дифрактограма форми D зображена на фіг. 2А. Ілюстративні піки XRPD для форми D, зображеної на фіг. 2А, були наступними:

2-Тета°	Інтенсивність, %	2-Тета°	Інтенсивність, %	2-Тета°	Інтенсивність, %
3,7	51,7	20,4	6,0	29,3	3,7
7,3	85,9	20,6	21,2	29,5	3,4
9,7	40,8	21,9	100,0	30,1	3,8
10,9	32,5	22,3	9,8	31,9	7,1
11,1	24,6	22,5	9,7	32,5	3,1
13,1	8,8	23,9	5,3	33,1	3,1
18,3	38,0	24,4	7,4	33,7	4,4
19,2	35,5	26,8	6,8	38,1	3,0
19,5	23,7	28,9	8,4	41,3	4,1

15 [00306] Форму D також спостерігали в сумішах ацетонітрилу та води в кількості більше 20 % об'єм/об'єм MeCN у воді. За 20 % об'єм/об'єм MeCN у воді тверда речовина, що виділяється, відповідала формі А за результатами XRPD. Дані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Розчинник	Розчинність	Експеримент	Результат	XRPD
Ацетонітрил	Розчинялася в 70 об'ємах	Розміщували за -20 °C	Виділялася тверда речовина	Форма D
90 % MeCN: 10 % води	Розчинялася в 30 об'ємах	Розміщували за 5 °C	Виділялася тверда речовина	Форма D
80 % MeCN: 20 % води	Розчинялася в 30 об'ємах	Розміщували за 5 °C	Виділялася тверда речовина	Форма D
60 % MeCN: 40 % води	Розчинялася в 50 об'ємах	Розміщували за 5 °C	Виділялася тверда речовина	Форма D
40 % MeCN: 60 % води	Не розчинялась в 100 об'ємах	Розміщений для повільного випаровування	Виділялася тверда речовина	Форма D
20 % MeCN: 80 % води	Не розчинялась в 100 об'ємах	Дозрівало за 25 °C-50 °C	Виділялася тверда речовина	Форма А

20 [00307] TGA і DSC проводили на зразку форми D. За допомогою TGA спостерігали втрату ваги в кількості 1,86 % вага/вага у зв'язку з втратою ацетонітрилу. Тим не менш, на втрату ваги за результатами TGA впливав час приготування зразка після виділення матеріалу. За допомогою DSC спостерігали ендотермічну/екзотермічну подію приблизно за 152 °C з наступною ендотермічною подією на рівні 177 °C. Характер залежності результатів DSC був

аналогічний зі спостереженням для форми С (див. нижче).

[00308] Зразок селінексору, виділений з MeCN, аналізували за допомогою DSC і TGA одразу після виділення з розчинника. Втрату розчинника у розмірі 6,5 % вага/вага спостерігали за допомогою TGA. DSC показала ендотермічну подію приблизно за 77 °C у зв'язку з втратою розчинника з наступною ендо/екзотермічною подією форми С і подією плавлення форми А приблизно за 178 °C. DSC- і TGA-термограми форми D зображені на фіг. 2В. Як згадувалося вище, втрата розчинника, яку спостерігали за допомогою TGA, могла змінюватися в залежності від часу впливу на зразок форми D умов оточуючого середовища під час приготування зразка. Втрата розчинника 6,5 % відповідала 0,75 моль розчинника на моль сполуки. Не обмежуючись будь-якою конкретною теорією, форма D могла бути моносольватом, який можна десольватувати за допомогою висушування, та, отже, він є чутливим до умов виділення, про що свідчать результати TGA.

[00309] Форму D аналізували за допомогою VT-XRPD. Спостерігали, що форма D перетворювалася у форму С після 80 °C, і спостерігали, що форма С перетворювалася у форму А. При нагріванні після вивільнення розчинника сольватна форма D перетворювалася в форму С; ендо/екзотермічну подію, яку спостерігали за допомогою DSC приблизно за 152 °C, була пов'язана з формою С. Більш того, форму D сушили протягом 15 годин за 80 °C і 3 мбар. Було виявлено, що виділений зразок відповідав формі С. За допомогою HPLC і аналізу ¹H-NMR було виявлено, що у виділеного зразка (форма С) ступінь чистоти складав 99,6 %, за результатами вимірювання площі під кривою (AUC), і була підтверджена структура сполуки. Після нагрівання і висушування зразка не спостерігали залишкового MeCN.

[00310] У ході експериментів з висушування і впливу температур (що включали VT-XRPD-аналіз) було виявлено, що форма D перетворювалася в безводні форми В і С. Температурний перехід форми В у форму С і температурний перехід форми С у форму А спостерігали за допомогою DSC. Також спостерігали перетворення форми D у форму А при нагріванні та при дозріванні форми D у 20 % об'єм/об'єм (об'єм/об'єм) суміші MeCN у воді. Тим не менш, для сумішей ацетонітрил:вода з ацетонітрилом вище 20 % об'єм/об'єм було показано перетворення безводної сполуки в ацетонітрильний сольват (форму D).

[00311] Форму В аналізували за допомогою DSC, TGA, XRPD і XRPD з перемінною температурою (VT-XRPD). Рентгенівська порошкова дифрактограма форми В зображена на фіг. 3А. Ілюстративні піки XRPD для форми В, зображеної на фіг. 3А, були наступними:

2-Тета°	Інтенсивність, %
8,1	26,1
9,4	100,0
11,1	60,7
13,8	23,3
16,5	50,2
18,3	51,9
18,8	59,8
20,2	47,3
20,8	45,3

[00312] DSC- і TGA-термограми зображені на фіг. 3В. Даний поліморф демонстрував ендотермічне плавлення приблизно за 91 °C з миттєвою наступною екзотермією рекристалізації. Другу ендо/екзотермічну подію спостерігали приблизно за 155 °C з наступною ендотермічною подією на рівні 179 °C. За допомогою VT-XRPD-аналізу можна пояснити події, що спостерігали за допомогою DSC: першою ендо/екзотермічною подією на рівні 91 °C є плавлення форми В з наступною рекристалізацією в форму С; остання плавилася приблизно за 155 °C і рекристалізувалася в форму А, яка плавилася за 179 °C. Відповідних втрат ваги за допомогою TGA не спостерігали.

[00313] Форму С аналізували за допомогою DSC, TGA та XRPD. Рентгенівська порошкова дифрактограма форми С зображена на фіг. 4А. Ілюстративні піки XRPD для форми С, зображеної на фіг. 4А, були наступними.

2-Тета°	Інтенсивність, %	2-Тета°	Інтенсивність, %
3,7	100,0	17,7	13,3
10,5	9,0	18,6	32,0
11,2	15,4	19,7	15,4
12,1	15,0	21,2	14,2
14,9	7,4	22,2	15,2
16,4	8,6		

[00314] DSC- і TGA-термограми зображені на фіг. 4В. За допомогою DSC спостерігали ендотермічну/екзотермічну подію приблизно за 155 °С з наступною ендотермічною подією приблизно за 179 °С. Для даної форми не проводили VT-XRPD-аналіз, але, згідно з VT-XRPD-експериментом з формою В, ендотермічну подію пов'язано з плавленням/рекристалізацією форми С в форму А; друга ендотермічна подія на рівні 179 °С являла собою плавлення форми А. Для форми С за допомогою TGA-аналізу не спостерігали значних втрат ваги.

Порівняльний експеримент для суспензії

[00315] У порівняльному експерименті для суспензії одержували приблизно 1:1 суміші форми А та форми С. Потім суміші перемішували з затравкою форми В (приблизно 5 % за вагою суміші форми А та форми С). Одержаним системам дозволяли дозріти за 5 °С, 25 °С і 50 °С за умов перемішування в ацетонітрилі, етилацетаті, 30 % ІРА:70 % води та 30 % етанолу:70 % води. Системи аналізували за допомогою XRPD у два різні моменти часу: 72 години та 1 тиждень.

[00316] Було виявлено, що суміші, які дозрівали в етилацетаті, ІРА:воді та етанолі:воді, відповідали формі А за результатами XRPD. Форму D спостерігали при дозріванні в ацетонітрилі. Даний експеримент підтверджував форму А як стабільну форму в порівнянні з формою В і формою С в досліджуваних умовах. Присутність ацетонітрилу приводила до утворення сольвату за всіх досліджуваних температур.

Приклад 8. Спосіб визначення розмірів частинок та аналізу зразків

[00317] Був розроблений спосіб визначення розмірів частинок для аналізу зразків селінексору, та за допомогою розробленого способу аналізували ряд зразків селінексору.

Загальний інструментарій та подробиці методології

Мікроскопія в поляризованому світлі

[00318] Мікроскопію в поляризованому світлі проводили з використанням мікроскопа Leica DM LP, обладнаного кольоровою камерою Spot Insight. Крос-поляризоване світло використовували з червоним компенсатором першого порядку. Для перегляду зразка використовували різні об'єктиви. Зображення одержували за температури оточуючого середовища за допомогою програмного забезпечення Spot Advanced (v.4.5.9). На зображення додавали лінійки в мікронах для полегшення оцінки розміру частинок.

Аналіз визначення розмірів частинок

[00319] Дані за розмірами частинок одержували за допомогою приладу Malvern Instruments MS2000, обладнаного блоком для диспергування Hydro2000µP. Дані збирали та аналізували з використанням програмного забезпечення Mastersizer 2000 v 5.60 за допомогою волюметричних вимірювань. Як еталонний стандарт використовували NIST-відстежуванні скляні гранули.

Мікроскопія в поляризованому світлі

[00320] Мікрофотографії селінексору партії № 1305365 (описаної в прикладі 1), диспергованого в мінеральній олії, збирали для визначення морфології зразка з метою визначення, чи є зразок агломерованим, та одержання початкової оцінки розміру частинок. Виходячи як зі спостережень в ході аналізу, так і з одержаних зображень, зразок в основному складався з дископодібних і голкоподібних частинок розміром 10-100 мкм, деяких частинок меншого розміру та неправильної форми та деяких агломератів розміром 200-300 мкм, які легко диспергувалися в мінеральній олії. Під час більш пізніх спостережень за зразком, диспергованим у різних диспергуючих засобах, виявляли агломерати більшого розміру, але вони так само легко диспергувалися. У таблиці 2 узагальнені результати цих спостережень.

Мікроскопія в поляризованому світлі селінектору партії № 1305365

Суспензійне середовище	Спостереження ^a
Мінеральна олія	Дископодібні та голкоподібні частинки розміром 10-100 мкм, деякі частинки меншого розміру, неправильної форми та деякі агрегати розміром 200-300 мкм.
0,1 % (вага/об'єм) лецитину в Isopar G	Дископодібні та голкоподібні частинки розміром 10-100 мкм, деякі частинки меншого розміру, неправильної форми та деякі дуже великі агрегати.
0,3 % (вага/об'єм) Span 85 у гептані	Дископодібні та голкоподібні частинки розміром 10-100 мкм, деякі частинки меншого розміру, неправильної форми та деякі більші агрегати.
0,1 % (вага/об'єм) Tween 20 у воді	Дископодібні та голкоподібні частинки розміром 10-100 мкм, деякі частинки меншого розміру, неправильної форми та деякі більші агрегати.

а. Спостереження записували під час мікроскопії та на основі одержаних мікрофотографій
Спосіб визначення розмірів частинок та аналізи зразків

5 [00321] Нижче наведені подробиці умов способу, використаних для аналізу розміру частинок.

Показник заломлення у зразка: 1,596

Поглинання зразком: 0,001

Диспергуючий засіб 0,1 % (вага/об'єм) лецитину в Isopar G

10 Показник заломлення у диспергуючого засобу: 1,42

Швидкість насоса: 2100 об./хв.

Час циркуляції: 2 хвилини

Час вимірювання зразка: 30 с

Час вимірювання фону: 30 с

15 Модель: загальна назва

Чутливість: нормальна

Форма частинок: неправильна.

[00322] Відносні стандартні відхилення для d10, d50 і d90 з використанням таких умов способу відповідно складали 2,35 %, 1,28 % і 6,17 %. Всі відхилення цілком вкладаються в межі рекомендації USP, тобто ≤ 30 %, ≤ 10 %, ≤ 15 % відповідно для d10, d50 і d90.

20 [00323] Результати одного вимірювання розмірів частинок для кожної партії селінектору, які описані в прикладах 1-6, збирали з використанням описаних вище умов способу визначення розмірів частинок. У таблиці 4 представлена інформація щодо розмірів і дані аналізу визначення розмірів частинок для зазначеної партії селінектору в описаних вище умовах аналізу з використанням способу визначення розмірів частинок. На фіг. 5A-5P представлені графіки розподілу розмірів частинок і показано розподіл розмірів частинок у зразка, що відповідає зазначеній партії селінектору, в описаних вище умовах аналізу з використанням способу визначення розмірів частинок.

Таблиця 4

Інформація про зразки та аналіз визначення розмірів частинок селінектору за допомогою модифікованих умов способу

Партія №	d10 (мкм) ^a	d50 (мкм) ^b	d90 (мкм) ^c	D[4,3] Середньозважене середнє	Відповідна фіг. №
1305365	4,905	14,268	75,098	34,740	Фіг. 5A та Фіг. 5B
1341-AK-109-2	2,815	10,423	89,782	32,779	Фіг. 5C та Фіг. 5D
PC-14-005	6,363	18,345	86,906	36,720	Фіг. 5E та Фіг. 5F
1339-BS-142-1	4,978	11,969	28,331	16,614	Фіг. 5G та Фіг. 5H
1339-BS-142-2	6,088	14,468	33,936	20,889	Фіг. 5I та Фіг. 5J
PC-14-008	7,658	18,290	42,616	22,451	Фіг. 5K та Фіг. 5L
PC-14-009	9,665	24,406	68,445	32,557	Фіг. 5M та Фіг. 5N
1405463	12,062	27,653	64,876	33,740	Фіг. 5O та Фіг. 5P

^a 10 % від загального об'єму частинок становлять частинки з розміром не більше зазначеного розміру.

^b 50 % від загального об'єму частинок становлять частинки з розміром не більше зазначеного розміру.

^c 90 % від загального об'єму частинок становлять частинки з розміром не більше зазначеного розміру.

[00324] Також на графіку зображені розподіли розмірів частинок для результатів вимірювань, одержаних від зразків, що відповідають партіям селінексору, описаним у прикладах 1-5. На фіг. 5I зображений графік, одержаний в результаті накладень розподілів розмірів частинок, одержаних від зразків, що відповідають партіям селінексору, описаним у прикладах 1-5, і на ньому видно, що розподіли для чотирьох партій (партія № 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2, PC-14-008 і PC-14-009) мали більш унімодальну характеристику, ніж партія (партія № 1341-AK-109-2), яка була явно бімодальною. Розподіл для партії № PC-14-005, як і в зразку, що використовували для розробки способу (партія № 1305365), показав основну моду приблизно 12-15 мкм, вторинну моду, що складається з плеча на стороні основної моди, яка відповідає частинкам приблизно 80-90 мкм, і незначну третинну моду приблизно 400 мкм.

Приклад 9. Спосіб одержання селінексору

[00325] Був розроблений новий спосіб одержання сполуки з формулою I. Новий спосіб передбачає застосування ТЗР®-опосередкованого зв'язування KG1 з гідразиніпіразином (KJ8) для одержання селінексору, як наприклад, описано в міжнародній публікації WO 2013/019548, але включає зміни в схему реакції. Зокрема, описаний в даному документі спосіб, за якого одержують нестабільний *in situ* активний естер ТЗР®, може забезпечити одну або декілька з наведених далі переваг щодо способу одержання сполуки з формулою I, описаної в міжнародній публікації WO 2013/019548:

- Зменшення ізомеризації подвійного зв'язку в КН8;
- Зменшення одержання побічних продуктів, як наприклад 3-(3,5-бістрифторметилфеніл)-1Н-[1,2,4]триазол (KF9);
- збільшення ступеню чистоти і
- збільшення виходу.

Описаний в даному документі спосіб був здійснений у вигляді способів, що передбачають роботу з багатокілограмовими партіями матеріалів, див., наприклад, спосіб з масштабом у 1 кг (див. Приклад 5), що дає необхідний кінцевий продукт із загальним виходом приблизно 80 %. Подробиці вдосконаленого способу одержання селінексору описані в прикладах 5 і 6.

Розробка хімічних методів

[00326] Була проведена серія експериментів, направлених на швидке створення активованого естеру. Результати цих експериментів узагальнені в таблиці 5. Спочатку підтримували додатковий спосіб додавання сировини для ТЗР®, але потім порядок додавання сировини було припинено, коли почали спостерігати, що кінетика реакції KJ8 з ТЗР® погіршувала швидкість утворення (та ймовірно гасила) естеру ТЗР® KG1. Окрім покращення характеристик продукту зв'язування розглянутих вище KG1 і KJ8, додавання ТЗР® в суміш KG1, KJ8 і DIPEA забезпечувало суттєво більш полегшений потік у реакторі та необхідність дуже обережного поводження з активованим естером ТЗР® KG1 після його утворення. Додавання ТЗР® в кінці також забезпечувало більш високий контроль над додатковими швидкостями, уникаючи необхідності якомога більш швидкого переносу активованого естеру (задача, яка набагато складніша і потенційно небезпечніша під час більшого виробництва). Зменшення числа розчинів, які необхідно було готувати та переносити, також забезпечувало можливість зменшення тривалості процесу.

Таблиця 5

Розчин- ник	Тем- пер. °C	Екв. ТЗР	Екв. KG1	Екв. KJ8	Тип/ екв. Осно- ви	Тип/ екв. основи №2	Додатк. порядок	Час IPC	Перетв. (%KH8/ (%KG1+ KH8))*100	Цис: транс спів- відно- шення	KF9 (від- нос-но KH8)
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,45	Н. д.	KG1/DIPEA/ MeTHF Охолодити до - 40 °C Завантажити ТЗР Додати до KJ8 (-40 °C)	-40 °C, 1 год. к. т., впрод. ночі	95,4 % 97,4 %	98,4 % 98,4 %	5,3 % 5,4 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,45	Н. д.	ТЗР/MeTHF Охолодити до - 40 °C KG1/KJ8/DIPEA	-40 °C, 1 год. к. т., впрод. ночі	84,8 % 93,8 %	>99 % >99 %	2,7 % 2,7 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 1,0	DIPEA 1,45	ТЗР/MeTHF Охолодити до - 40 °C KG1/KJ8/DIPEA (1) DIPEA (1,45)	-40 °C, 1 год. -40 °C, 3 год. к. т., впрод. вихідних	81,2 % 81,4 %	>99 % >99 %	2,95 % 3,0 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 1,0	DIPEA 1,45	ТЗР/MeTHF Охолодити до - 40 °C Завантажити DIPEA (1,4) KG1/KJ8/DIPEA (1)	-40 °C, 1 год. -40, 3 год.	77,7 % 90,3 %	98,9 % 99,2 %	4,0 % 3,6 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 1,0	DIPEA 1,45	ТЗР/KJ8 Охолодити до - 40 °C DIPEA (1,45) KG1/DIPEA (1)	-40 °C, 30 хв. к. т., 1 год.	45,0 % 63,5 %	>99 % >99 %	4,1 % 3,65 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,45	Н. д.	ТЗР/KJ8 Охолодити до - 40 °C DIPEA Завантажити KG1/MeTHF	-40 °C, 30 хв. к. т., 1 год.	13,4 % 28,1 %	>99 % 98,5 %	12,0 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,0	Н. д.	Завантажити ТЗР/KJ8 Охолодити до - 40 °C Завантажити KG1/DIPEA	-40 °C, 30 хв. к. т., 1 год.	69,1 % 70,9 %	>99 % >99 %	2,8 % 2,7 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,25	DIPEA 2,45	Н. д.	ТЗР/MeTHF Охолодити до - 40 °C KG1/KJ8/DIPEA (1)	-40 °C, 90 хв. к. т., 1 год.	88,3 % 96,4 %	>99 % >99 %	2,34 % 2,25 %

MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,45	Н. д.	KG1/MeTHF/ DIPEA Охолодити до - 40 °С ТЗР KJ8/MeTHF	-40 °С, 30 хв. к. т., 30 хв.	97,2 % 98,5 %	99 % 98,6 %	3,8 % 4,3 %
MeTHF /EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00	1,1	DIPEA 2,45	Н. д.	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 40 °С ТЗР	-40 °С, 90 хв. к. т., 1 год.	97,1 % 98,0 %	98,9 % 98,7 %	2,1 % 2,1 %

Примітки: KF9=3-(3,5-бістрифторметилфеніл)-1Н-[1,2,4]триазол. В колонці під назвою Темпер., °С, відображені прийнятні умови, в той час як температура, наведена в колонці Додатк. порядок, відображає фактичну температуру.

5 [00327] Результати дослідження температури реакції підсумовані в таблиці 6. Особливо слід відмітити, що новий хімічний метод не потребує використання криогенних посудин, оскільки реакцію можна проводити за -20 °С або навіть -10 °С лише з незначним збільшенням рівня одержуваного KF9. Згідно з деякими варіантами здійснення стехіометрія реакції з розрахунку 1,00 еквіваленту KG1 становить 1,05 еквіваленту KJ8 і 1,6 еквіваленту ТЗР. Зрозуміло, що еквіваленти KJ8, ТЗР або їх обох можуть варіювати на $\pm 5\%$ без впливу на чистоту та вихід. Згідно з деякими варіантами здійснення реакцію проводять за -20 °С. Згідно з деякими варіантами здійснення реакцію проводять за -40 °С.

10

Таблица 6

Розчин-ник	Тем- пер.	Екв. ТЗР	Екв. KG1	Екв. KJ8	Тип/ екв. основи	Додатк. порядок	Час IPC	Перетв. (%KN8/ (%KG1+ KN8))*100	Цис: транс спів- відно- шення	KF9 (від- носно KN8)
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00 Новий	1,1	2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 40 °С; ТЗР	- 40 °С, 90 хв. к. т., 2,5 год.	97,2 % 98,2 %	>99,9 % >99,9 %	0,48 % 0,71 %
MeTHF/ EtOAc	від -20 до -25	1,4	1,00 Новий	1,1	2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 20 °С; ТЗР	- 20 °С, 40 хв. к. т., 1 год.	96,6 % 97,6 %	>99,9 % >99,9 %	0,91 % 0,96 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,6	1,00 Новий	1,1	DIPEA 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 40 °С; ТЗР	- 40 °С, 5 хв. к. т., 1 год.	91,9 % 99,0 %	>99,9 % >99,9 %	0,70 % 0,90 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00 Новий	1,4	DIPEA 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 40 °С; ТЗР	- 40 °С, 10 хв. к. т., 1 год.	98,2 % 99,4 %	>99,9 % >99,9 %	0,77 % 0,86 %
MeTHF/ EtOAc	від -40 до -45	1,4	1,00, новий	1,4	DIPEA 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Охолодити до - 40 °С; ТЗР	- 40 °С, 10 хв. к. т., 1 год.	98,5 % 99 %	>99,9 %	0,90 %
MeTHF/EtOAc	від -10	1,4	1,00,	1,4	DIPEA	KG1/KJ8/MeTHF	-	100 %	>99,9 %	1,30 %

Таблиця 6

Розчин-ник	Тем-пер.	Екв. ТЗР	Екв. КГ1	Екв. КЖ8	Тип/ екв. основи	Додатк. порядок	Час ІРС	Перетв. (%КН8/ (%КГ1+ КН8))*100	Цис: транс спів-відношення	КФ9 (від-носно КН8)
	до -15		новий		2,45	DIPEA Охолодити до -10 °С; ТЗР	10 °С, 10 хв. к. т, 1 год.	100 %	>99,9 %	

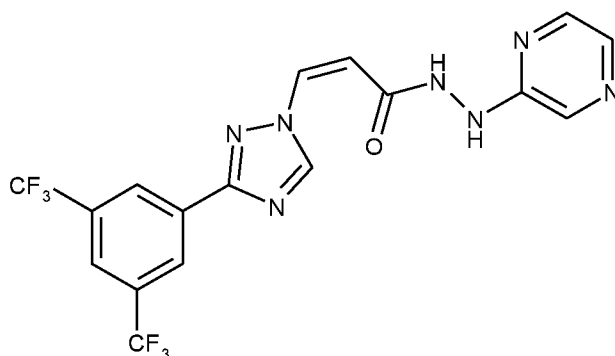
Примітка: В колонці під назвою Темпер., °С, відображені прийнятні умови, в той час як температура, наведена в колонці Додатк. порядок, відображає фактичну температуру.

[00328] Розкриття всіх патентів, опублікованих заявок і джерел, згаданих в даному документі, включені шляхом посилання в повному їх обсязі.

5 [00329] Незважаючи на те, що даний винахід був окремо показаний і описаний з посиланнями на його ілюстративні варіанти здійснення, фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що в ньому можуть бути здійснені різні зміни в формі та деталях без відступу від обсягу даного винаходу, охопленого доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

10 1. Композиція, що містить частинки монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:



, (I)

15 де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°; і

частинки мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується d(0,9), що становить 100 мікрон або менше.

20 2. Композиція за п. 1, де унімодальний розподіл розмірів частинок характеризується d(0,9), що становить 70 мікрон або менше.

3. Композиція за п. 1 або п. 2, де кристалічна форма характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, що становлять 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°.

25 4. Композиція за п. 3, де кристалічна форма характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, що становлять 4,4°, 19,9°, 20,3°, 21,3°, 22,0°, 23,5° і 25,0°.

5. Композиція за п. 4, де кристалічна форма характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, що становлять 4,4°, 13,1°, 15,8°, 18,2°, 19,9°, 20,3°, 21,3°, 22,0°, 23,5°, 23,7°, 25,0°, 27,0°, 28,3° і 28,5°.

30 6. Композиція за п. 1 або п. 2, де кристалічна форма характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 1А.

7. Композиція за будь-яким із пп. 1-6, де кристалічна форма додатково характеризується термограмою диференціальної сканувальної калориметрії, що містить ендотермічний пік за температури 179 °С.

8. Композиція за п. 1, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить від 10 до 100 мікрон.

9. Композиція за п. 1, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить від 10 до 70 мікрон.

5 10. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,5)$, що становить від 10 до 35 мікрон.

11. Композиція за будь-яким із пп. 1-10, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,1)$, що становить від 5 до 15 мікрон.

10 12. Композиція за будь-яким із пп. 1-11, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,1)$, що становить від 2 до 10.

13. Композиція за будь-яким із пп. 1-12, де частинки мають розподіл розмірів частинок, який характеризується співвідношенням $d(0,9):d(0,5)$, що становить від 1,5 до 4,5.

14. Фармацевтична композиція, що містить композицію за будь-яким із пп. 1-13 і фармацевтично прийнятний носій.

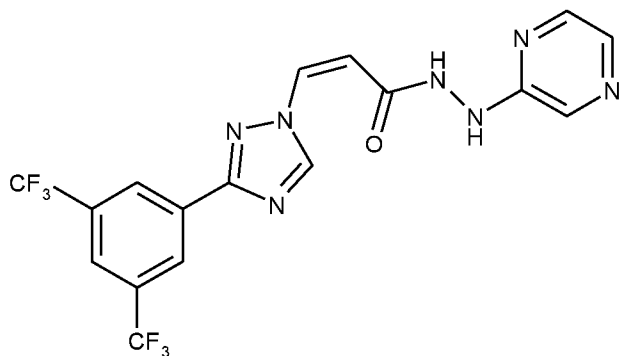
15 15. Композиція за п. 1 для застосування у лікуванні порушення, пов'язаного з активністю CRM1, причому спосіб передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 14.

16. Композиція для застосування за п. 15, де порушення є проліферативним порушенням, раком, запальним порушенням, автоімунним порушенням, вірусною інфекцією, офтальмологічним порушенням, нейродегенеративним порушенням, порушенням з аномальним ростом тканини, порушенням, пов'язаним з вживанням їжі, алергічним порушенням або порушенням діяльності органів дихання.

17. Композиція для застосування за п. 16, де порушення є раком.

18. Композиція для застосування за п. 1 для стимулювання загоєння ран у суб'єкта, який цього потребує, що передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 14.

19. Монокристалічна форма сполуки, представленої структурною формулою I:



, (I)

30 де монокристалічна форма являє собою ацетонітрильний сольват форми D і характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$.

20. Монокристалічна форма за п. 19, яка характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$.

35 21. Монокристалічна форма за п. 20, яка характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$ і $21,9^\circ$.

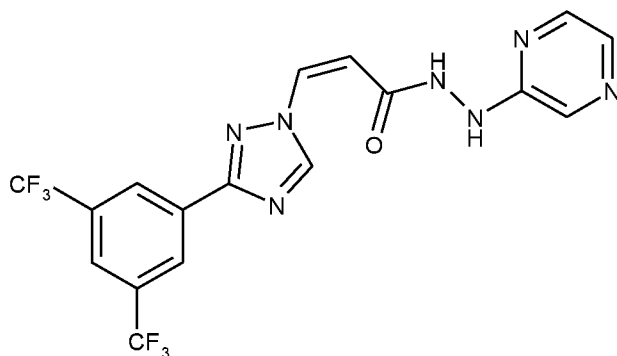
22. Монокристалічна форма за п. 21, яка характеризується піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , що становлять $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $11,1^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$ і $21,9^\circ$.

40 23. Монокристалічна форма за п. 19, яка характеризується порошковою рентгенограмою, що, по суті, відповідає зображеній на фіг. 2A.

24. Монокристалічна форма за п. 23, де сольват містить від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 молярного еквівалента розчиненої речовини на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I.

45 25. Монокристалічна форма за п. 24, де сольват містить приблизно один молярний еквівалент розчиненої речовини на молярний еквівалент сполуки зі структурною формулою I.

26. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:



, (I)

де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$,

5 причому спосіб передбачає

(а) суспендування монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$;

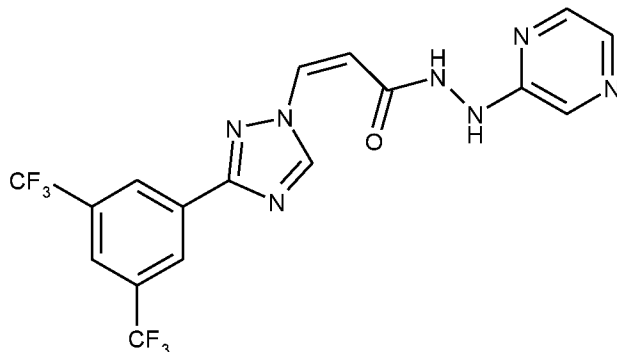
10 (b) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(с) охолодження другої суспензії або розчину, та додавання води до другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; і

15 (d) виділення твердих частинок кристалічної форми А

з одержанням таким чином композиції, що містить монокристалічну форму А сполуки зі структурною формулою I.

27. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:



, (I)

20 де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$,

причому спосіб передбачає

25 (а) суспендування монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії, при цьому монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$;

30 (b) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;

(с) додавання води до другої суспензії або розчину та охолодження другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I, та

35 (d) виділення твердих частинок кристалічної форми А з одержанням таким чином композиції, що містить монокристалічну форму А сполуки зі структурною формулою I.

28. Спосіб за п. 26 або п. 27, де тверді частинки мають унімодальний розподіл розмірів частинок, який характеризується $d(0,9)$, що становить 100 мікрон або менше.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 26-28, де співвідношення ізопропанолу та води за об'ємом у суміші ізопропанолу та води становить від приблизно 0,1 до приблизно 4.

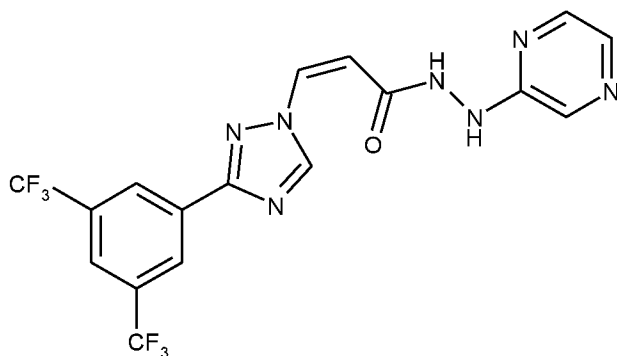
30. Спосіб за будь-яким із пп. 26-29, де монокристалічну форму D сполуки зі структурною формулою I суспендують в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води в кількості від
5 приблизно 5 до приблизно 10 частин за вагою відносно монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 26-30, де суспензію нагрівають до температури, що становить від приблизно 35 °C до приблизно 70 °C.

32. Спосіб за будь-яким із пп. 26-31, де другу суспензію або розчин охолоджують до температури від приблизно 0 °C до приблизно 55 °C.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 26-32, де воду додають до другої суспензії або розчину в кількості від приблизно 5 частин за вагою до приблизно 15 частин за вагою відносно монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I.

34. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:
15 I:



, (I)

де монокристалічна форма являє собою форму A та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°,

20 причому спосіб передбачає

нагрівання монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або

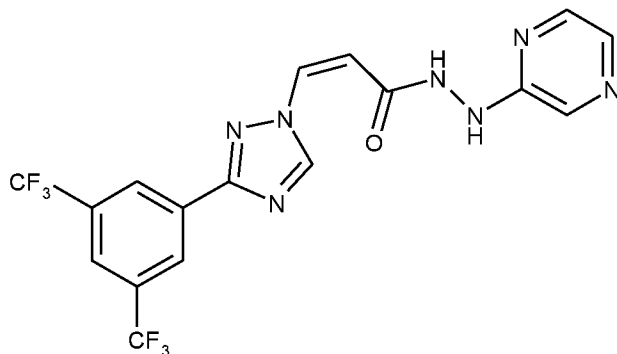
забезпечення визрівання монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або

25 висушування монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A; або будь-яку комбінацію з вищезгаданого; і

виділення твердих частинок кристалічної форми A

з одержанням таким чином монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I.

30 35. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:



, (I)

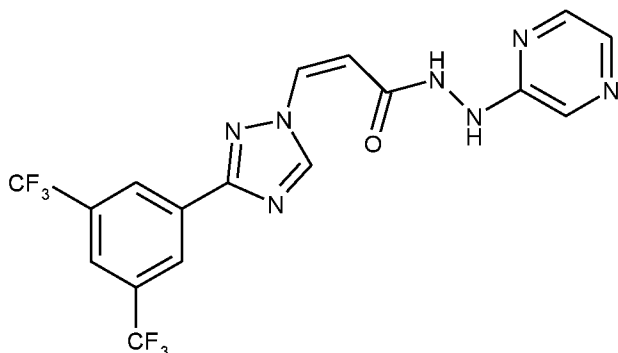
де монокристалічна форма являє собою ацетонітрильний сольват форми D і характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°,

35 причому спосіб передбачає

розчинення сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить більше 20 % за об'ємом ацетонітрилу;

індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, де температура системи розчинників нижче 50 °С; і виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням таким чином монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I.

5 36. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:

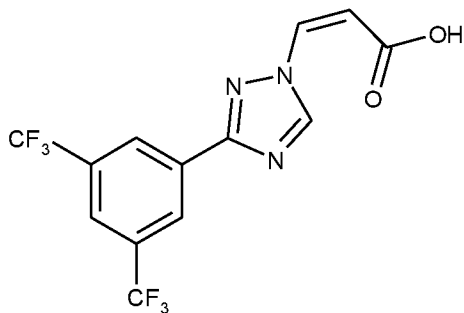


, (I)

де монокристалічна форма являє собою форму A та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 4,4°, 19,9°, 21,3° і 22,0°;

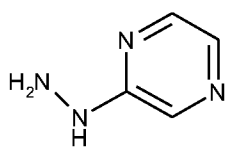
причому спосіб передбачає

(a) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II



(II)

і сполуки зі структурною формулою III



(III)

з утворенням реакційної суміші;

(b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80 °С до приблизно 0 °С;

(c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;

(d) виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I;

(e) розчинення виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрил;

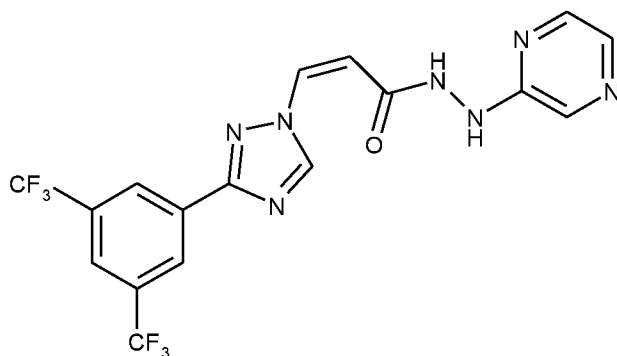
(f) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I та виділення твердих частинок кристалічної форми D з одержанням

монокристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I, де монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ, вибраних із 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° і 21,9°;

(g) нагрівання монокристалічної форми D та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або забезпечення визрівання монокристалічної форми D у системі розчинників та індукування утворення твердих частинок кристалічної форми A; або висушування монокристалічної форми D з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми A; або будь-яку комбінацію вищезгаданого; і

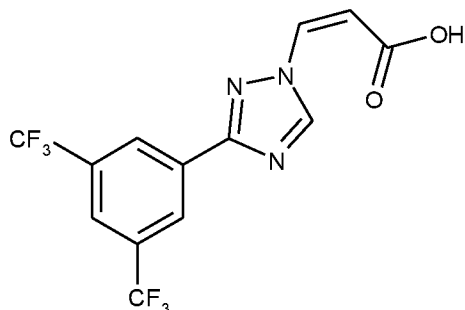
(h) виділення частинок кристалічної форми A з одержанням таким чином монокристалічної форми A сполуки зі структурною формулою I.

37. Спосіб одержання монокристалічної форми сполуки, представленої структурною формулою I:



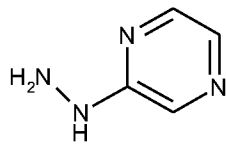
, (I)

- де монокристалічна форма являє собою форму А та характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ і $22,0^\circ$, причому спосіб передбачає
- (а) об'єднання триалкіламіну, 2-метилтетрагідрофурану, сполуки зі структурною формулою II



(II)

- і сполуки зі структурною формулою III



(III)

- з утворенням реакційної суміші;
- (b) охолодження реакційної суміші до температури від приблизно -80°C до приблизно 0°C ;
- (c) оброблення реакційної суміші пропілфосфоновим ангідридом з одержанням суміші, що містить сполуку зі структурною формулою I;
- (d) виділення з суміші сполуки зі структурною формулою I;
- (e) розчинення виділеної сполуки зі структурною формулою I у системі розчинників, що містить ацетонітрil;
- (f) індукування утворення твердих частинок кристалічної форми D сполуки зі структурною формулою I і виділення твердих частинок кристалічної форми D, де монокристалічна форма D характеризується щонайменше трьома піками під час рентгенівської порошкової дифрактометрії за кутів 2θ , вибраних із $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ і $21,9^\circ$;
- (g) суспендування монокристалічної форми D в ізопропанолі або суміші ізопропанолу та води з утворенням суспензії;
- (h) нагрівання суспензії до температури, яка дорівнює приблизно 70°C або менше, з утворенням другої суспензії або розчину;
- (i) охолодження другої суспензії або розчину та додавання води до другої суспензії або розчину з утворенням таким чином твердих частинок кристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I; та
- (j) виділення твердих частинок кристалічної форми А з одержанням таким чином монокристалічної форми А сполуки зі структурною формулою I.

38. Композиція для застосування за п. 17, де порушення є раком, вибраним із лейкозу, мієломи або лімфоми.

39. Композиція для застосування за п. 17, де порушення є раком, вибраним із множинної мієломи, дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоми з

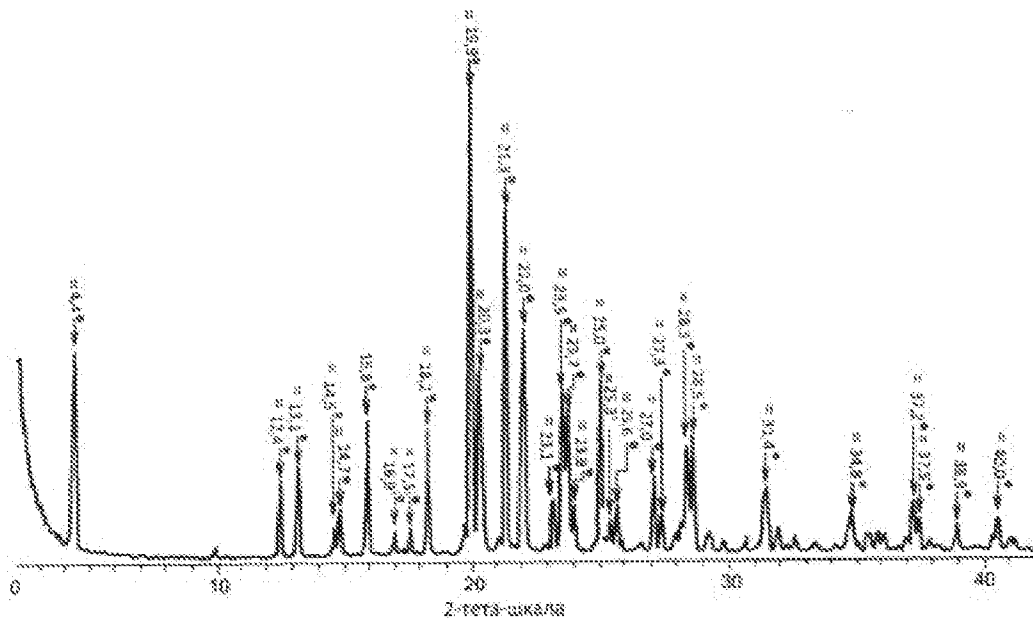
клітин мантийної зони, макроглобулінемії, раку легень, ліпосаркоми, альвеолярної саркоми м'яких тканин, саркоми Юінга, раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрія, раку шийки матки, раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку слинної залози, меланому, гліобластоми, злоякісної тимоми, мієлодиспластичного синдрому, В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, гострого мієлогенного лейкозу (ГМЛ), хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ) або хронічного лімфоцитарного лейкозу.

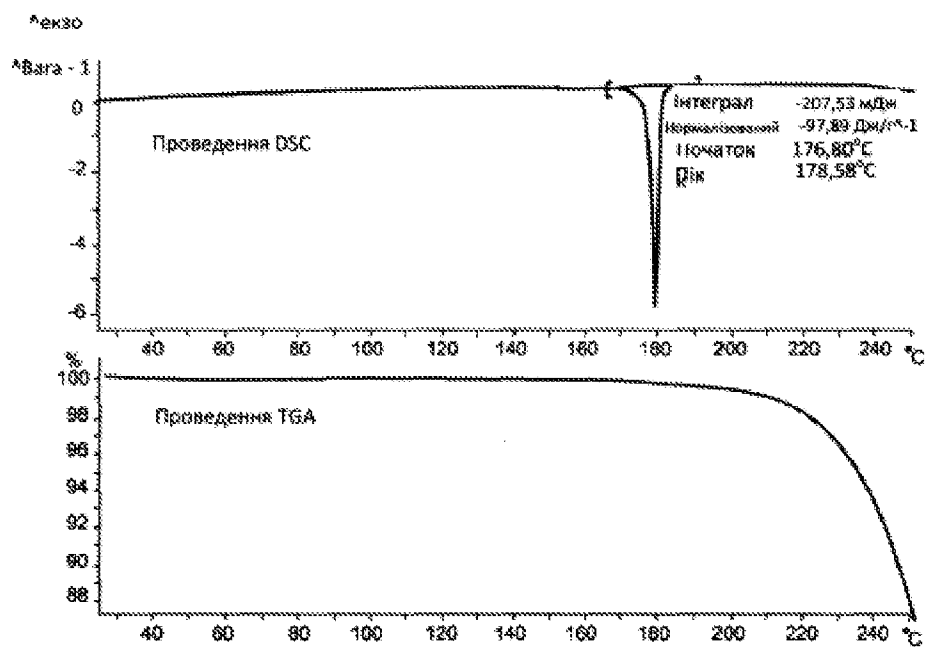
40. Композиція для застосування за п. 39, де рак є множинною мієломою.

41. Композиція для застосування за п. 39, де рак є дифузною крупноклітинною В-клітинною лімфомою.

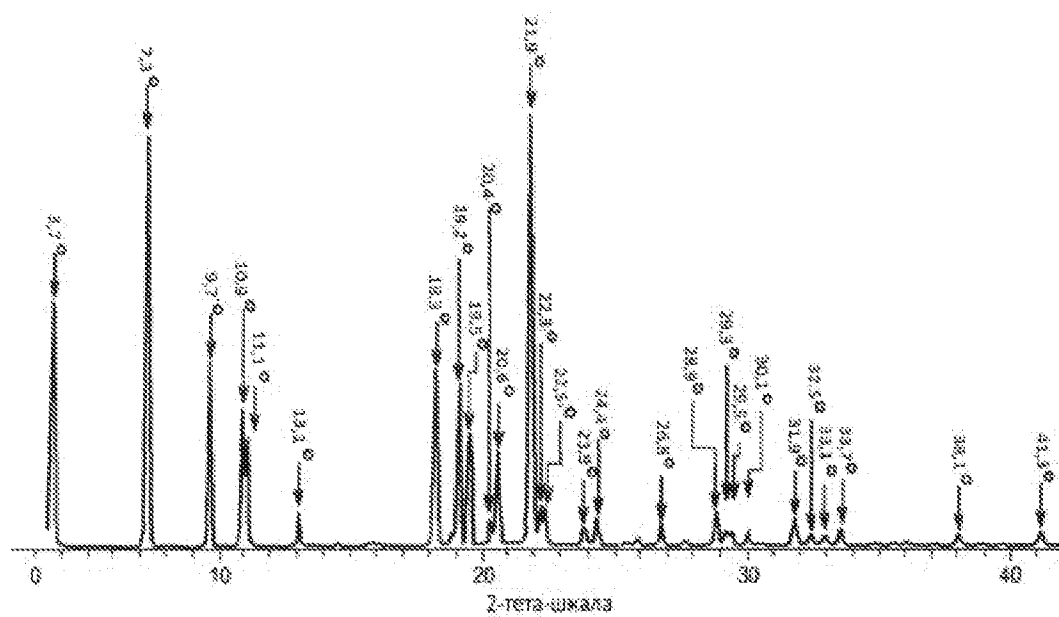
42. Композиція для застосування за будь-яким із пп. 15-17 і 38-41, де композицію вводять разом із другим терапевтичним засобом.

43. Композиція для застосування за п. 42, де другим терапевтичним засобом є дексаметазон.

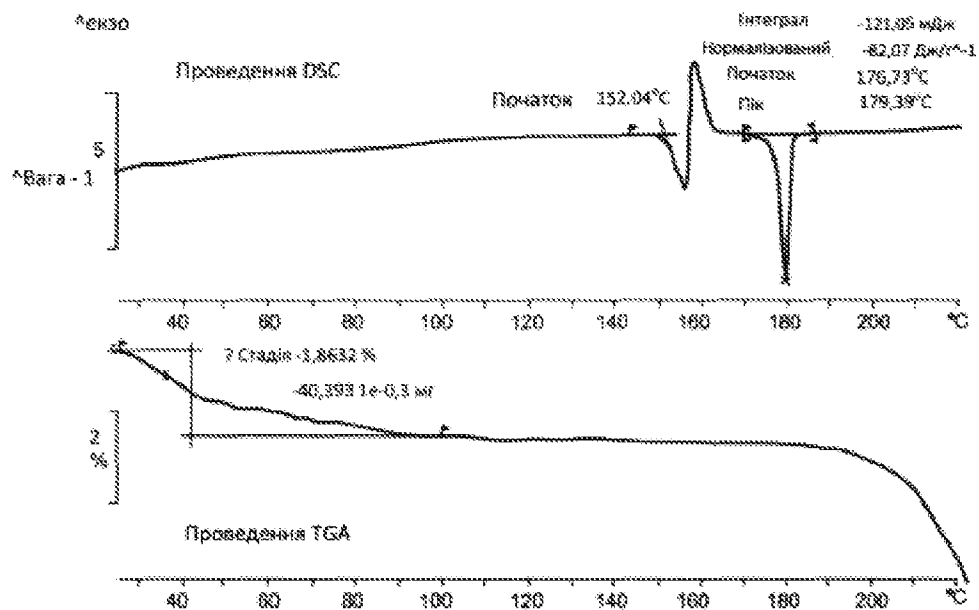




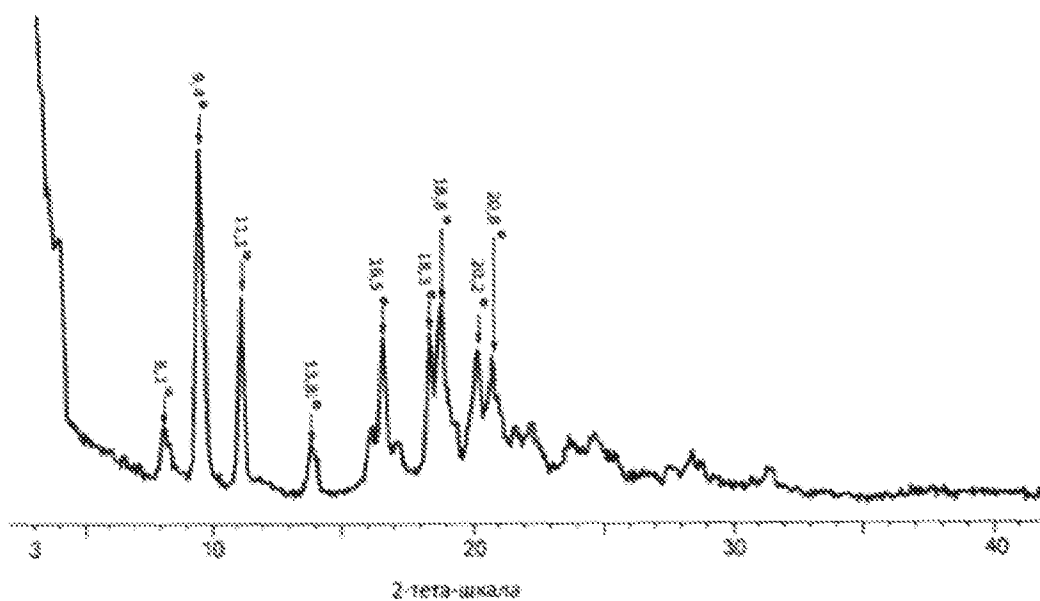
ФІГ. 1В



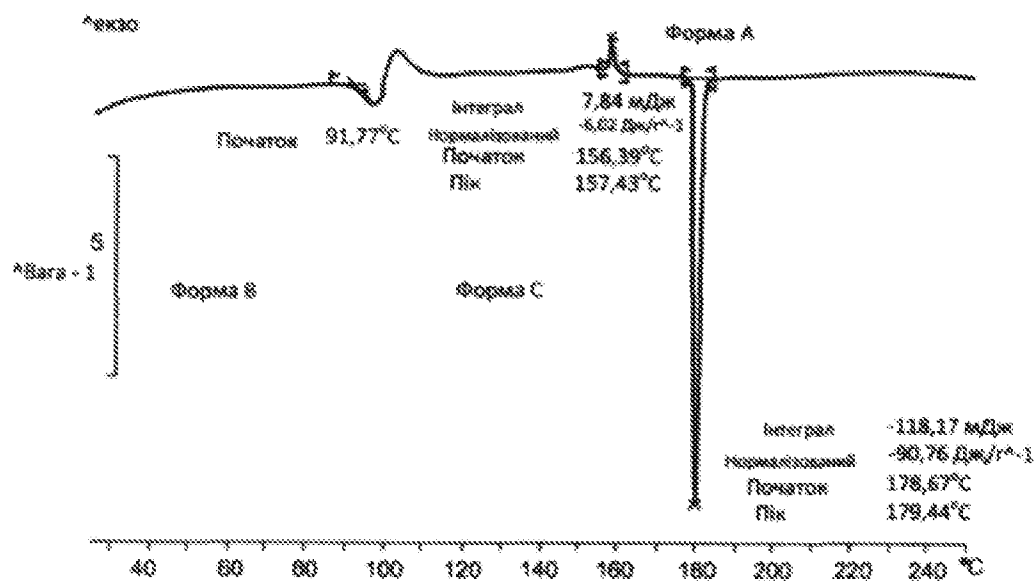
ФІГ. 2А



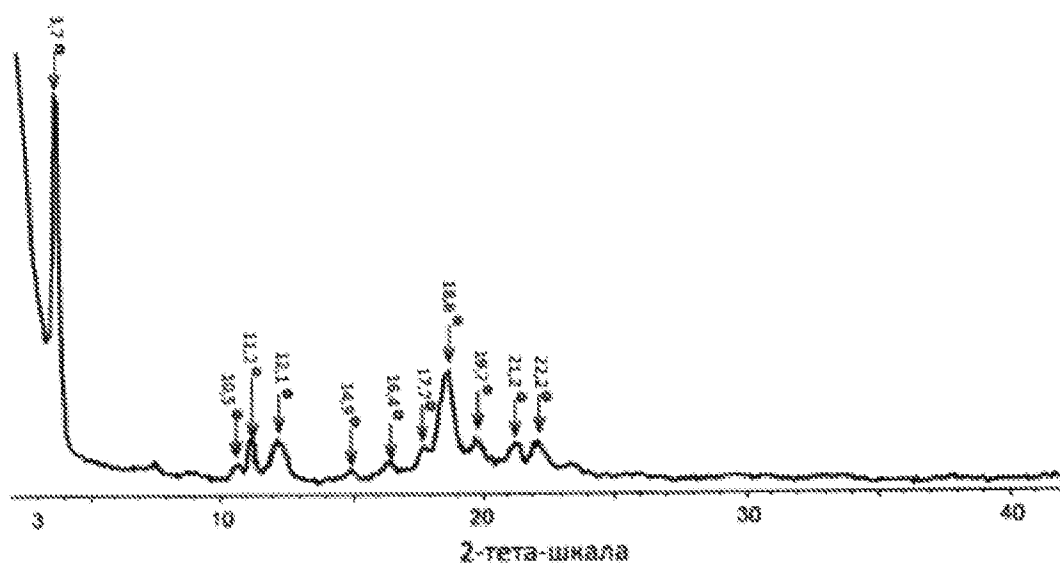
ФІГ. 2В



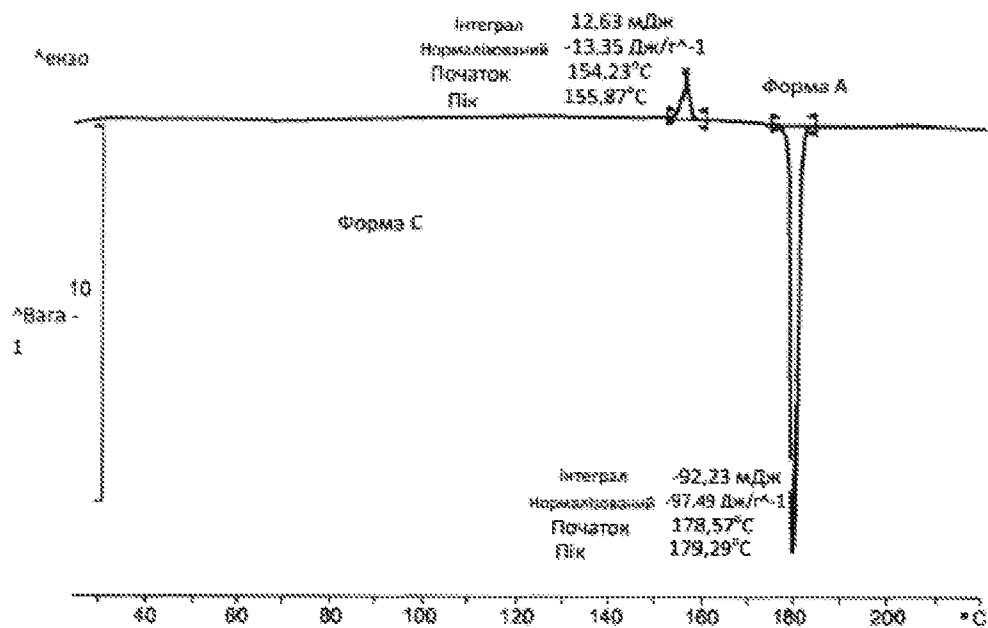
ФІГ. 3А



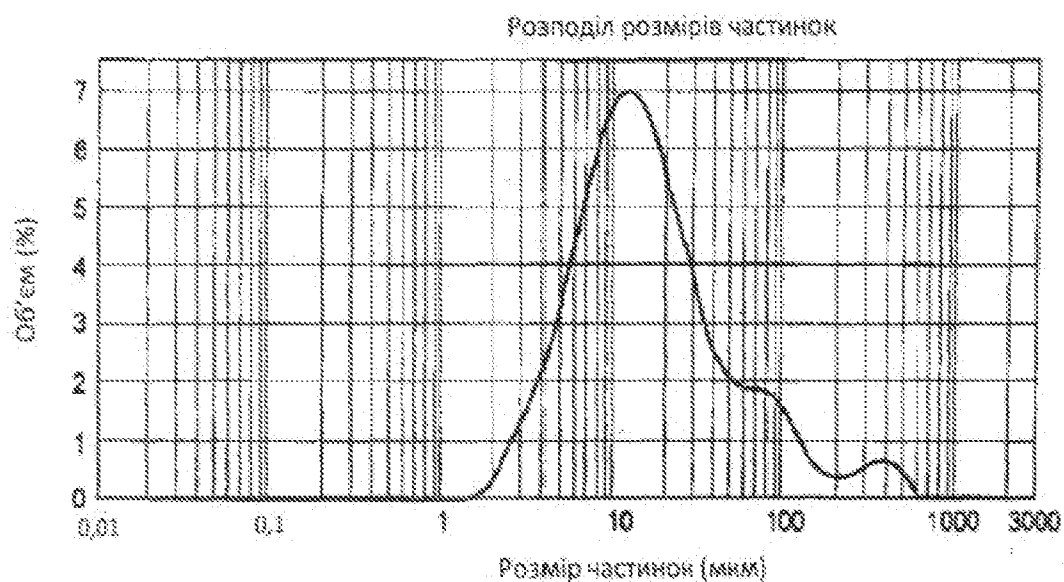
ФІГ. 3В



ФІГ. 4А



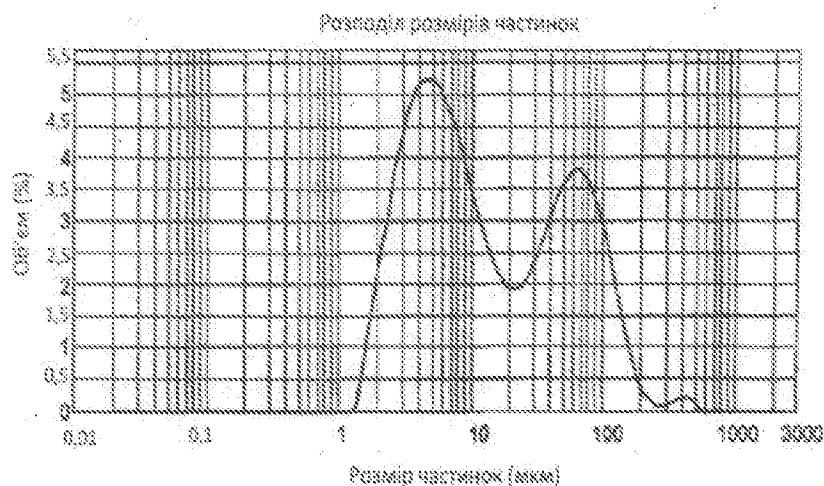
ФІГ. 4В



ФІГ. 5А

Розмір (мм)	Об'єм %	Розмір (мм)	Об'єм %	Розмір (мм)	Об'єм %	Розмір (мм)	Об'єм %	Розмір (мм)	Об'єм %	Розмір (мм)	Об'єм %
0,010	0,00	0,100	0,00	1,000	0,00	11,482	40,21	120,726	94,74	1258,325	100,00
0,011	0,00	0,120	0,00	1,250	0,00	13,183	48,45	138,038	95,61	1445,440	100,00
0,013	0,00	0,130	0,00	1,445	0,00	15,136	52,61	158,489	96,21	1609,587	100,00
0,015	0,00	0,150	0,00	1,660	0,02	17,278	58,48	181,970	96,60	1905,463	100,00
0,017	0,00	0,180	0,00	1,900	0,20	19,953	63,89	208,930	96,96	2187,762	100,00
0,020	0,00	0,200	0,00	2,188	0,60	22,909	68,72	239,883	97,23	2511,896	100,00
0,023	0,00	0,240	0,00	2,512	1,25	26,303	72,88	275,423	97,58	2884,032	100,00
0,026	0,00	0,275	0,00	2,888	2,23	30,200	76,39	316,228	98,04	3311,311	100,00
0,030	0,00	0,316	0,00	3,311	3,54	34,674	79,30	363,078	98,57	3801,984	100,00
0,035	0,00	0,363	0,00	3,807	5,31	39,811	81,77	416,869	98,92	4368,158	100,00
0,040	0,00	0,417	0,00	4,365	7,63	45,709	83,78	478,630	99,59	5011,872	100,00
0,046	0,00	0,479	0,00	5,013	10,40	52,481	85,67	549,541	99,92	5754,399	100,00
0,052	0,00	0,550	0,00	5,754	14,00	60,256	87,35	630,957	100,00	6606,934	100,00
0,060	0,00	0,631	0,00	6,607	18,15	69,183	89,02	724,436	100,00	7585,776	100,00
0,069	0,00	0,724	0,00	7,586	22,94	79,433	90,66	831,764	100,00	8709,636	100,00
0,079	0,00	0,832	0,00	8,730	28,29	91,201	92,23	954,993	100,00	10000,000	100,00
0,091	0,00	0,965	0,00	10,000	34,40	104,713	93,60	1096,478	100,00		

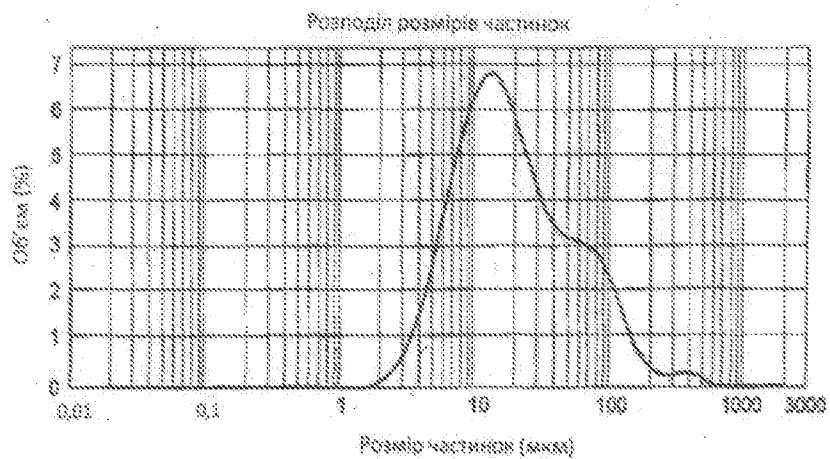
ФІГ. 5В



ФІГ. 5С

Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Розмір (мм)
0,009	0,00	0,100	0,00	1,000	0,00	11,000	92,05	100,000	95,30	1000,000	999,00
0,011	0,00	0,120	0,00	1,200	0,00	13,000	94,58	100,000	97,20	1000,000	999,00
0,013	0,00	0,130	0,00	1,400	0,00	15,000	96,81	100,000	98,17	1000,000	999,00
0,015	0,00	0,150	0,00	1,600	0,01	17,000	98,77	100,000	98,88	1000,000	999,00
0,017	0,00	0,160	0,00	1,800	2,39	19,000	99,57	100,000	99,25	1000,000	999,00
0,020	0,00	0,200	0,00	2,000	6,90	22,000	99,93	100,000	99,61	1000,000	999,00
0,022	0,00	0,240	0,00	2,500	7,25	26,000	99,93	100,000	99,67	1000,000	999,00
0,025	0,00	0,270	0,00	2,800	10,66	30,000	99,93	100,000	99,62	1000,000	999,00
0,030	0,00	0,300	0,00	3,000	14,20	36,000	99,98	100,000	99,62	1000,000	999,00
0,035	0,00	0,360	0,00	3,600	19,12	40,000	99,99	100,000	99,77	1000,000	999,00
0,040	0,00	0,410	0,00	4,000	23,79	45,000	99,99	100,000	99,94	1000,000	999,00
0,046	0,00	0,470	0,00	5,000	29,52	52,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00
0,050	0,00	0,500	0,00	5,754	33,20	60,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00
0,060	0,00	0,600	0,00	6,600	37,69	69,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00
0,080	0,00	0,700	0,00	7,000	41,89	79,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00
0,100	0,00	0,800	0,00	8,750	46,80	90,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00
0,120	0,00	0,900	0,00	10,000	49,67	100,000	99,99	100,000	99,99	1000,000	999,00

ФІГ. 5D

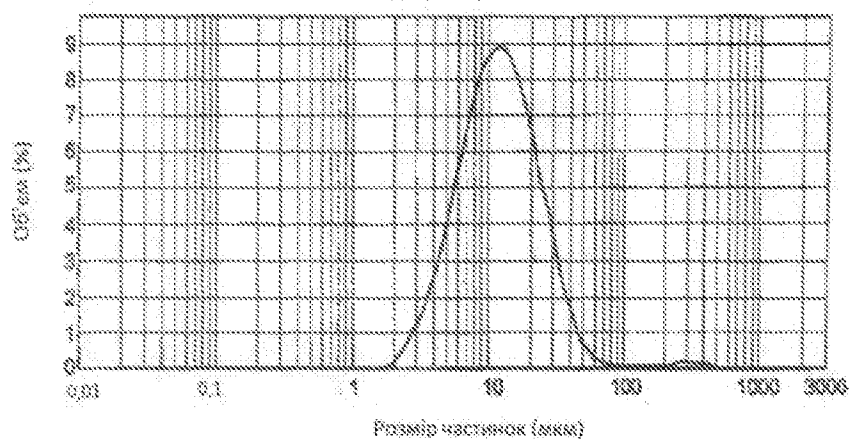


ФІГ. 5E

Розмір (мм)	ОС, мм ± %	Розмір (мм)	ОС, мм ± %	Розмір (мм)	ОС, мм ± %	Розмір (мм)	ОС, мм ± %	Розмір (мм)	ОС, мм ± %	Розмір (мм)	ОС, мм ± %
0,075	0,00	0,205	0,00	1,000	0,00	11,400	90,01	120,720	94,91	1250,925	100,00
0,090	0,00	0,250	0,00	1,250	0,00	13,100	95,90	130,000	96,34	1445,640	100,00
0,105	0,00	0,300	0,00	1,400	0,00	15,330	80,80	150,000	97,30	1650,600	100,00
0,125	0,00	0,350	0,00	1,600	0,00	17,370	47,70	181,570	98,01	1805,400	100,00
0,150	0,00	0,400	0,00	1,800	0,00	19,950	53,30	200,000	99,43	2107,750	100,00
0,180	0,00	0,500	0,00	2,000	0,00	21,900	58,50	219,000	99,70	2311,800	100,00
0,200	0,00	0,600	0,00	2,500	0,00	26,300	63,10	270,470	98,91	2804,030	100,00
0,250	0,00	0,750	0,00	2,800	0,00	30,000	67,30	310,220	99,11	3111,110	100,00
0,300	0,00	0,900	0,00	3,150	1,18	34,670	70,50	360,070	99,36	3801,800	100,00
0,350	0,00	0,950	0,00	3,800	2,00	39,810	78,70	416,800	99,59	4305,150	100,00
0,400	0,00	0,917	0,00	4,300	3,43	45,700	77,30	470,600	99,81	5011,670	100,00
0,450	0,00	0,975	0,00	5,000	5,30	51,400	80,70	540,540	99,95	5754,300	100,00
0,500	0,00	0,950	0,00	5,750	7,78	60,750	83,00	630,950	100,00	6606,930	100,00
0,560	0,00	0,900	0,00	6,600	10,00	60,100	85,70	724,430	100,00	7505,770	100,00
0,630	0,00	0,734	0,00	7,500	14,77	70,000	88,30	801,700	100,00	8709,630	100,00
0,675	0,00	0,832	0,00	8,750	19,30	81,000	90,04	954,990	100,00	10000,000	100,00
0,800	0,00	0,900	0,00	10,000	34,42	104,710	91,00	1096,470	100,00		

ФІГ. 5F

Розподіл розмірів частинок

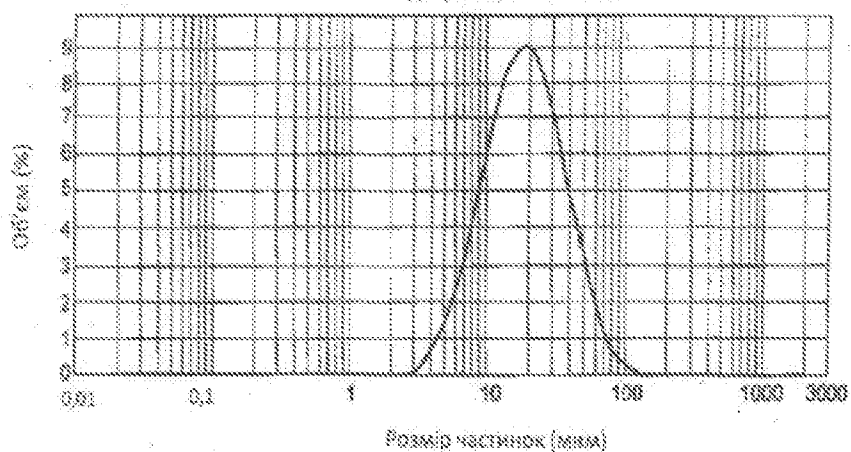


ФІГ. 5G

Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %	Розмір (мм)	Відсоток %
0,010	0,00	0,100	0,00	1,000	0,00	10,000	47,59	100,000	99,34	1000,000	990,00
0,015	0,00	0,150	0,00	1,200	0,00	10,200	50,99	100,200	99,70	1000,200	990,00
0,020	0,00	0,200	0,00	1,400	0,00	10,400	60,44	100,400	99,91	1000,400	990,00
0,025	0,00	0,250	0,00	1,600	0,00	10,600	70,81	100,600	99,93	1000,600	990,00
0,030	0,00	0,300	0,00	1,800	0,00	10,800	77,45	100,800	99,99	1000,800	990,00
0,035	0,00	0,350	0,00	2,000	0,00	11,000	83,17	101,000	99,97	1001,000	990,00
0,040	0,00	0,400	0,00	2,200	0,00	11,200	87,88	101,200	99,96	1001,200	990,00
0,045	0,00	0,450	0,00	2,400	0,00	11,400	91,59	101,400	99,97	1001,400	990,00
0,050	0,00	0,500	0,00	2,600	0,00	11,600	94,34	101,600	99,98	1001,600	990,00
0,055	0,00	0,550	0,00	2,800	0,00	11,800	96,20	101,800	99,99	1001,800	990,00
0,060	0,00	0,600	0,00	3,000	0,00	12,000	97,23	102,000	99,99	1002,000	990,00
0,065	0,00	0,650	0,00	3,200	0,00	12,200	97,55	102,200	99,99	1002,200	990,00
0,070	0,00	0,700	0,00	3,400	0,00	12,400	97,83	102,400	99,99	1002,400	990,00
0,075	0,00	0,750	0,00	3,600	0,00	12,600	98,07	102,600	99,99	1002,600	990,00
0,080	0,00	0,800	0,00	3,800	0,00	12,800	98,27	102,800	99,99	1002,800	990,00
0,085	0,00	0,850	0,00	4,000	0,00	13,000	98,43	103,000	99,99	1003,000	990,00
0,090	0,00	0,900	0,00	4,200	0,00	13,200	98,56	103,200	99,99	1003,200	990,00
0,095	0,00	0,950	0,00	4,400	0,00	13,400	98,66	103,400	99,99	1003,400	990,00
0,100	0,00	1,000	0,00	4,600	0,00	13,600	98,73	103,600	99,99	1003,600	990,00
0,105	0,00	1,050	0,00	4,800	0,00	13,800	98,78	103,800	99,99	1003,800	990,00
0,110	0,00	1,100	0,00	5,000	0,00	14,000	98,81	104,000	99,99	1004,000	990,00
0,115	0,00	1,150	0,00	5,200	0,00	14,200	98,82	104,200	99,99	1004,200	990,00
0,120	0,00	1,200	0,00	5,400	0,00	14,400	98,83	104,400	99,99	1004,400	990,00
0,125	0,00	1,250	0,00	5,600	0,00	14,600	98,84	104,600	99,99	1004,600	990,00
0,130	0,00	1,300	0,00	5,800	0,00	14,800	98,85	104,800	99,99	1004,800	990,00
0,135	0,00	1,350	0,00	6,000	0,00	15,000	98,86	105,000	99,99	1005,000	990,00
0,140	0,00	1,400	0,00	6,200	0,00	15,200	98,87	105,200	99,99	1005,200	990,00
0,145	0,00	1,450	0,00	6,400	0,00	15,400	98,88	105,400	99,99	1005,400	990,00
0,150	0,00	1,500	0,00	6,600	0,00	15,600	98,89	105,600	99,99	1005,600	990,00
0,155	0,00	1,550	0,00	6,800	0,00	15,800	98,90	105,800	99,99	1005,800	990,00
0,160	0,00	1,600	0,00	7,000	0,00	16,000	98,91	106,000	99,99	1006,000	990,00
0,165	0,00	1,650	0,00	7,200	0,00	16,200	98,92	106,200	99,99	1006,200	990,00
0,170	0,00	1,700	0,00	7,400	0,00	16,400	98,93	106,400	99,99	1006,400	990,00
0,175	0,00	1,750	0,00	7,600	0,00	16,600	98,94	106,600	99,99	1006,600	990,00
0,180	0,00	1,800	0,00	7,800	0,00	16,800	98,95	106,800	99,99	1006,800	990,00
0,185	0,00	1,850	0,00	8,000	0,00	17,000	98,96	107,000	99,99	1007,000	990,00
0,190	0,00	1,900	0,00	8,200	0,00	17,200	98,97	107,200	99,99	1007,200	990,00
0,195	0,00	1,950	0,00	8,400	0,00	17,400	98,98	107,400	99,99	1007,400	990,00
0,200	0,00	2,000	0,00	8,600	0,00	17,600	98,99	107,600	99,99	1007,600	990,00
0,205	0,00	2,050	0,00	8,800	0,00	17,800	99,00	107,800	99,99	1007,800	990,00
0,210	0,00	2,100	0,00	9,000	0,00	18,000	99,01	108,000	99,99	1008,000	990,00
0,215	0,00	2,150	0,00	9,200	0,00	18,200	99,02	108,200	99,99	1008,200	990,00
0,220	0,00	2,200	0,00	9,400	0,00	18,400	99,03	108,400	99,99	1008,400	990,00
0,225	0,00	2,250	0,00	9,600	0,00	18,600	99,04	108,600	99,99	1008,600	990,00
0,230	0,00	2,300	0,00	9,800	0,00	18,800	99,05	108,800	99,99	1008,800	990,00
0,235	0,00	2,350	0,00	10,000	0,00	19,000	99,06	109,000	99,99	1009,000	990,00
0,240	0,00	2,400	0,00	10,200	0,00	19,200	99,07	109,200	99,99	1009,200	990,00
0,245	0,00	2,450	0,00	10,400	0,00	19,400	99,08	109,400	99,99	1009,400	990,00
0,250	0,00	2,500	0,00	10,600	0,00	19,600	99,09	109,600	99,99	1009,600	990,00
0,255	0,00	2,550	0,00	10,800	0,00	19,800	99,10	109,800	99,99	1009,800	990,00
0,260	0,00	2,600	0,00	11,000	0,00	20,000	99,11	110,000	99,99	1010,000	990,00
0,265	0,00	2,650	0,00	11,200	0,00	20,200	99,12	110,200	99,99	1010,200	990,00
0,270	0,00	2,700	0,00	11,400	0,00	20,400	99,13	110,400	99,99	1010,400	990,00
0,275	0,00	2,750	0,00	11,600	0,00	20,600	99,14	110,600	99,99	1010,600	990,00
0,280	0,00	2,800	0,00	11,800	0,00	20,800	99,15	110,800	99,99	1010,800	990,00
0,285	0,00	2,850	0,00	12,000	0,00	21,000	99,16	111,000	99,99	1011,000	990,00
0,290	0,00	2,900	0,00	12,200	0,00	21,200	99,17	111,200	99,99	1011,200	990,00
0,295	0,00	2,950	0,00	12,400	0,00	21,400	99,18	111,400	99,99	1011,400	990,00
0,300	0,00	3,000	0,00	12,600	0,00	21,600	99,19	111,600	99,99	1011,600	990,00
0,305	0,00	3,050	0,00	12,800	0,00	21,800	99,20	111,800	99,99	1011,800	990,00
0,310	0,00	3,100	0,00	13,000	0,00	22,000	99,21	112,000	99,99	1012,000	990,00
0,315	0,00	3,150	0,00	13,200	0,00	22,200	99,22	112,200	99,99	1012,200	990,00
0,320	0,00	3,200	0,00	13,400	0,00	22,400	99,23	112,400	99,99	1012,400	990,00
0,325	0,00	3,250	0,00	13,600	0,00	22,600	99,24	112,600	99,99	1012,600	990,00
0,330	0,00	3,300	0,00	13,800	0,00	22,800	99,25	112,800	99,99	1012,800	990,00
0,335	0,00	3,350	0,00	14,000	0,00	23,000	99,26	113,000	99,99	1013,000	990,00
0,340	0,00	3,400	0,00	14,200	0,00	23,200	99,27	113,200	99,99	1013,200	990,00
0,345	0,00	3,450	0,00	14,400	0,00	23,400	99,28	113,400	99,99	1013,400	990,00
0,350	0,00	3,500	0,00	14,600	0,00	23,600	99,29	113,600	99,99	1013,600	990,00
0,355	0,00	3,550	0,00	14,800	0,00	23,800	99,30	113,800	99,99	1013,800	990,00
0,360	0,00	3,600	0,00	15,000	0,00	24,000	99,31	114,000	99,99	1014,000	990,00
0,365	0,00	3,650	0,00	15,200	0,00	24,200	99,32	114,200	99,99	1014,200	990,00
0,370	0,00	3,700	0,00	15,400	0,00	24,400	99,33	114,400	99,99	1014,400	990,00
0,375	0,00	3,750	0,00	15,600	0,00	24,600	99,34	114,600	99,99	1014,600	990,00
0,380	0,00	3,800	0,00	15,800	0,00	24,800	99,35	114,800	99,99	1014,800	990,00
0,385	0,00	3,850	0,00	16,000	0,00	25,000	99,36	115,000	99,99	1015,000	990,00
0,390	0,00	3,900	0,00	16,200	0,00	25,200	99,37	115,200	99,99	1015,200	990,00
0,395	0,00	3,950	0,00	16,400	0,00	25,400	99,38	115,400	99,99	1015,400	990,00
0,400	0,00	4,000	0,00	16,600	0,00	25,600	99,39	115,600	99,99	1015,600	990,00
0,405	0,00	4,050	0,00	16,800	0,00	25,800	99,40	115,800	99,99	1015,800	990,00
0,410	0,00	4,100	0,00	17,000	0,00	26,000	99,41	116,000	99,99	1016,000	990,00
0,415	0,00	4,150	0,00	17,200	0,00	26,200	99,42	116,200	99,99	1016,200	990,00
0,420	0,00	4,200	0,00	17,400	0,00	26,400	99,43	116,400	99,99	1016,400	990,00
0,425	0,00	4,250	0,00	17,600	0,00	26,600	99,44	116,600	99,99	1016,600	990,00
0,430	0,00	4,300	0,00	17,800	0,00	26,800	99,45	116,800	99,99	1016,800	990,00
0,435	0,00	4,350	0,00	18,000	0,00	27,000	99,46	117,000	99,99	1017,000	990,00
0,440	0,00	4,400	0,00	18,200	0,00	27,200	99,47	117,200	99,99	1017,200	990,00
0,445	0,00	4,450	0,00	18,400	0,00	27,400	99,48	117,400	99,99	1017,400	990,00
0,450	0,00	4,500	0,00	18,600	0,00	27,600	99,49	117,600	99,99	1017,600	990,00
0,455	0,00	4,550	0,00	18,800	0,00	27,800	99,50	117,800	99,99	1017,800	990,00
0,460	0,00	4,600	0,00	19,000	0,00	28,000	99,51	118,000	99,99	1018,000	990,00
0,465	0,00	4,650	0,00	19,200	0,00	28,200	99,52	118,200	99,99	1018,200	990,00
0,470	0,00	4,700	0,00	19,400	0,00	28,400	99,53	118,400	99,99	1018,400	990,00
0,475	0,00	4,750	0,00	19,600	0,00	28,600	99,54	118,600	99,99	1018,600	990,00

Presep (sees)	Officer n %	Presep (sees)	Officer n %	Presep (sees)	Officer n %	Presep (sees)	Officer n %	Presep (sees)	Officer n %	Presep (sees)	Officer n %
0.040	0.06	0.105	0.09	1.096	0.06	11.482	36.97	120.736	98.67	1358.925	200.00
0.024	0.06	0.128	0.09	1.259	0.09	13.169	44.50	136.938	98.69	1465.440	200.00
0.025	0.06	0.138	0.09	1.405	0.06	15.136	52.66	156.489	98.79	1659.587	200.00
0.035	0.06	0.158	0.09	1.665	0.09	17.379	60.79	184.970	98.97	1905.465	200.00
0.037	0.06	0.180	0.09	1.906	0.06	19.953	66.90	206.978	99.06	2187.762	200.00
0.039	0.06	0.209	0.09	2.198	0.06	22.969	75.48	236.885	99.23	2511.886	200.00
0.023	0.06	0.240	0.09	2.512	0.09	26.903	81.56	275.426	99.48	2864.502	200.00
0.026	0.06	0.275	0.09	2.884	0.06	30.288	86.78	316.228	99.58	3311.331	200.00
0.060	0.09	0.336	0.09	3.321	1.26	34.974	90.56	361.078	99.77	3893.264	200.00
0.065	0.09	0.360	0.09	3.892	3.26	39.913	93.49	416.989	99.97	4360.159	200.00
0.040	0.06	0.417	0.09	4.595	0.71	45.709	95.28	478.038	99.97	5173.872	200.00
0.046	0.06	0.439	0.09	5.032	0.79	52.485	96.89	549.543	100.00	5754.880	200.00
0.032	0.06	0.524	0.09	6.754	0.88	60.756	97.71	638.957	100.00	6886.094	200.00
0.030	0.06	0.621	0.09	8.897	12.86	69.581	98.35	734.456	100.00	7581.776	200.00
0.089	0.09	0.734	0.09	7.586	16.86	79.430	98.58	831.364	100.00	8789.666	200.00
0.079	0.09	0.850	0.09	8.739	22.62	91.261	98.89	954.993	100.00	10080.000	200.00
0.099	0.09	0.955	0.09	10.000	25.26	104.713	99.25	1096.478	100.00		

Pr. 51



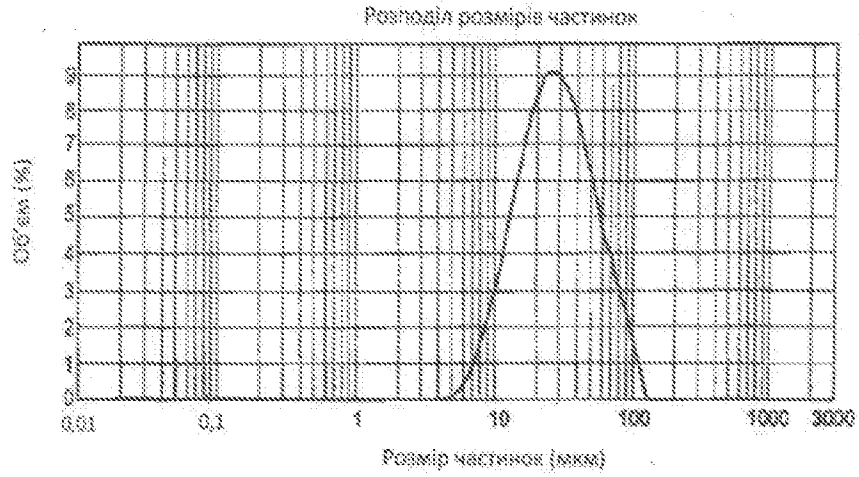
99.5%

Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %	Prorataj (cent)	Oficijna %
0,0020	0,00	0,0095	0,00	1,0066	0,00	11,4802	24,50	1201,2395	999,99	12018,9225	1000,00	146455,4460	1000,00	146455,4460	1000,00
0,0021	0,00	0,0100	0,00	1,2029	0,00	12,1303	31,53	1300,0995	1000,00	16455,4460	1000,00	164555,4460	1000,00	164555,4460	1000,00
0,0022	0,00	0,0108	0,00	1,4405	0,00	14,1336	29,08	1500,4600	1000,00	18000,3300	1000,00	180000,3300	1000,00	180000,3300	1000,00
0,0023	0,00	0,0126	0,00	1,6966	0,00	17,3396	40,00	1601,5995	1000,00	19800,4600	1000,00	198000,4600	1000,00	198000,4600	1000,00
0,0024	0,00	0,0160	0,00	1,9900	0,00	20,0073	56,10	1800,0990	1000,00	22000,2300	1000,00	220000,2300	1000,00	220000,2300	1000,00
0,0025	0,00	0,0199	0,00	2,3388	0,00	22,9699	63,00	1999,9993	1000,00	25000,0000	1000,00	250000,0000	1000,00	250000,0000	1000,00
0,0026	0,00	0,2460	0,00	2,7453	0,00	26,5000	70,69	2200,4000	1000,00	28000,0000	1000,00	280000,0000	1000,00	280000,0000	1000,00
0,0026	0,00	0,2730	0,00	2,9984	0,00	29,0000	77,24	2300,2300	1000,00	30000,2300	1000,00	300000,2300	1000,00	300000,2300	1000,00
0,0026	0,00	0,3166	0,00	3,3311	0,00	34,6666	85,10	2600,0000	1000,00	34000,0000	1000,00	340000,0000	1000,00	340000,0000	1000,00
0,0026	0,00	0,3660	0,00	3,8900	0,00	39,8900	92,87	4100,0000	1000,00	41000,0000	1000,00	410000,0000	1000,00	410000,0000	1000,00
0,0026	0,00	0,4177	0,00	4,5000	0,00	45,5000	98,66	4700,0000	1000,00	47000,0000	1000,00	470000,0000	1000,00	470000,0000	1000,00
0,0026	0,00	0,4779	0,00	5,2000	0,00	52,4000	98,76	5400,0000	1000,00	54000,0000	1000,00	540000,0000	1000,00	540000,0000	1000,00
0,0027	0,00	0,5390	0,00	5,9500	0,00	60,2500	98,85	6200,0000	1000,00	62000,0000	1000,00	620000,0000	1000,00	620000,0000	1000,00
0,0027	0,00	0,6023	0,00	6,8000	0,00	69,1000	98,94	7000,0000	1000,00	70000,0000	1000,00	700000,0000	1000,00	700000,0000	1000,00
0,0027	0,00	0,6724	0,00	7,7000	0,00	78,4000	99,13	7900,0000	1000,00	79000,0000	1000,00	790000,0000	1000,00	790000,0000	1000,00
0,0027	0,00	0,7500	0,00	8,7500	0,00	87,5000	99,60	9000,0000	1000,00	90000,0000	1000,00	900000,0000	1000,00	900000,0000	1000,00
0,0027	0,00	0,8350	0,00	10,0000	0,00	100,0000	100,00	10000,0000	1000,00	100000,0000	1000,00	1000000,0000	1000,00	1000000,0000	1000,00

442

Prosepi (sesti)	Off-cas e %	Prosepi (sesti)	Off-cas e %	Prosepi (sesti)	Off-cas e %	Prosepi (sesti)	Off-cas e %	Prosepi (sesti)	Off-cas e %	Prosepi (sesti)	Off-cas e %
0,000	0,00	0,000	0,00	1,000	0,20	11,400	25,00	130,100	90,50	1250,000	100,00
0,001	0,00	0,100	0,00	1,200	0,30	13,500	30,00	150,000	99,70	1440,000	100,00
0,003	0,00	0,300	0,00	1,400	0,30	15,500	35,00	160,000	100,00	1600,000	100,00
0,005	0,00	0,500	0,00	1,600	0,40	17,500	40,00	180,000	100,00	1800,000	100,00
0,007	0,00	0,700	0,00	1,800	0,50	19,500	50,00	200,000	100,00	2000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	2,000	0,60	21,500	60,00	220,000	100,00	2200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	2,200	0,65	23,500	65,00	240,000	100,00	2400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	2,400	0,70	25,500	70,00	260,000	100,00	2600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	2,600	0,80	27,500	80,00	280,000	100,00	2800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	2,800	0,90	29,500	90,00	300,000	100,00	3000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	3,000	1,00	31,500	100,00	320,000	100,00	3200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	3,200	1,10	33,500	110,00	340,000	100,00	3400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	3,400	1,20	35,500	120,00	360,000	100,00	3600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	3,600	1,30	37,500	130,00	380,000	100,00	3800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	3,800	1,40	39,500	140,00	400,000	100,00	4000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	4,000	1,50	41,500	150,00	420,000	100,00	4200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	4,200	1,60	43,500	160,00	440,000	100,00	4400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	4,400	1,70	45,500	170,00	460,000	100,00	4600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	4,600	1,80	47,500	180,00	480,000	100,00	4800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	4,800	1,90	49,500	190,00	500,000	100,00	5000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	5,000	2,00	51,500	200,00	520,000	100,00	5200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	5,200	2,10	53,500	210,00	540,000	100,00	5400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	5,400	2,20	55,500	220,00	560,000	100,00	5600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	5,600	2,30	57,500	230,00	580,000	100,00	5800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	5,800	2,40	59,500	240,00	600,000	100,00	6000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	6,000	2,50	61,500	250,00	620,000	100,00	6200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	6,200	2,60	63,500	260,00	640,000	100,00	6400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	6,400	2,70	65,500	270,00	660,000	100,00	6600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	6,600	2,80	67,500	280,00	680,000	100,00	6800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	6,800	2,90	69,500	290,00	700,000	100,00	7000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	7,000	3,00	71,500	300,00	720,000	100,00	7200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	7,200	3,10	73,500	310,00	740,000	100,00	7400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	7,400	3,20	75,500	320,00	760,000	100,00	7600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	7,600	3,30	77,500	330,00	780,000	100,00	7800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	7,800	3,40	79,500	340,00	800,000	100,00	8000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	8,000	3,50	81,500	350,00	820,000	100,00	8200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	8,200	3,60	83,500	360,00	840,000	100,00	8400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	8,400	3,70	85,500	370,00	860,000	100,00	8600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	8,600	3,80	87,500	380,00	880,000	100,00	8800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	8,800	3,90	89,500	390,00	900,000	100,00	9000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	9,000	4,00	91,500	400,00	920,000	100,00	9200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	9,200	4,10	93,500	410,00	940,000	100,00	9400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	9,400	4,20	95,500	420,00	960,000	100,00	9600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	9,600	4,30	97,500	430,00	980,000	100,00	9800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	9,800	4,40	99,500	440,00	1,000,000	100,00	10,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	10,000	4,50	101,500	450,00	1,020,000	100,00	10,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	10,200	4,60	103,500	460,00	1,040,000	100,00	10,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	10,400	4,70	105,500	470,00	1,060,000	100,00	10,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	10,600	4,80	107,500	480,00	1,080,000	100,00	10,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	10,800	4,90	109,500	490,00	1,100,000	100,00	11,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	11,000	5,00	111,500	500,00	1,120,000	100,00	11,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	11,200	5,10	113,500	510,00	1,140,000	100,00	11,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	11,400	5,20	115,500	520,00	1,160,000	100,00	11,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	11,600	5,30	117,500	530,00	1,180,000	100,00	11,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	11,800	5,40	119,500	540,00	1,200,000	100,00	12,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	12,000	5,50	121,500	550,00	1,220,000	100,00	12,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	12,200	5,60	123,500	560,00	1,240,000	100,00	12,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	12,400	5,70	125,500	570,00	1,260,000	100,00	12,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	12,600	5,80	127,500	580,00	1,280,000	100,00	12,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	12,800	5,90	129,500	590,00	1,300,000	100,00	13,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	13,000	6,00	131,500	600,00	1,320,000	100,00	13,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	13,200	6,10	133,500	610,00	1,340,000	100,00	13,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	13,400	6,20	135,500	620,00	1,360,000	100,00	13,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	13,600	6,30	137,500	630,00	1,380,000	100,00	13,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	13,800	6,40	139,500	640,00	1,400,000	100,00	14,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	14,000	6,50	141,500	650,00	1,420,000	100,00	14,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	14,200	6,60	143,500	660,00	1,440,000	100,00	14,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	14,400	6,70	145,500	670,00	1,460,000	100,00	14,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	14,600	6,80	147,500	680,00	1,480,000	100,00	14,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	14,800	6,90	149,500	690,00	1,500,000	100,00	15,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	15,000	7,00	151,500	700,00	1,520,000	100,00	15,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	15,200	7,10	153,500	710,00	1,540,000	100,00	15,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	15,400	7,20	155,500	720,00	1,560,000	100,00	15,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	15,600	7,30	157,500	730,00	1,580,000	100,00	15,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	15,800	7,40	159,500	740,00	1,600,000	100,00	16,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	16,000	7,50	161,500	750,00	1,620,000	100,00	16,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	16,200	7,60	163,500	760,00	1,640,000	100,00	16,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	16,400	7,70	165,500	770,00	1,660,000	100,00	16,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	16,600	7,80	167,500	780,00	1,680,000	100,00	16,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	16,800	7,90	169,500	790,00	1,700,000	100,00	17,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	17,000	8,00	171,500	800,00	1,720,000	100,00	17,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	17,200	8,10	173,500	810,00	1,740,000	100,00	17,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	17,400	8,20	175,500	820,00	1,760,000	100,00	17,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	17,600	8,30	177,500	830,00	1,780,000	100,00	17,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	17,800	8,40	179,500	840,00	1,800,000	100,00	18,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	18,000	8,50	181,500	850,00	1,820,000	100,00	18,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	18,200	8,60	183,500	860,00	1,840,000	100,00	18,400,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	18,400	8,70	185,500	870,00	1,860,000	100,00	18,600,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	18,600	8,80	187,500	880,00	1,880,000	100,00	18,800,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	18,800	8,90	189,500	890,00	1,900,000	100,00	19,000,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	19,000	9,00	191,500	900,00	1,920,000	100,00	19,200,000	100,00
0,009	0,00	0,900	0,00	19,200	9,10	193,500	910,00	1,940,000	100,00	19,400,000	100,00
0,009	0,00										

09/39



or so

Powerp (watt)	Off-on %	Powerp (watt)	Off-on %	Powerp (watt)	Off-on %	Powerp (watt)	Off-on %	Powerp (watt)	Off-on %	Powerp (watt)	Off-on %
0.000	0.00	0.000	0.00	1.000	0.00	11.000	0.00	120.000	99.97	1200.000	999.97
0.001	0.00	0.100	0.00	1.200	0.00	13.300	12.81	130.000	999.98	1400.000	999.98
0.010	0.00	0.100	0.00	1.400	0.00	15.000	18.00	150.000	999.99	1600.000	999.99
0.010	0.00	0.100	0.00	1.600	0.00	17.000	24.28	160.000	999.99	1800.000	999.99
0.017	0.00	0.100	0.00	1.800	0.00	19.000	31.35	180.000	999.99	2000.000	999.99
0.030	0.00	0.200	0.00	2.000	0.00	22.000	39.04	200.000	999.99	2200.000	999.99
0.033	0.00	0.200	0.00	2.200	0.00	25.000	47.97	220.000	999.99	2400.000	999.99
0.050	0.00	0.375	0.00	2.800	0.00	30.000	55.15	250.000	999.99	2800.000	999.99
0.050	0.00	0.375	0.00	3.000	0.00	34.000	62.95	300.000	999.99	3000.000	999.99
0.055	0.00	0.390	0.00	3.800	0.00	39.000	70.20	400.000	999.99	4000.000	999.99
0.060	0.00	0.417	0.00	4.000	0.00	45.000	76.90	450.000	999.99	4500.000	999.99
0.066	0.00	0.420	0.00	5.000	0.00	52.000	82.73	500.000	999.99	5200.000	999.99
0.070	0.00	0.500	0.00	5.750	0.00	60.000	87.70	600.000	999.99	6000.000	999.99
0.080	0.00	0.600	0.00	6.800	0.00	69.000	91.75	700.000	999.99	7000.000	999.99
0.080	0.00	0.700	0.00	7.500	0.00	75.000	95.00	800.000	999.99	8000.000	999.99
0.079	0.00	0.800	0.00	8.700	1.17	90.000	97.40	900.000	999.99	9000.000	999.99
0.080	0.00	0.900	0.00	10.000	1.44	104.700	99.00	1000.000	999.99		

44 50

