



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127760** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 12198	(72) Винахідник(и): Шаг Халід (US)
(22) Дата подання заявки: 26.05.2018	(73) Володілець (володільці): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 28.12.2023	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/511,714	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/030140 A2, 07.04.2005 WO 2010/083414 A1, 22.11.2010 WO 2015/177758 A1, 26.11.2015 WO 2016/150963 A1, 29.09.2016 WO 2011/017639 A1, 10.02.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.05.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2020, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 27.12.2023, Бюл.№ 52	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/034784, 26.05.2018	

(54) КРИСТАЛІЧНА ТВЕРДА ФОРМА СОЛІ N-{4-[(6,7-ДИМЕТОКСИХІНОЛІН-4-ІЛ)ОКСИ]ФЕНІЛ}-N'-(4-ФТОРФЕНІЛ)ЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСАМІДУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТА МЕТОД ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується кристалічних твердих форм солей хімічної сполуки N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду та її сольватів, включаючи гідрати, які можуть застосовуватися для лікування раку.

UA 127760 C2

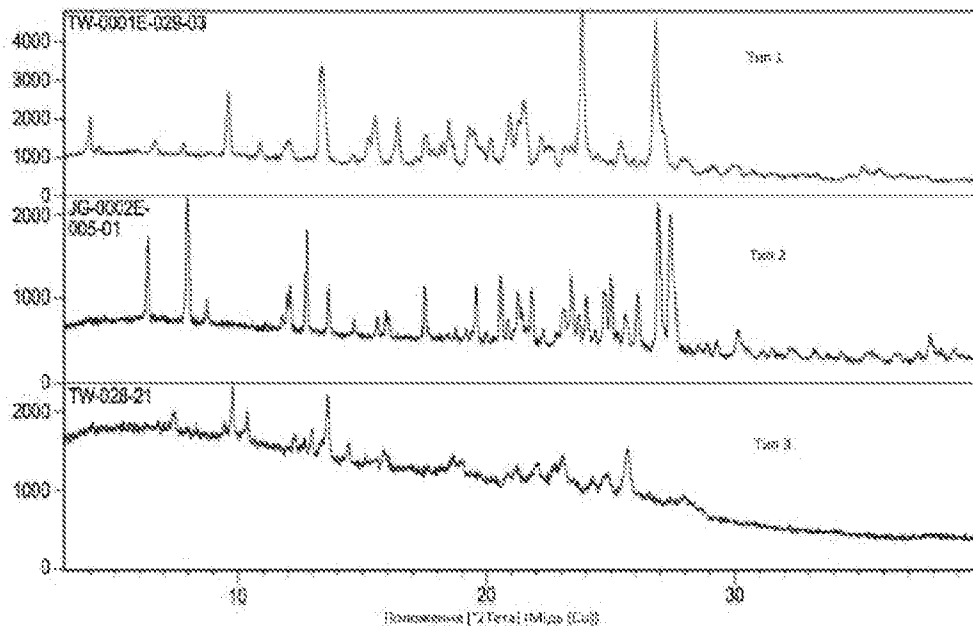


Fig. 1

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

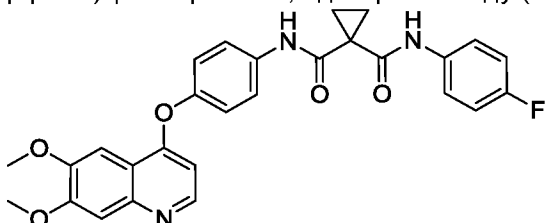
Дана заявка вистребує пріоритет заявки США серійний номер 62/511,714, поданої 26 травня 2017 року. Повний зміст вищезазначеної заявки включений в даний документ шляхом посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

Винахід стосується нових кристалічних твердих форм солей хімічної сполуки N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду та її сольватів, включаючи гідрати, які можуть застосовуватися для лікування раку. Також розкриті фармацевтичні композиції, що містять кристалічні тверді форми та способи отримання кристалічних твердих форм, а також способи їх використання для лікування раку, зокрема нирковоклітинної карциноми (RCC) та медулярного раку щитовидної залози (MTC – Medullary thyroid cancer).

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

У загальнодоступній патентній публікації РСТ № WO 2005/030140, повністю включений в даний опис за допомогою посилання, розкриті нові інгібітори множинних рецепторних тирозинкіназ (RTK), залучених до зростання та ангіогенезу пухлини, патологічне ремоделювання кістки й метастатичне прогресування раку. Зокрема, сполука N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл) циклопропан-1,1-дикарбоксамід конкретно описана в WO 2005/030140 в якості інгібітора RTK. N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід також відомий в існуючому рівні техніки як кабозантиніб. Хімічна структура N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (кабозантинібу) представлена Сполукою 1.



Сполука 1

Було виявлено, що Сполука 1 має значення IC_{50} для ферменту Ret близько 5,2 нМ (дигідрат) і значення IC_{50} для ферменту c-Met близько 1,3 нМ (дигідрат). Аналіз, який використовувався для вимірювання цієї активності c-Met, описаний в параграфі [0458] в WO 2005/030140.

В ході перших експериментальних розробок було виявлено, що Сполука 1 (вільна основа) являє собою сполуку класу II BCS, яка має низьку розчинність та високу проникність. Оскільки було виявлено, що Сполука 1 має низьку розчинність в воді, вона спочатку вважалася непридатною для розробки твердих пероральних доз, і, отже, фармацевтична розробка була зосереджена на пошуку солі з відповідною гігроскопічністю, термостабільністю, хімічною стабільністю, фізичною стабільністю та розчинністю.

Малатна сіль Сполук 1, як описано в WO 2010/083414, повний зміст якого включено в якості посилання, згодом була ідентифікована як така, що забезпечує прийнятну комбінацію кристалічності, розчинності та стабільності в порівнянні з вільною основою Сполук 1. 29 листопада 2012 р. S-малатна сіль N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (також відома як кабозантиніб або COMETRIQ®) була схвалена Управлінням з контролю за продуктами харчування та ліками США для лікування прогресуючого метастатичного медулярного раку щитовидної залози (MTC – medullary thyroid cancer). У грудні 2013 року Європейський Комітет з лікарських препаратів для медичного застосування (CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use) опублікував позитивний висновок за Заявою про державну реєстрацію лікарського засобу (MAA – Marketing Authorization Application), поданою Європейським агентством з лікарських засобів, або EMA (European Medicines Agency), для COMETRIQ® в якості запропонованого показання прогресуючого, неоперабельного, місцево-поширеного або метастатичного MTC. Нещодавно, в 2015 році, кабозантиніб в якості солі S-малату був схвалений як CABOMETYX® для лікування прогресуючого нирковоклітинного раку.

Крім терапевтичної ефективності, заявник продовжує прагнути надати відповідну форму (форми) Сполук 1, яка має сприятливі властивості, пов'язані з обробкою, виробництвом, стабільністю під час зберігання та/або корисністю в якості лікарського засобу. Відповідно, відкриття нових кристалічних твердих форм Сполук 1, які мають деякі або всі ці бажані властивості, залишається життєво важливим для розробки лікарського засобу. Отже, тут розкриті нові кристалічні тверді форми Сполук 1, які можна використовувати в фармацевтичних композиціях для лікування проліферативних захворювань, таких як рак.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цим та іншим потребам задовольняє даний винахід, який спрямований на нові кристалічні тверді форми солей Сполуки 1, а також на фармацевтичні композиції, які їх містять, способи застосування та способи отримання таких кристалічних твердих форм. Кристалічні тверді форми включають сольватовані тверді форми, включаючи гідрати. Серед інших застосувань кристалічні тверді форми Сполуки 1 корисні для приготування фармацевтичних композицій, які, як очікується, будуть корисні при лікуванні раку. Відповідно, один аспект винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість твердої форми Сполуки 1.

Як зазначалося раніше, Сполука 1 інгібує множинні рецепторні тирозинкінази (RTK – receptor tyrosine kinases), які беруть участь в зростанні пухлини та ангіогенезі, патологічному ремоделюванні кістки та метастатичному прогресуванні раку. Відповідно, кристалічні тверді форми Сполуки 1 корисні для лікування раку. Таким чином, інший аспект винаходу стосується способу лікування раку, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості твердої форми Сполуки 1, як описано в цьому документі. Винахід також стосується способів отримання кристалічних твердих форм Сполуки 1.

Тверді форми наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Нові тверді кристалічні форми солей N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду

Форма	Коментар
1	Сполука 1 • цитрат, моногідрат, 1:1
2	Сполука 1 • малонат, 3,6 моль. екв. води, 1:1
3	Сполука 1 • оксалат, безводний, 1:1
4	Сполука 1 • етандисульфат, що розпливається, 1:1
5	Сполука 1 • сульфат, 3,7 моль. екв. води, 1:1
6	Сполука 1 • бесилат, безводний, 1:1
7	Сполука 1 • езилат, безводний, 1:1
8	Нова форма, зв'язана з вільною основою Сполуки 1
9	Сполука 1 • мезилат, безводний, 1:1
10	Сполука 1 • тозилат, безводний, 1:1
11	Сполука 1 • сульфат, 2,4 моль. екв. води, 1:1
12	Сполука 1 • етандисульфат, безводний, 2:1 API:кислота
13	Сполука 1 • оксалат, безводний, 1:1
14	Сполука 1 • піруват, безводний, 1:1
15	Сполука 1 • бесилат, 1,4 моль. екв. ТГФ, 1:1
16	Сполука 1 • мезилат, дигідрат, 1:1
17	Сполука 1 • сукцинат, 0,4 моль екв. ацетонітрилу та 0,86 моль екв. води, 1:0,7 API:кислота
18	Сполука 1 • езилат, 0,4 моль екв. ацетонітрилу, 1:1
19	Сполука 1 • ізетіонат, моногідрат, 1:1
20	Сполука 1 • глютарат, 0,59 моль. екв. води, 1:1
21	Сполука 1 • сульфат, моногідрат, 1:1
22	Сполука 1 • тозилат, 0,8 моль. екв. води, 1:1
23	Сполука 1 • сукцинат, втрата ваги TGA дорівнює ~ 0,8 моль екв. води
24	Сполука 1 • малонат, безводний, 1:1
25	Сполука 1 • мезилат, 0,3 моль екв. ацетонітрилу, 1:1
26	Сполука 1 • глюконат, 2,6 моль. води, 1:1
27	Сполука 1 • ізетіонат, моногідрат, 1:1

Всього під час скринінгу було виявлено 27 форм. Один з патернів (Форма 8) був зв'язаний з вільною основою. Решта 26 твердих речовин були оцінені відповідно до їх кристалічності, стану сольватації, стехіометрії, простоти виготовлення, розтікання, стійкості до десольватації, молекулярної маси та прийнятності/переносимості при пероральному введенні. Розчинність в воді та оптична мікроскопія також були визначені.

У конкретному аспекті винахід направлений на кристалічні тверді солі N-{4-[(6,7-

диметоксисінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (Сполука 1), де солі вибрані з групи, що складається з: N-{4-[(6,7-диметоксисінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • піруват; N-{4-[(6,7-диметоксисінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл) циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • глутарат; та N-{4-[(6,7-диметоксисінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл) циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • моногідрат ізетіонату.

Форми 14, 19 і 20 (піруват, глутарат та ізетіонат) були приготовлені в масштабі 250–1000 мг й підтверджені як ті ж самі форми, що спостерігалися на початковому скринінгу. Ці три солі також були повністю охарактеризовані за допомогою XRPD (powder X-ray diffraction – порошковий рентгеноструктурний аналіз), DSC (differential scanning calorimetry – диференціальна скануюча калориметрія), TG/DTA (термогравіметрія/диференційний термогравіметричний аналіз), DVS та ¹H ЯМР мікроскопії. Також було проведено дослідження їх кристалічної структури. Піруват і глутарат Сполуки 1 представляли собою нерегулярні часточки з низьким аспектним відношенням, тоді як ізетіонат Сполуки 1 виявляв кристалічну структуру голчастої морфології.

Описані в даному документі сольові форми мають ряд корисних властивостей. Приклади таких вигідних властивостей включають нижчу молекулярну масу, яка дає більш високе відношення активності до маси, більш високу розчинність, поліпшену фільтрованість та властивості текучості через морфологію часток/аспектного відношення та більш низьку гігроскопічність. Крім того, багато з солей, описаних тут, є природними людськими метаболітами і тому добре переносяться *in vivo*.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фіг. 1 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 1, 2 та 3.

Фіг. 2 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 4, 5 та 6.

Фіг. 3 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 7, 8 та 9.

Фіг. 4 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 10, 11 та 12.

Фіг. 5 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 13, 14 та 15.

Фіг. 6 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 16, 17 та 18.

Фіг. 7 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 19, 20 та 21.

Фіг. 8 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 22, 23 та 24.

Фіг. 9 являє собою діаграму, яка показує рентгенівські спектри Форм 25, 26 та 27.

Фіг. 10 являє собою TG/DTA Форми 1.

Фіг. 11 являє собою TG/DTA Форми 2.

Фіг. 12 являє собою TG/DTA Форми 3.

Фіг. 13 являє собою TG/DTA Форми 5.

Фіг. 14 являє собою TG/DTA Форми 6.

Фіг. 15 являє собою TG/DTA Форми 7.

Фіг. 16 являє собою TG/DTA Форми 9.

Фіг. 17 являє собою TG/DTA Форми 10.

Фіг. 18 являє собою TG/DTA Форми 11.

Фіг. 19 являє собою TG/DTA Форми 12.

Фіг. 20 являє собою TG/DTA Форми 13.

Фіг. 21 являє собою TG/DTA Форми 15.

Фіг. 22 являє собою TG/DTA Форми 16.

Фіг. 23 являє собою TG/DTA Форми 17.

Фіг. 24 являє собою TG/DTA Форми 18.

Фіг. 25 являє собою TG/DTA Форми 21.

Фіг. 26 являє собою TG/DTA Форми 22.

Фіг. 27 являє собою TG/DTA Форми 24.

Фіг. 28 являє собою TG/DTA Форми 25.

Фіг. 29 являє собою TG/DTA Форми 26.

Фіг. 30 являє собою спектр ЯМР Форми 1 в DMSO-d₆.

Фіг. 31 являє собою спектр ЯМР Форми 2 в DMSO-d₆.

Фіг. 32 являє собою спектр ЯМР Форми 3 в DMSO-d₆.

Фіг. 33 являє собою спектр ЯМР Форми 5 в DMSO-d₆.

Фіг. 34 являє собою спектр ЯМР Форми 6 в DMSO-d₆.

Фіг. 35 являє собою спектр ЯМР Форми 7 в DMSO-d₆.

Фіг. 36 являє собою спектр ЯМР Форми 8 в DMSO-d₆.

Фіг. 37 являє собою спектр ЯМР Форми 9 в DMSO-d₆.

Фіг. 38 являє собою спектр ЯМР Форми 10 в DMSO-d₆.

- Фіг. 39 являє собою спектр ЯМР Форми 11 в DMSO-d₆.
 Фіг. 40 являє собою спектр ЯМР Форми 12 в DMSO-d₆.
 Фіг. 41 являє собою спектр ЯМР Форми 13 в DMSO-d₆.
 Фіг. 42 являє собою спектр ЯМР Форми 15 в DMSO-d₆.
 5 Фіг. 43 являє собою спектр ЯМР Форми 16 в DMSO-d₆.
 Фіг. 44 являє собою спектр ЯМР Форми 17 в DMSO-d₆.
 Фіг. 45 являє собою спектр ЯМР Форми 18 в DMSO-d₆.
 Фіг. 46 являє собою спектр ЯМР Форми 19 в DMSO-d₆.
 Фіг. 47 являє собою спектр ЯМР Форми 21 в DMSO-d₆.
 10 Фіг. 48 являє собою спектр ЯМР Форми 22 в DMSO-d₆.
 Фіг. 49 являє собою спектр ЯМР Форми 23 в DMSO-d₆.
 Фіг. 50 являє собою спектр ЯМР Форми 24 в DMSO-d₆.
 Фіг. 51 являє собою спектр ЯМР Форми 25 в DMSO-d₆.
 Фіг. 52 являє собою спектр ЯМР Форми 26 в DMSO-d₆.
 15 Фіг. 53A являє собою спектр XRPD Форми 14 пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 53B є слідом DSC Форми 14, пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 53C являє собою термограму TG/DTA Форми 14, пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 53D являє собою ізотеру DVS Форми 14, пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 53E являє собою спектр XRPD Форми 14, пірувата Сполуки 1, до DVS (зверху) та після
 20 DVS (знизу).
 Фіг. 53F являє собою спектр ІЧ-з перетворенням Фур'є Форми 14, пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 53G являє собою ¹H ЯМР (DMSO-d₆) Форми 14, пірувата Сполуки 1.
 Фіг. 54A являє собою спектр XRPD Форми 20 глутарата Сполуки 1.
 Фіг. 54B є слідом DSC Форми 20, глутарата Сполуки 1.
 25 Фіг. 54C являє собою термограму TG/DTA Форми 20, глутарата Сполуки 1.
 Фіг. 54D являє собою ізотеру DVS Форми 20, глутарата Сполуки 1.
 Фіг. 54E являє собою спектр XRPD Форми 20, пірувата Сполуки 1, до DVS (зверху) та після
 DVS (знизу).
 Фіг. 54F являє собою термограму TG/DTA Форми 20, глутарата Сполуки 1.
 30 Фіг. 54G являє собою ¹H ЯМР (DMSO-d₆) Форми 20, глутарата Сполуки 1.
 Фіг. 55A являє собою спектр XRPD Форми 27 ізетіоната Сполуки 1 моногідрата.
 Фіг. 55B є слідом DSC Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата.
 Фіг. 55C являє собою термограму TG/DTA Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата.
 Фіг. 55D являє собою ізотеру DVS Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата.
 35 Фіг. 55E являє собою спектр XRPD Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата, до DVS
 (зверху) та після DVS (знизу).
 Фіг. 55F являє собою інфрачервоний ІЧ/DTA Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата.
 Фіг. 55G являє собою ¹H ЯМР (DMSO-d₆) Форми 27, ізетіоната Сполуки 1, моногідрата.
ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ
 40 **Визначення**
 Описані тут процеси можуть бути використані для приготування композицій за даним
 винаходом. Кількості та характеристики компонентів, що використовуються в процесах, будуть
 такими, як описано тут.
 Під час опису сполук, композицій, способів і процесів винаходу такі терміни мають наступне
 45 значення, якщо не вказано інше.
 Термін "сольват" означає комплекс або агрегат, утворений однією або кількома молекулами
 розчиненої речовини, тобто кристалічної Сполуки 1, і однією або кількома молекулами
 розчинника. Такі сольвати зазвичай мають по суті фіксоване молярне співвідношення
 розчиненої речовини та розчинника. Цей термін також включає клатрати, в тому числі клатрати
 50 з водою. Типові розчинники включають, наприклад, воду, метанол, етанол, ізопропанол, оцтову
 кислоту тощо. Коли розчинником є вода, утворений сольват являє собою гідрат.
 "Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для здійснення лікування
 при введенні суб'єкту, який потребує лікування. "Кількість сполуки за винаходом, яка становить«
 55 терапевтично ефективну кількість", буде варіюватися в залежності від сполуки, хворобливого
 стану та його тяжкості, віку суб'єкта, який підлягає лікуванню, тощо. Терапевтично ефективна
 кількість може бути визначена зазвичай фахівцем в цій галузі з урахуванням його власних знань
 та цього розкриття. Таким чином, "терапевтично ефективна кількість" Сполуки 1 стосується
 кількості, достатньої для лікування суб'єкта, який страждає на будь-який з багатьох видів раку,
 60 пов'язаних з аномальною проліферацією клітин та ангіогенезом. Терапевтично ефективна
 кількість відповідно до цього опису являє собою кількість, терапевтично корисну для лікування

або профілактики обговорюваних тут хворобливих станів і розладів. Сполука 1 (включаючи форми в твердому стані, розкриті в даному документі) має терапевтичну активність для інгібування, регуляції та/або модуляції сигнальної трансдукції кіназ, такої як описана в WO 2005/030140.

5 "Лікування" в контексті даного опису означає лікування хворобливого стану у людини, захворювання якої характеризується аномальною клітинною проліферацією та інвазією й включає щонайменше одне з: (i) запобігання виникненню хворобливого стану у людини, зокрема, коли така людина схильна до хворобливого стану, але ще не була діагностована як така, що має його; (ii) пригнічення хворобливого стану, тобто припинення його розвитку; та (iii) полегшення хворобливого стану, тобто таке, що викликає регрес хворобливого-стану.

10 Термін "фармацевтично прийнятний" стосується матеріалу, який не є біологічно або іншим чином небажаним. Наприклад, термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується матеріалу, який можна включати в композицію й вводити суб'єкту, не викликаючи небажаних біологічних ефектів або без взаємодії, що завдає шкоди, з іншими компонентами композиції. Такі
15 фармацевтично прийнятні матеріали зазвичай відповідають необхідним стандартам токсикологічних та виробничих випробувань і включають такі матеріали, що визначені Управлінням США з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів як придатні неактивні інгредієнти.

20 Термін "лікарська форма" стосується фізично дискретної одиниці, що підходить для дозування суб'єкту, тобто кожної одиниці, що містить заздалегідь визначену кількість сполуки винаходу, розрахованої для отримання бажаного терапевтичного ефекту, або окремо, або в комбінації з однією або декількома додатковими одиницями. Наприклад, такі стандартні лікарські форми можуть являти собою капсули, таблетки, пігулки тощо.

25 Термін "аморфний", який використовується тут, стосується твердої форми молекули та/або іона, яка не є кристалічною. Аморфна тверда речовина не має чіткої рентгенограми з різкими максимумами.

Термін "по суті чистий", який використовується тут, означає, що зазначена тверда форма Сполуки 1 містить щонайменше близько 90 вагових відсотків з розрахунку на вагу такої твердої форми. Термін "щонайменше близько 90 вагових відсотків" хоча і не призначений для
30 обмеження застосовності доктрини еквівалентів до обсягу формули винаходу, включає, але не обмежується, наприклад, близько 90, близько 91, близько 92, близько 93, близько 94, близько 95, близько 96, близько 97, близько 98, близько 99 і близько 100 вагових відсотків з розрахунку на вагу такої зазначеної твердої форми. Решта твердої форми Сполуки 1 може включати іншу тверду форму (и) Сполуки 1 та/або реакційні домішки та/або технологічні домішки, які
35 виникають, наприклад, при отриманні кристалічної форми. Присутність реакційних домішок та/або технологічних домішок може бути визначена аналітичними методами, відомими в даній галузі техніки, такими як, наприклад, хроматографія, ядерно-магнітна резонансна спектроскопія, мас-спектроскопія та/або інфрачервона спектроскопія.

40 Термін "кристалічні тверді речовини", який використовується тут, стосується сполук або композицій, в яких структурні одиниці розташовані у вигляді фіксованих геометричних структур або решіток, так що кристалічні тверді речовини мають строгий порядок в широкому діапазоні. Структурні одиниці, які складають кристалічну структуру, можуть бути атомами, молекулами або іонами. Кристалічні тверді речовини показують певні температури плавлення.

45 Термін "Європейська фармакопейна класифікація", який використовується тут, являє собою систему, в якій хімічна Сполука 1s класифікується на основі гігроскопічності. Класифікація визначається згідно з таблицею 2:

Таблиця 2

Європейська фармакопейна класифікація

Класифікація	Збільшення ваги за відносної вологості 80 % (25 °C)
Не гігроскопічний	<0,2 %
Злегка гігроскопічний	≥0,2 % та <2 %
Гігроскопічний	≥2 % та <15 %
Дуже гігроскопічний	≥15 %
Такий, що розплавляється	достатньо води вбирається для утворення рідини

50 Гігроскопічність хімічної сполуки може бути визначена за допомогою процедур, відомих фахівцям в даній області, таких як, але не обмежуючись цим, динамічна сорбція пари (DVS –

Dynamic Vapor Sorption).

Крім того, якщо не вказано інше, структури, зображені в даному документі, також включають Сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, Сполука 1, в якій один або декілька атомів водню замінені дейтерієм або тритієм, або один або кілька атомів вуглецю замінені вуглецем, збагаченим ^{13}C - або ^{14}C , входить в обсяг даного винаходу. Такі Сполуки корисні, наприклад, в якості аналітичних інструментів, зразків в біологічних аналізах або Сполук з покращеним терапевтичним профілем.

Варіанти здійснення

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл) циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • моногідрат ізетіонату, що характеризується Формою 1, де кристалічна тверда речовина містить сполуку 1 та ізетіонат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 1 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 4,02, 9,61, 13,35, 13,50, 15,52, 16,45, 18,49, 20,94, 21,29, 21,50, 21,59, 23,85, 26,83 та 27,12 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 1 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,61, 13,35, 13,50, 21,50, 23,85, 26,83 та 27,12 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 1 характеризується піками при 9,61, 13,35, 13,50, 21,50, 23,85, 26,83 та 27,12 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 1 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 1. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 1 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 3.

Таблиця 3

Форма 1

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
4,02	24,46
9,61	42,36
13,35	62,09
13,50	38,77
15,52	30,28
16,45	29,05
18,49	27,79
20,94	32,01
21,29	29,25
21,50	40,49
21,59	32,63
23,85	100,00
26,83	95,31
27,12	24,41

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • малонат (3,6 молярних еквівалента води), що характеризується як Форма 2, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та малонат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 2 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,36, 7,97, 11,99, 12,09, 12,75, 13,64, 17,52, 19,58, 20,57, 21,82, 23,43, 24,73, 24,79, 25,01, 26,09, 26,93, 27,36, 27,42 та 27,61 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 2 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,36, 7,97, 12,75, 19,58, 20,57, 23,43, 25,01, 26,93, 27,36 та 27,42 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 2 характеризується піками при 6,36, 7,97, 12,75, 19,58, 20,57, 23,43, 25,01, 26,93, 27,36 та 27,42 градусах за шкалою 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 2 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 1. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 2 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 4.

Таблиця 4

Форма 2

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,36	56,89
7,97	83,93
11,99	24,88
12,09	28,91
12,75	70,21
13,64	30,76
17,52	34,12
19,58	38,24
20,57	44,66
21,82	36,96
23,43	44,73
24,73	34,38
24,79	33,11
25,01	43,93
26,09	36,33
26,93	100,00
27,36	81,02
27,42	92,63
27,61	35,74

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • оксалат (безводний), що характеризується Формою 3, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та оксалат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 3 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 7,40, 9,44, 9,78, 10,36, 12,67, 12,97, 13,60, 14,42, 15,87, 18,65, 19,06, 21,21, 22,05, 22,76, 23,07, 24,89 та 25,69 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 3 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,78, 10,36, 12,97, 13,60, 23,07 та 25,69 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 3 характеризується піками при 9,78, 10,36, 12,97, 13,60, 23,07 та 25,69 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 3 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 1. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 3 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 5.

Таблиця 5

Форма 3

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
7,40	35,52
9,44	29,34
9,78	85,32
10,36	53,05
12,67	27,37
12,97	43,74
13,60	100,00
14,42	29,48
15,87	28,88
18,65	29,21
19,06	28,47
21,21	27,88
22,05	31,42
22,76	34,96
23,07	48,76
24,89	29,47
25,69	73,85

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • дисульфонат етана (що розпливається), що характеризується Формою 4, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та дисульфонат етану в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 4 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,83, 8,37, 11,67, 13,10, 13,65, 22,09, 22,48, 22,70, 24,66 та 27,19 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 4 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,37, 11,67, 13,10, 22,48, 22,70, 24,66 та 27,19 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 4 характеризується піками при 8,37, 11,67, 13,10, 22,48, 22,70, 24,66 та 27,19 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 4 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 2. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 4 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 6.

Таблиця 6

Форма 4

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,83	24,03
8,37	36,97
11,67	47,17
13,10	65,30
13,65	27,64
22,09	30,92
22,48	51,17
22,70	38,88
24,66	100,00
27,19	56,32

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • сульфат (3,7 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 5, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та сульфат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 5 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі,

обраної з групи, що складається з 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 14,17, 22,27, 22,60, 22,93, 25,16 та 27,70 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 5 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 22,60 та 25,16 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 5 характеризується піками при 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 22,60 та 25,16 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 5 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 2. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 5 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 7.

Таблиця 7

Форма 5

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
9,56	31,55
10,08	54,68
13,29	100,00
13,86	29,19
14,17	25,67
22,27	29,42
22,60	32,23
22,93	22,45
25,16	42,68
27,70	22,46

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • безилат (безводний), що характеризується Формою 6, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та безилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 6 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 15,98, 17,93, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 та 26,85 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 6 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 та 26,85 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 6 характеризується піками при 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 та 26,85 градусах за шкалою 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 6 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 2. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 6 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 8.

Таблиця 8

Форма 6

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
9,77	49,49
10,52	50,51
13,26	43,13
14,34	60,99
15,90	63,28
15,98	39,22
17,93	28,79
18,69	95,51
19,54	98,11
22,83	44,56
26,78	100,00
26,85	49,18

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-

- 4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • есилат (безводний), що характеризується Формою 7, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та есилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 7 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,18, 11,63, 14,09, 14,79, 16,89, 19,92, 21,05 та 26,46 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 7 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 14,79 та 19,92 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 7 характеризується піками при 14,79 та 19,92 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 7 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 3. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 7 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 9.

Таблиця 9

Форма 7

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
5,18	13,98
11,63	21,79
14,09	13,92
14,79	34,44
16,89	26,58
19,92	100,00
21,05	14,72
26,46	21,78

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1), що характеризується Формою 8 (вільна основа). В одному варіанті здійснення Форма 8 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,76, 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10, 26,30, 27,96 та 28,02 градусів. В одному варіанті здійснення Форма 8 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10 та 26,30 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 8 характеризується піками при 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10 та 26,30 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 8 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 3. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 8 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 10.

Таблиця 10

Форма 8

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,76	36,60
12,35	83,87
12,85	93,30
18,88	41,62
21,01	57,43
22,83	59,91
23,59	100,00
25,10	86,37
26,30	46,74
27,96	30,77
28,02	34,16

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • мезилат

(безводний), що характеризується Формою 9, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та мезилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 9 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,75, 11,33, 15,57, 16,19, 16,34, 16,76, 17,36, 17,90, 20,87, 22,69 та 23,08 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 9 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,75, 15,57, 16,19, 17,90, 20,87, 22,69 та 23,08 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 9 характеризується піками при 5,75, 15,57, 16,19, 17,90, 20,87, 22,69 та 23,08 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 9 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 3. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 9 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 11.

Таблиця 11

Форма 9

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
5,75	77,52
11,33	23,45
15,57	48,39
16,19	52,53
16,34	34,44
16,76	37,72
17,36	39,23
17,90	89,49
20,87	100,00
22,69	45,69
23,08	46,44

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • тозилат (безводний), що характеризується Формою 10, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та тозилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 10 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 4,77, 9,58, 14,17, 14,26, 15,55, 15,61, 18,20, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13, 26,20, 27,11 та 28,99 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 10 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 15,55, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13 та 26,20 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 10 характеризується піками при 15,55, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13 та 26,20 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 10 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 4. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 10 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 12.

Таблиця 12

Форма 10

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
4,77	11,91
9,58	30,05
14,17	26,31
14,26	20,29
15,55	34,55
15,61	29,75
18,20	33,26
18,29	55,08
19,30	68,74
20,12	37,56
26,13	100,00
26,20	63,10
27,11	20,63
28,99	15,17

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • сульфат (2,4 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 11, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та сульфат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 11 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,75, 9,64, 11,06, 12,70, 13,70, 13,92, 14,76, 21,13, 23,58, 24,46, 24,52, 26,66, 27,62 та 29,81 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 11 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,70, 13,92, 23,58, 24,46, 24,52 та 26,66 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 11 характеризується піками при 12,70, 13,92, 23,58, 24,46, 24,52 та 26,66 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 11 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 4. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 11 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 13.

Таблиця 13

Форма 11

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,75	24,55
9,64	22,13
11,06	22,35
12,70	86,90
13,70	30,12
13,92	100,00
14,76	33,17
21,13	31,01
23,58	55,23
24,46	43,65
24,52	42,57
26,66	73,75
27,62	36,17
29,81	27,23

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • дисульфонат етана (безводний), що характеризується Формою 12, де кристалічна тверда речовина містить

Сполуку 1 та дисульфонат етану в молярному співвідношенні 2:1 (Сполука 1 до дисульфонату). В одному варіанті здійснення Форма 12 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 13,20, 13,75, 14,56, 16,45, 16,74, 18,07, 18,23, 20,18, 22,28, 23,46, 24,98, 25,69, 27,62 та 31,26 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 12 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 13,20, 13,75, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 та 25,69 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 12 характеризується піками при 13,20, 13,75, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 та 25,69 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 12 характеризується піками при 13,20, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 та 25,69 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 12 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 4. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 12 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 14.

Таблиця 14

Форма 12

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
13,20	56,12
13,75	30,38
14,56	59,77
16,45	31,95
16,74	32,59
18,07	25,49
18,23	36,19
20,18	96,92
22,28	100,00
23,46	29,93
24,98	52,41
25,69	43,16
27,62	27,04
31,26	23,92

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • оксалат (безводний), що характеризується Формою 13, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та оксалат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 13 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,67, 12,86, 13,63, 20,83, 21,28, 22,65, 23,59, 25,89, 26,55 та 26,60 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 13 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,67, 13,63, 20,83, 22,65, 23,59 та 26,55 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 13 характеризується піками при 12,67, 13,63, 20,83, 22,65, 23,59 та 26,55 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 13 характеризується піками при 12,67, 13,63, 22,65, 23,59 та 26,55 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 13 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 5. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 13 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 15.

Таблиця 15

Форма 13

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
12,67	49,07
12,86	28,41
13,63	65,97
20,83	37,19
21,28	27,03
22,65	100,00
23,59	45,84
25,89	29,45
26,55	39,75
26,60	35,81

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • піруват (безводний), що характеризується Формою 14, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та піруват в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 14 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 7,84, 8,81, 11,58, 15,67, 16,30, 16,55, 17,67, 17,92, 18,00, 18,20, 18,62, 19,66, 20,54, 20,75, 23,84, 26,35 та 26,42 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 14 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,81, 17,67, 23,84 та 26,42 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 14 характеризується піками при 8,81, 17,67, 23,84 та 26,42 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 14 характеризується піками при 8,81, 11,58, 17,67, 18,00, 23,84 та 26,35 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 14 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 5. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 14 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 16.

Таблиця 16

Форма 14

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
7,84	19,94
8,81	29,73
11,58	28,31
15,67	22,49
16,30	22,56
16,55	19,61
17,67	33,68
17,92	21,55
18,00	24,02
18,20	18,83
18,62	19,80
19,66	16,87
20,54	16,54
20,75	21,33
23,84	100,00
26,35	34,88
26,42	22,64

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • безилат (1,4 молярних еквівалента тетрагідрофурану), що характеризується Формою 15, де кристалічна

- тверда речовина містить Сполуку 1 та безилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 15 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,75, 10,42, 13,04, 15,59, 16,47, 17,95, 18,17, 18,85, 19,41, 20,90, 22,50, 23,24 та 24,36 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 15 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,75, 10,42, 15,59, 16,47 та 24,36 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 15 характеризується піками при 5,75, 10,42, 15,59, 16,47 та 24,36 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 15 характеризується піками при 5,75, 10,42, 15,59, 16,47, 17,95, 18,17 та 24,36 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 15 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 5. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 15 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 17.

Таблиця 17

Форма 15

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
5,75	100,00
10,42	52,58
13,04	18,12
15,59	34,24
16,47	39,17
17,95	30,64
18,17	34,46
18,85	25,65
19,41	20,77
20,90	24,88
22,50	30,47
23,24	29,38
24,36	40,92

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • дигідрат мезилату, що характеризується як Форма 16, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та мезилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 16 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,71, 9,70, 10,76, 13,35, 13,47, 15,67, 16,20, 18,65, 19,09, 19,33, 21,77, 21,87, 23,00, 23,98, 25,25, 26,86 та 27,19 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 16 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,70, 13,47, 21,77, 21,87, 23,98 та 26,86 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 16 характеризується піками при 9,70, 13,47, 21,77, 21,87, 23,98 та 26,86 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 16 характеризується піками при 9,70, 13,35, 13,47, 19,33, 21,77, 21,87, 23,98 та 26,86 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 16 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 6. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 16 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 18.

Форма 16

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,71	18,17
9,70	59,63
10,76	25,96
13,35	44,84
13,47	100,00
15,67	35,43
16,20	25,26
18,65	25,03
19,09	25,70
19,33	37,30
21,77	48,80
21,87	49,48
23,00	25,44
23,98	91,31
25,25	29,44
26,86	50,21
27,19	35,69

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • сукцинат (0,4 молярних еквівалента ацетонітрилу та 0,86 молярних еквівалента води), що характеризується
- 5 Формою 17, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та сукцинат в молярному співвідношенні 1:0,7 (Сполука 1 до сукцинату). В одному варіанті здійснення Форма 17 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,96, 6,74, 11,88, 12,15, 13,69, 13,74, 16,47, 20,43, 20,70, 22,85, 24,69,
- 10 24,76 та 26,59 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 17 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 5,96, 6,74, 11,88, 13,74, 20,70 та 24,76 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 17 характеризується піками при 5,96, 6,74, 11,88, 13,74, 20,70 та 24,76 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 17 характеризується піками при 6,74,
- 15 11,88, 20,70, 24,69, 24,76 та 26,59 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 17 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 6. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 17 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 19.

Таблиця 19

Форма 17

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
5,96	34,77
6,74	82,57
11,88	100,00
12,15	36,46
13,69	33,30
13,74	36,80
16,47	35,44
20,43	37,25
20,70	57,89
22,85	30,96
24,69	61,62
24,76	59,65
26,59	43,91

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • есилат (0,4 молярних еквівалента ацетонітрилу), що характеризується Формою 18, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та есилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 18 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,45, 9,86, 15,31, 16,85, 20,83, 21,72, 22,82 та 24,60 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 18 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,45, 9,86, 20,83 та 21,72 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 18 характеризується піками при 9,45, 9,86, 20,83 та 21,72 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 18 характеризується піками при 9,45, 9,86, 20,83, 21,72 та 24,60 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 18 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 6. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 18 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 20.

Таблиця 20

Форма 18

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
9,45	50,39
9,86	54,92
15,31	25,33
16,85	25,19
20,83	100,00
21,72	67,97
22,82	25,97
24,60	42,96

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • моногідрат ізетіонату, що характеризується Формою 19, де кристалічна тверда речовина містить сполуку 1 та ізетіонат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 19 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,54, 11,10, 12,22, 12,67, 14,12, 17,19, 18,73, 22,19 та 24,33 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 19 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,54, 12,67, 22,19 та 24,33 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 19 характеризується піками при 8,54, 12,67, 22,19 та

- 24,33 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 19 характеризується піками при 8,54, 11,10, 12,67, 14,12, 22,19 та 24,33 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 19 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 7. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 19 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 21.

Таблиця 21

Форма 19

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
8,54	100,00
11,10	40,77
12,22	38,21
12,67	72,83
14,12	41,22
17,19	37,21
18,73	38,42
22,19	49,83
24,33	44,13

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • глутарат (0,59 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 20, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та глутарат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 20 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,06, 11,77, 19,97, 20,21, 22,27, 23,11, 23,17, 25,81, 25,87, 26,00 та 26,06 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 20 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 8,06, 11,77, 20,21, 22,27 та 26,06 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 20 характеризується піками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27 та 26,06 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 20 характеризується піками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27, 23,11, 25,81, 25,87 та 26,00 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 20 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 7. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 20 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 22.

Таблиця 22

Форма 20

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
8,06	47,38
11,77	46,03
19,97	41,28
20,21	55,57
22,27	100,00
23,11	71,55
23,17	39,02
25,81	78,71
25,87	51,94
26,00	49,11
26,06	36,46

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • моногідрат сульфату, що характеризується як Форма 21, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та сульфат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 21 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з

групи, що складається з 6,61, 13,26, 13,60, 14,67, 16,40, 17,66, 19,96, 20,37, 20,76, 21,09, 21,25 та 23,30 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 21 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,61, 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 та 23,30 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 21 характеризується піками при 6,61, 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 та 23,30 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 21 характеризується піками при 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 та 23,30 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 21 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 7. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 21 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 23.

Таблиця 23

Форма 21

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,61	48,77
13,26	40,99
13,60	91,27
14,67	42,40
16,40	37,43
17,66	42,58
19,96	34,17
20,37	58,18
20,76	66,31
21,09	52,18
21,25	40,45
23,30	100,00

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • тозилат (0,8 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 22, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та тозилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 22 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 13,75, 14,20, 14,77, 18,05, 19,28, 19,88, 20,51, 22,63, 25,41, 25,48 та 27,29 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 22 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 13,75, 14,77, 18,05, 19,88, 22,63 та 25,41 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 22 характеризується піками при 13,75, 14,77, 18,05, 19,88, 22,63 та 25,41 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 22 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 8. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 22 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 24.

Таблиця 24

Форма 22

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
13,75	64,13
14,20	37,16
14,77	66,83
18,05	100,00
19,28	35,53
19,88	55,33
20,51	42,49
22,63	64,15
25,41	89,50
25,48	52,94
27,29	38,14

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • сукцинат (0,8 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 23, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та сукцинат в молярному співвідношенні 1:0,6. В одному варіанті здійснення Форма 23 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,35, 11,82, 12,20, 12,47, 13,76, 17,86, 18,04, 20,96, 21,96, 22,96, 23,79, 24,10, 24,96 та 25,59 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 23 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 11,82, 12,47, 22,96 та 24,96 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 23 характеризується піками при 11,82, 12,47, 22,96 та 24,96 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 23 характеризується піками при 11,82, 12,47, 17,86, 22,96, 23,79 та 24,96 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 23 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 8. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 23 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 25.

Таблиця 25

Форма 23

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,35	37,04
11,82	85,55
12,20	45,18
12,47	100,00
13,76	35,31
17,86	64,71
18,04	40,96
20,96	36,92
21,96	49,64
22,96	76,81
23,79	61,31
24,10	50,29
24,96	80,63
25,59	48,68

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • малонат (безводний), що характеризується Формою 24, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та малонат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 24 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з

групи, що складається з 6,77, 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61, 25,12, 26,31, 28,01 та 30,36 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 24 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61 та 25,12 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 24 характеризується піками при 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61 та 25,12 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 24 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 8. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 24 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 26.

Таблиця 26

Форма 24

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,77	35,81
12,36	80,89
12,86	83,28
21,02	54,92
22,85	62,92
23,61	80,96
25,12	100,00
26,31	38,90
28,01	37,61
30,36	20,24

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксифінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • мезилат (0,3 молярних еквівалента ацетонітрилу), що характеризується Формою 25, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та мезилат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 25 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,42, 9,75, 10,72, 11,98, 15,52, 17,71, 19,51, 19,66, 21,65, 21,96, 22,54, 23,35, 24,55 та 25,92 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 25 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 9,42, 9,75, 19,66, 21,65, 22,54, 23,35 та 24,55 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 25 характеризується піками при 9,42, 9,75, 19,66, 21,65, 22,54, 23,35 та 24,55 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 25 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 9. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 25 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 27.

Таблиця 27

Форма 25

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
9,42	36,69
9,75	100,00
10,72	17,26
11,98	29,71
15,52	26,67
17,71	19,68
19,51	20,00
19,66	38,10
21,65	84,01
21,96	17,63
22,54	73,54
23,35	56,68
24,55	37,86
25,92	33,51

- В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • глюконат (2,6 молярних еквівалента води), що характеризується Формою 26, де кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 та глюконат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 26 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 10,50, 10,59, 13,58, 13,98, 14,05, 18,71, 21,01, 22,59, 23,24, 24,35, 25,38, 25,46, 26,73, 26,88, 27,40 та 27,96 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 26 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 13,58, 13,98, 22,59 та 25,46 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 26 характеризується піками при 13,58, 13,98, 22,59 та 25,46 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 26 характеризується піками при 13,58, 13,98, 14,05, 22,59, 25,35 та 25,46 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 26 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 9. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 26 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 28.

Таблиця 28

Форма 26

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
10,50	26,15
10,59	28,32
13,58	100,00
13,98	47,54
14,05	37,72
18,71	27,02
21,01	30,19
22,59	45,50
23,24	27,89
24,35	31,45
25,38	44,19
25,46	48,12
26,73	21,49
26,88	19,13
27,40	21,45
27,96	16,13

В одному аспекті винахід включає кристалічну тверду речовину N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (Сполука 1) • моногідрат ізетіонату, що характеризується Формою 27, де кристалічна тверда речовина містить сполуку 1 та ізетіонат в молярному співвідношенні 1:1. В одному варіанті здійснення Форма 27 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 6,56, 12,39, 12,59, 13,14, 16,57, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33, 26,09, 26,53, 26,69 та 27,40 градусів. В іншому варіанті здійснення Форма 27 характеризується одним або декількома піками на 2-тета-шкалі на рентгенограмі, обраної з групи, що складається з 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66 та 26,09 градусів. В додатковому варіанті здійснення Форма 27 характеризується піками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66 та 26,09 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. В додатковому варіанті здійснення Форма 27 характеризується піками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33 та 26,09 градусах на шкалі 2-тета на рентгенограмі. У ще одному додатковому варіанті здійснення Форма 27 характеризується рентгенограмою відповідно до Фіг. 9. В іншому додатковому варіанті здійснення Форма 27 характеризується рентгенограмою, що має пікові значення відповідно до Таблиці 29.

Таблиця 29

Форма 27

2 θ	Відносна інтенсивність (%)
6,56	42,00
12,39	100,00
12,59	93,66
13,14	25,50
16,57	49,22
17,55	90,99
21,68	57,20
23,66	84,95
24,33	61,05
26,09	65,46
26,53	42,97
26,69	35,13
27,40	29,37

В іншому аспекті винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість по суті чистої кристалічної твердої форми солі Сполуки 1, як описано в даному документі, і фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному аспекті винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість суміші кристалічних твердих форм солі Сполуки 1, як описано в даному документі, і фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості кристалічної твердої форми солі Сполуки 1, як описано в даному документі.

У ще одному аспекті винахід включає спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, як описано тут.

В одному варіанті здійснення цього аспекту рак вибраний з раку щитовидної залози, раку шлунка, раку стравоходу, раку нирки, раку печінки, раку яєчника, раку шийки матки, раку товстої кишки, раку тонкої кишки, раку головного мозку, раку легень, раку кістки, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку кістки, лімфоми, солідних пухлин, хвороби Ходжкіна або неходжкінської лімфоми.

У додатковому варіанті здійснення винаходу рак щитовидної залози являє собою медулярний рак щитовидної залози.

В іншому додатковому варіанті здійснення винаходу рак нирки являє собою нирковоклітинний рак.

В іншому варіанті здійснення рак печінки являє собою гепатоцелюлярну карциному.

В іншому варіанті здійснення винаходу рак нирки являє собою астроцитарну пухлину.

У додатковому варіанті здійснення винаходу астроцитарна пухлина обрана з гліобластоми, гігантської клітинної гліобластоми та гліосаркоми.

У ще одному додатковому варіанті здійснення винаходу гліобластома має

олігодендрогліальні компоненти.

В одному варіанті здійснення винаходу рак легені являє собою недрібноклітинний рак легені.

В іншому варіанті здійснення винаходу рак передміхурової залози є стійким до кастрації раком передміхурової залози.

В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування захворювань або розладів, пов'язаних з неконтрольованою, аномальною та/або небажаною клітинною активністю внаслідок надмірної експресії cMET або RET, що включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї твердої форми Сполуки 1, як описано в даному документі.

У ще одному аспекті винахід включає спосіб лікування захворювань або розладів, пов'язаних з неконтрольованою, аномальною та/або небажаною клітинною активністю, викликану надмірною експресією cMET або RET, що включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, розкритої в даному описі. Фармацевтичні композиції та способи лікування.

Інший аспект цього розкриття стосується фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну кристалічну тверду форму Сполуки 1, як описано в даному документі в будь-якому з аспектів та/або варіантів здійснення, або їх комбінацій, і фармацевтично прийнятний наповнювач. Фармацевтичні композиції Сполуки 1 описані, наприклад, в загальнодоступних патентних публікаціях PCT № WO 2005/030140, WO 2012/009722 і WO 2012/109510, кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання в усій своїй повноті.

Кількість твердої форми кристалічної Сполуки 1 або її комбінації у фармацевтичній композиції може бути терапевтично ефективною кількістю. Кристалічні тверді форми Сполуки 1 можуть індивідуально бути присутніми в фармацевтичній композиції або у вигляді комбінацій. Кристалічні тверді форми, як описано в даному документі, включають Форми 1–27. Відповідно, інший аспект цього опису стосується твердої або дисперсійної фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну з терапевтично ефективних кількостей твердої форми Сполуки 1, як описано в цьому документі в будь-якому з аспектів та/або варіантів здійснення, або їх комбінацій, і фармацевтично прийнятний наповнювач.

Фармацевтична композиція, така як описана в цьому документі, може являти собою будь-яку фармацевтичну форму, яка містить активну кристалічну тверду форму Сполуки 1. Фармацевтична композиція може являти собою, наприклад, таблетку, капсулу, рідку суспензію, таку, що ін'єкується, місцеву або трансдермальну. Фармацевтичні композиції зазвичай містять від приблизно 1 до приблизно 99 мас. % активної сполуки(-к) або твердої форми активної сполуки(-к) та від 99 до 1 мас. % відповідного фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція буде містити від приблизно 5 % до приблизно 75 % за масою активної сполуки, а інше являє собою відповідні фармацевтичні наповнювачі або інші допоміжні речовини, як обговорюється нижче.

Фактична кількість, необхідна для лікування будь-якого конкретного суб'єкта, буде залежати від багатьох факторів, у тому числі від стану захворювання, яке підлягає лікуванню, та його тяжкості; конкретної фармацевтичної композиції, що застосовується; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та дієти суб'єкта; режиму введення; часу введення; шляху введення; і швидкості виведення активної Сполуки(-к) або твердої форми активної Сполуки(-к) відповідно до цього опису; тривалості лікування; будь-яких ліків, які використовуються в комбінації або одночасно з конкретною сполукою, яка застосовується; та інших подібних факторів, добре відомих в медицині. Ці фактори обговорюються в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, яка включена в даний документ шляхом посилання. Активна сполука(-ки) або тверда форма активної сполуки(-к) відповідно до цього опису та фармацевтичні композиції, що їх містять, можуть використовуватися в поєднанні з протираковим засобом або іншими агентами, які зазвичай вводять суб'єкту, якого лікують від раку. Їх також можна комбінувати з одним або декількома такими агентами в одній фармацевтичній композиції.

Залежно від типу фармацевтичної композиції фармацевтично прийнятний носій може бути вибраний з будь-якого одного або комбінації носіїв, відомих в даній області. Вибір фармацевтично прийнятного носія частково залежить від бажаного способу введення, який буде використовуватися. Для фармацевтичної композиції даного опису, тобто однієї з активних сполук або твердої форми активної сполуки(-к) цього опису, носій має бути обраний таким чином, щоб по суті підтримувати конкретну форму активної сполуки, буде вона твердою чи ні. Іншими словами, носій не повинен суттєво змінювати форму активної сполуки(-к). Крім того, носій не має бути несумісний з формою активної сполуки(-к), наприклад, викликаючи будь-який

небажаний біологічний ефект або в інший спосіб взаємодіючи шкідливим чином з будь-яким іншим компонентом(-ами) фармацевтичної композиції.

Наповнювач

Як зазначено вище, фармацевтична композиція, що містить Сполуку 1, містить наповнювач. Наповнювачі являють собою інертні інгредієнти, які додаються для регулювання об'єму з метою отримання розміру, зручного для стиснення. Приклади наповнювачів включають гліколят крохмалю натрію, кукурудзяний крохмаль, тальк, сахарозу, декстрозу, глюкозу, лактозу, ксиліт, фруктозу, сорбіт, фосфат кальцію, сульфат кальцію, карбонат кальцію тощо або їх суміші. Мікрокристалічна целюлоза також може бути використана в якості наповнювача та може перебувати в будь-якій зручній формі мікрокристалічної целюлози, яка відома та використовується в області таблетування. Переважно, в якості наповнювача використовується суміш лактози та мікрокристалічної целюлози. В одному варіанті здійснення винаходу лактоза являє собою безводну лактозу, яку продають у вигляді лактози 60М та яка є комерційно доступною від низки постачальників. В одному варіанті здійснення мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel PH-102, який також є комерційно доступним.

Переважно наповнювачі присутні в кількості від приблизно 50 до приблизно 70 відсотків і більш переважно від приблизно 57 до приблизно 67 відсотків за масою в розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування. Переважно лактоза присутня в кількості приблизно від 18 до 22 відсотків за масою. Переважно мікрокристалічна целюлоза присутня в кількості приблизно від 38 до 40 відсотків за масою.

Зв'язуюча речовина

Фармацевтична композиція, що містить Сполуку 1, також містить зв'язуючу речовину. Зв'язуючі речовини додаються до порошків для надання порошку когезійних властивостей, що дозволяє пресованій таблетці зберігати свою цілісність. Зв'язуючою речовиною може бути будь-яка фармацевтично прийнятна зв'язуюча речовина, доступна в області таблетування, як-от камідь, альгінова кислота, карбомер, карбоксиметилцелюлоза натрію, декстрин, етилцелюлоза, желатин, гуарова камідь, гідрогенізована рослинна олія (тип I), гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, рідка глюкоза, силікат магнію та алюмінію, мальтодекстрин, метилцелюлоза, поліметакрилати, повідон, прежелатинізований крохмаль, альгінат натрію, крохмаль, зеїн тощо або їх суміші.

Переважною зв'язуючою речовиною є гідроксипропілцелюлоза, переважно в кількості від 2 до приблизно 4 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування. В одному варіанті здійснення винаходу гідроксипропілцелюлоза є комерційно доступною Klucel EXF.

Розпушувач

Фармацевтична композиція, що містить Сполуку 1, також містить розпушувач. Розпушувач являє собою речовину або суміш речовин, що додаються для полегшення руйнування або розкладання після введення. Розпушувач може бути будь-яким фармацевтично прийнятним розпушувачем, доступним в області таблетування, включаючи альгінову кислоту, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карбоксиметилцелюлозу натрію, колоїдний діоксид кремнію, кроскармелозу натрію, кросповідон, гуарову смолу, силікат магнію і алюмінію, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, порошкоподібну целюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, альгінат натрію, крохмаль тощо або їх суміші.

Переважним розпушувачем є кроскармелоза натрію в кількості від приблизно 4 до приблизно 8 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування. В одному варіанті здійснення кроскармелоза натрію являє собою комерційно доступну Ac-Di-Sol.

Глідант

Фармацевтична композиція, що містить Сполуку 1, також містить глідант. Глідант може являти собою будь-який фармацевтично прийнятний глідант, який сприяє стискуваності, текучості та гомогенності композиції та який зводить до мінімуму сегрегацію та істотно не впливає на механізм вивільнення зв'язуючих речовин, як зазначено вище. Переважно, глідант вибирають для покращання текучості композиції. Діоксид кремнію, особливо колоїдний діоксид кремнію, найбільш прийнятний в якості гліданта.

Глідант використовується в кількості від приблизно 0,2 до приблизно 0,6 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування. Більш конкретно, діоксид кремнію, зокрема колоїдний діоксид кремнію, використовують в кількості від приблизно 0,2 до приблизно 0,6 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування.

Змашувальна речовина

Фармацевтична композиція, що містить Сполуку 1, також містить змащувальну речовину. Змащувальні речовини використовуються для запобігання прилипання матеріалу таблетки до поверхні барвників і штампів. Змащувальною речовиною може бути будь-яка фармацевтично прийнятна змащувальна речовина, яка, по суті, запобігає сегрегації порошку, сприяючи

5 однорідності композиції, і яка проявляє хорошу текучість. Переважно змащувальна речовина виконує функцію полегшення пресування таблеток і виштовхування таблеток з порожнини матриці. Такі змащувальні речовини можуть бути гідрофільними або гідрофобними, їх приклади включають стеарат магнію, Lubritab®, стеаринову кислоту, тальк та інші змащувальні речовини, відомі в даній області техніки або такі, що підлягають розробці, які виявляють прийнятні або

10 порівняльні властивості, або їх суміші. Приклади змащувальних речовин включають стеарат кальцію, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, гідрогенізовану касторову олію, гідрогенізовану рослинну олію, легке мінеральне масло, стеарат магнію, мінеральне масло, поліетиленгліколь, бензоат натрію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, тальк, стеарат цинку тощо, або їх суміші.

15 Змащувальна речовина має вибиратися з метою полегшення протікання порошку в бункері і в матриці. Стеарат магнію проявляє чудові властивості в поєднанні з іншими переважними наповнювачами композиції. Стеарат магнію сприяє зменшенню тертя між стінкою матриці і композиції таблеток під час пресування, а також полегшує викид таблеток Сполуки 1. Він також запобігає прилипання до штампів і матриці.

20 Переважно змащувальною речовиною є стеарат магнію (не бичачий), який використовується в кількості від приблизно 0,5 до приблизно 1,0 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування.

Плівкове покриття

Фармацевтична композиція, яка містить Сполуку 1, також включає необов'язкове плівкове покриття. Концентрація плівкового покриття може становити від приблизно 1 до приблизно 10 масових відсотків у розрахунку на тверду основу композиції для прямого пресування. Суспензії плівкових покриттів можуть включати комбінації наступних компонентів: гіпромелози, карбоксиметилцелюлози натрію, карнаубського воску, фталату ацетату целюлози, цетилового спирту, кондитерського цукру, етилцелюлози, желатину, гідроксиетилцелюлози,

30 гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, рідкої глюкози, мальтодекстрину, метилцелюлози, мікрокристалічного воску, Opadry та Opadry II, поліметакрилати, полівінілового спирту, шелаку, сахарози, тальку, діоксид титану та зеїну.

Інші ад'юванти

Інші фармацевтично прийнятні ад'юванти, відомі в області фармацевтичних композицій, також можуть бути використані в фармацевтичних композиціях цього винаходу. Вони включають консервуючі, змочуючі, суспендуючі, підсолоджуючі, ароматизуючі, смакові, емульгуючі та дозуючі агенти, але не обмежуються ними. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене різними антибактеріальними та протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою тощо. Також може бути бажаним

40 включити ізотонічні агенти, наприклад цукри, хлорид натрію тощо. За бажанням фармацевтична композиція винаходу може також містити незначні кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульгуючі агенти, рН-буферні агенти і антиоксиданти, такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, тріетаноламінолеат і бутильований гідрокситолуол.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані способами, відомими в області фармацевтичних композицій, наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). У твердих лікарських формах будь-яка з форм 1–27 або їх комбінацій змішується щонайменше з одним фармацевтично прийнятним наповнювачем, як-от цитрат натрію або дикальційфосфат, або (а) наповнювачами або розріджувачами, такими як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, (b) зв'язуючими, як, наприклад, похідні целюлози, крохмаль, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камідь, (c) зволожувачами, такими як наприклад, гліцерин, (d) розпушувачами, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, кроскармелоза натрію, складні силікати та карбонат натрію, (e) уповільнювачі розчинення, такими як, наприклад, парафін, (f) прискорювачами абсорбції, такими як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, (g) змочуючими агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт, та моностеарат гліцерину, стеарат магнію та тому подібними (h) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін та бентоніт, та (i) змащуючими речовинами, як наприклад, тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозовані форми також

60 можуть містити буферні агенти.

У деяких випадках фармацевтична лікарська форма може являти собою тверду дисперсію. Термін "тверда дисперсія" стосується системи в твердому стані, що включає щонайменше два компоненти, де один компонент диспергований по всьому іншому компоненту або компонентам. Наприклад, тверда дисперсія може являти собою аморфну тверду дисперсію. Термін "аморфна
5 тверда дисперсія", як він використовується в цьому документі, стосується стабільних твердих дисперсій, що містить аморфну лікарську речовину (Сполука 1) і стабілізуючий полімер. Термін "аморфна лікарська речовина" має на увазі, що аморфна тверда дисперсія містить лікарську речовину в практично аморфній твердій формі, тобто, щонайменше, 80 % лікарської речовини в дисперсії знаходиться в аморфній формі. Більш переважно, щонайменше 90 %, а найбільш
10 переважно, щонайменше 95 % лікарської речовини в дисперсії знаходиться в аморфній формі. Термін "стабілізуючий полімер" означає будь-який полімер, відомий фахівцю в даній області, який використовується для стабілізації аморфної лікарської речовини у твердій дисперсії, такої як ті, що описані, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

Способи виготовлення таких твердих дисперсій також доступні кваліфікованому фахівцю і включають, наприклад, розпилювальну сушку, екструзію розплаву, ліофільную сушку, роторне випаровування, сушку в барабані або інші процеси видалення розчинника. В процесі розпилювальної сушки аморфну дисперсію формують шляхом диспергування або розчинення
20 лікарської речовини і стабілізуючого полімеру у відповідному розчиннику з утворенням вихідного розчину, закачування вихідного розчину через розпилювач в сушильну камеру і видалення розчинника для утворення аморфного твердого дисперсійного порошку в сушильній камері. У сушильній камері для сушіння частинок використовуються гарячі гази, такі як повітря, що нагнітається, азот, повітря, збагачене азотом, або аргон. Розчин, що подається, можна розпорошувати звичайними способами, добре відомими в даній галузі техніки, такими як сопло
25 для обробки ультразвуком з двома рідинами і сопло без обробки ультразвуком з двома рідинами.

Тверді лікарські форми, як описано вище, можуть бути приготовлені з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільні покриття та інші, добре відомі в даній області. Вони можуть містити пом'якшувальні агенти, а також можуть бути такою композицією, яка вивільняє
30 активну сполуку або сполуки в певній частині кишкового тракту з затримкою. Прикладами вбудованих композицій, які можна використовувати, є полімерні речовини та воски. Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі, якщо це необхідно, з одним або декількома з вищезазначених наповнювачів.

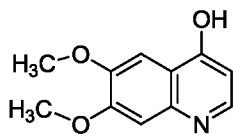
Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт та естери сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші
35 цих речовин тощо.

Композиції для ректального введення представляють собою, наприклад, супозиторії, які можуть бути приготовлені шляхом змішування активних сполук або твердої форми активних
40 сполук з, наприклад, відповідними неподразнюючими наповнювачами або носіями, такими як какао масло, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при температурі тіла й тому плавиться в потрібній порожнини тіла і вивільняє активний компонент в ньому.

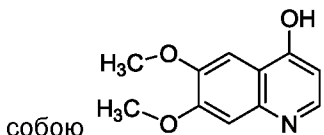
Тверді лікарські форми є переважними для фармацевтичної композиції винаходу. Тверді
45 лікарські форми для перорального введення, які включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули, є особливо переважними. В таких твердих лікарських формах активні сполуки змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем (також відомим як фармацевтично прийнятний носій). Введення активних сполук або твердої форми активних сполук в чистому вигляді або у відповідній фармацевтичній композиції може бути
50 здійснено за допомогою будь-якого з прийнятих способів введення або агентів, призначених для використання в аналогічних цілях. Таким чином, введення може здійснюватися, наприклад, перорально, назально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), місцево, трансдермально, вагінально, внутрішньоміхурово, інтрацистемально або ректально, в формі твердого, напівтвердого, ліофілізованого порошку або рідкої дозованої форми, такої як,
55 наприклад, таблетки, супозиторії, пілулі, м'які еластичні та тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії та аерозолі тощо, переважно в одиничних дозованих формах, придатних для простого введення точних дозувань. Одним переважним шляхом введення є пероральне введення з використанням зручного режиму дозування, який можна регулювати залежно від ступеня тяжкості хворобливого стану, що підлягає лікуванню. Наприклад, режим дозування
60 може являти собою капсулу або таблетку для перорального введення.

Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що більша кількість Сполуки 1 в якості однієї з форм солей, описаних тут, присутня для забезпечення певної кількості Сполуки 1. Наприклад, молекулярна маса Сполуки 1 становить 501,51, а молекулярна маса солі пірувату Сполуки 1 становить 589,56. Таким чином, для забезпечення 100 мг Сполуки 1 потрібно 117,56 мг піруватної солі Сполуки 1. "Еквівалент вільної основи" (fbe) таблетки, що містить 117,56 мг пірувату Сполуки 1 становить 100 мг Сполуки 1. Пропорційно менші або більші кількості солі L-малата Сполуки 1 потрібні для таблетованих композицій, що містять менше або більше Сполуки 1.

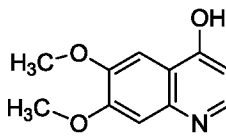
В іншому аспекті опис стосується фармацевтичної композиції, що містить Сполуку 1 щонайменше в одній з форм, розкритих у даному документі, та фармацевтично прийнятний носій, що містить менше ніж 100 ч./млн 6,7-диметоксихінолін-4-олу. 6,7-диметоксихінолін-4-ол,



структура якого являє собою . Бажано мінімізувати концентрацію продуктів розкладання, забруднювачів або побічних продуктів, таких як 6,7-диметоксихінолін-4-ол, в фармацевтичних композиціях, призначених для введення людині. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить Сполуку 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій, що містить менше ніж 90 ч./млн, менше ніж 80 ч./млн, менше ніж 70 ч./млн, менше ніж 60 ч./млн, менше ніж 50 ч./млн, менше ніж 40 ч./млн, менше ніж 30 ч./млн, менше ніж 20 ч./млн, менше ніж 10 ч./млн, менше ніж 5 ч./млн або менше ніж 2,5 ч./млн 6,7-диметоксихінолін-4-олу. 6,7-диметоксихінолін-4-ол, структура якого являє

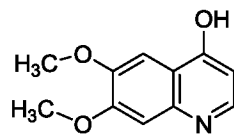


собою . В іншому аспекті фармацевтична композиція містить Сполуку 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій, що містить від 1 до 100 ч./млн, від 1 до 80 ч./млн, від 1 до 60 ч./млн, від 1 до 40 ч./млн, від 1 до 20 ч./млн, від 1 до 10 ч./млн, від 1 до 5 ч./млн або від 1 до 2,5 ч./млн 6,7-диметоксихінолін-4-олу. 6,7-



диметоксихінолін-4-ол, структура якого являє собою

В іншому аспекті фармацевтична композиція містить Сполуку 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в цьому документі, та фармацевтично прийнятний носій, що містить від 0,1 до 100 ч./млн, від 0,1 до 80 ч./млн, від 0,1 до 60 ч./млн, від 0,1 до 40 ч./млн, від 0,1 до 20 ч./млн, від 0,1 до 10 ч./млн, від 0,1 до 5 ч./млн, від 0,1 до 2,5 ч./млн або від 0,1 до 1 ч./млн 6,7-диметоксихінолін-4-олу. 6,7-диметоксихінолін-4-ол, структура якого являє собою



Композиція капсули

В одному варіанті здійснення режим дозування являє собою композицію капсули для перорального введення.

В одному варіанті здійснення композиція капсули включає:

5–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

30–80 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;

1–15 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;

від 0,1 до 1,0 масових відсотків гліданта; і

від 0,1 до 4,0 масових відсотків змащувального матеріалу.

В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:

5–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

30–80 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;

2–12 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;

- від 0,1 до 0,6 масових відсотків гліданта; і
 від 0,1 до 3,0 масових відсотків змащувального матеріалу.
 В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5-15 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 70–80 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;
 8-12 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;
 від 0,1 до 0,4 масових відсотків гліданта; і
 від 0,1 до 2,0 масових відсотків змащувального матеріалу.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5-15 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 70–80 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;
 9-11 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;
 від 0,2 до 0,4 масових відсотків гліданта; і
 від 0,5 до 1,5 масових відсотків змащувального матеріалу.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 40–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 30-50 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;
 2-12 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;
 від 0,1 до 0,6 масових відсотків гліданта; і
 від 0,1 до 3,0 масових відсотків змащувального матеріалу.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 45-55 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 35-40 масових відсотків одного або декількох наповнювачів;
 8-12 масових відсотків одного або декількох розпушувачів;
 від 0,2 до 0,5 масових відсотків гліданта; і
 від 0,5 до 2,5 масових відсотків змащувального матеріалу.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 30–80 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
 2–7 масових відсотків кроскармелози натрію;
 2–7 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;
 від 0,1 до 1,0 масових відсотків пірогенного кремнезему; і
 від 0,1 до 4,0 масових відсотків стеаринової кислоти.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 30–80 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
 3-6 масових відсотків кроскармелози натрію;
 3-6 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;
 від 0,1 до 0,6 масових відсотків пірогенного кремнезему; і
 від 0,1 до 3,0 масових відсотків стеаринової кислоти.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5-15 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 70–80 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
 4-6 масових відсотків кроскармелози натрію;
 4-6 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;
 від 0,1 до 0,4 масових відсотків пірогенного кремнезему; і
 від 0,1 до 2,0 масових відсотків стеаринової кислоти.
- В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:
 5-15 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;
- 70–80 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
 4,5-5,5 масових відсотків кроскармелози натрію;
 4,5-5,5 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;

від 0,2 до 0,4 масових відсотків пірогенного кремнезему; і

від 0,5 до 1,5 масових відсотків стеаринової кислоти.

В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:

40–60 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному

5 документі;

30–50 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;

2–7 масових відсотків кроскармелози натрію;

2–7 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;

від 0,1 до 0,6 масових відсотків пірогенного кремнезему; і

10 від 0,1 до 3,0 масових відсотків стеаринової кислоти.

В іншому варіанті здійснення композиція капсули включає:

45–55 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному

документі;

35–40 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;

15 3–6 масових відсотків кроскармелози натрію;

3–6 масових відсотків натрію крохмальгліколяту;

від 0,2 до 0,5 масових відсотків пірогенного кремнезему; і

від 0,5 до 2,5 масових відсотків стеаринової кислоти.

В одному варіанті здійснення композиції капсул цього винаходу містять від 5 до 200 мг

20 Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі. В іншому варіанті

здійснення композиції капсул за даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60,

65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170,

175, 180, 185, 190, 195 або 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за

даним винаходом містять від 105 до 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції

25 капсул за даним описом містять 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165,

170, 175, 180, 185, 190, 195 або 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції

капсул за даним описом містять від 20 до 100 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення

композиції капсул за даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75,

80, 85, 90, 95 або 100 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за даним

30 винаходом містять від 20 до 60 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за

даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 або 60 мг Сполуки 1. В іншому

варіанті здійснення композиції капсул за даним описом містять 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80 або 100

мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за даним винаходом містять 20 мг

35 Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за даним винаходом містять 40 мг

Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за даним винаходом містять 60 мг

Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції капсул за даним винаходом містять 80 мг

Сполуки 1.

В іншому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції капсули згідно з

Таблицею 30.

40

Таблиця 30

Інгредієнт	мг/разова доза
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	25
Силіційована мікрокристалічна целюлоза	196,75
Кроскармелоза натрію	12,5
Натрію крохмальгліколят	12,5
Пірогенний кремнезем	0,75
Стеаринова кислота	2,5
Загальна маса наповнювача	250

В іншому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції капсули згідно з Таблицею 31.

Таблиця 31

Інгредієнт	мг/разова доза
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	100
Силіційована мікрокристалічна целюлоза	75,40
Кроскармелоза натрію	10,00
Натрію крохмальгліколят	10,00
Пірогенний кремнезем	0,6
Стеаринова кислота	4,0
Загальна маса наповнювача	200

Композиції капсул можуть бути отримані відповідно до способів, доступних фахівцю, шляхом об'єднання та змішування компонентів композиції й заповнення двокомпонентних твердих желатинових капсул. Інгредієнти оболонки капсули містять желатин і необов'язково барвник.

Композиція таблетки

В одному варіанті здійснення режим дозування являє собою таблетовану композицію для перорального введення.

В одному варіанті здійснення таблетована композиція включає:

25–40 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

45–75 масових відсотків одного або декількох розріджувачів;

від 1 до 5 масових відсотків зв'язуючої речовини;

від 2 до 10 масових відсотків розпушувача; і

від 0,05 до 1,0 масових відсотків гліданта;

від 0,5 до 1 масового відсотку змащувального матеріалу.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

28–38 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

48–68 масових відсотків одного або декількох розріджувачів;

від 1,5 до 4,5 масових відсотків зв'язуючої речовини;

від 3 до 9 масових відсотків розпушувача; і

від 0,1 до 0,8 масових відсотків гліданта;

від 0,5 до 1 масового відсотку змащувального матеріалу.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

28–38 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

48–68 масових відсотків одного або декількох розріджувачів;

від 1,5 до 4,5 масових відсотків зв'язуючої речовини;

від 3 до 9 масових відсотків розпушувача; і

від 0,1 до 0,8 масових відсотків гліданта;

від 0,5 до 1 масового відсотку змащувального матеріалу.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

30–32 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

50–70 масових відсотків одного або декількох розріджувачів;

від 2 до 4 масових відсотків зв'язуючої речовини;

від 4 до 8 масових відсотків розпушувача; і

від 0,2 до 0,6 масових відсотків гліданта;

та 0,5–1 масового відсотка змащувального матеріалу; де композиція має покриття.

В іншому варіанті здійснення таблетована композиція включає:

25–40 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

35–45 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;

від 15 до 25 масових відсотків безводної лактози;

1–5 масових відсотків гідроксипропілцелюлози;

2–10 масових відсотків натрію крохмальмелози;

0,05–1,0 масовий відсоток колоїдного діоксиду кремнію; та

0,5–1 масових відсотків стеарату магнію.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

28-38 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

- 36-42 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
- від 18 до 22 масових відсотків безводної лактози;
- 1,5-4,5 масових відсотків гідроксипропілцелюлози;
- 3-9 масових відсотків натрію кроскармелози; та
- 0,1-0,8 масових відсотків колоїдного діоксиду кремнію; та
- 0,5-1 масових відсотків стеарату магнію.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

28-38 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

- 37-39 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
- від 18 до 20 масових відсотків безводної лактози;
- 1,5-4,5 масових відсотків гідроксипропілцелюлози;
- 3-9 масових відсотків натрію кроскармелози; та
- 0,1-0,8 масових відсотків колоїдного діоксиду кремнію; та
- 0,5-1 масових відсотків стеарату магнію.

В іншому варіанті здійснення композиція таблетки включає:

30-32 масових відсотків Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, розкритих в даному документі;

- 38-39 масових відсотків мікрокристалічної целюлози;
- від 19 до 20 масових відсотків безводної лактози;
- 2-4 масових відсотків гідроксипропілцелюлози;
- 4-8 масових відсотків натрію кроскармелози; та
- 0,2-0,6 масових відсотків колоїдного діоксиду кремнію; та
- 0,5-1 масових відсотків стеарату магнію.

Таблетована композиція цих та інших варіантів здійснення можуть бути покриті оболонкою. Багато з покриттів відомі фахівцям в даній області. Прикладом покриття є жовтий OPADRY, який містить гіпромелозу, діоксид титану, триацетин і жовтий оксид заліза.

В одному варіанті здійснення композиції таблеток цього винаходу містять від 5 до 200 мг Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 або 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять від 105 до 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним описом містять 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 або 200 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять від 20 до 100 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 або 100 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять від 20 до 60 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним описом містять 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 або 60 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80 або 100 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять 20 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять 40 мг Сполуки 1. В іншому варіанті здійснення композиції таблеток за даним винаходом містять 60 мг Сполуки 1.

В іншому варіанті здійснення таблетка для одноразового прийому включає:

Інгредієнт	(% мас./мас.)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	31,68
Мікрокристалічна целюлоза	38,85
Лактоза безводна	19,42
Гідроксипропілцелюлоза	3,00
Кроскармелоза натрію	3,00
Всього внутрішньо-гранульований	95,95
Діоксид кремнію, колоїдний	0,30
Кроскармелоза натрію	3,00
Стеарат магнію	0,75
Всього	100,00

В іншому варіанті здійснення таблетована композиція для одноразового прийому включає:

Інгредієнт	(% мас./мас.)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	25,0–33,3
Мікрокристалічна целюлоза	в достатній кількості
Гідроксипропілцелюлоза	3
Полосамер	0-3
Кроскармелоза натрію	6,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Стеарат магнію	0,5-1,0
Всього	100

5

В іншому варіанті здійснення таблетована або капсульована композиція для одноразового прийому включає:

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/одинаці дози)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	100,0
Мікрокристалічна целюлоза PH-102	155,4
Лактоза безводна 60M	77,7
Гідроксипропілцелюлоза, EXF	12,0
Кроскармелоза натрію	24
Колоїдний діоксид кремнію	1,2
Стеарат магнію (не бичачий)	3,0
'Опадрай' жовтий	16,0
Всього	416

10

В іншому варіанті здійснення таблетована або капсульована композиція для одноразового прийому включає:

Інгредієнт	% мас./мас.
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	31,7
Мікрокристалічна целюлоза (Avice PH-102)	38,9
Лактоза безводна (60M)	19,4
Гідроксипропілцелюлоза, (EXF)	3,0
Кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol)	6,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,3
Стеарат магнію	0,75
Жовте плівкове покриття Opadry, яке включає в себе: HPMC 2910/Гіпромелоза 6 сп Діоксид титану триацетин Жовтий оксид заліза	4,00

Це опис також стосується способу отримання таблетованих лікарських композицій, що

містять Сполуку 1 в якості однієї з солей, розкритих в даному документі.

В одному варіанті здійснення спосіб приготування таблетованої композиції включає змішування Сполуки 1 з одним або декількома фармацевтичними наповнювачами. Потім суміш розчиняють у водному розчині, що містить зв'язуюче, з утворенням розчину зв'язуючого. Розчин зв'язуючого гранулюють, використовуючи методику грануляції, відому в даній області. Наприклад, спосіб грануляції може включати вологу грануляцію з високим ступенем зсуву з використанням вологого гранулятора з високим ступенем зсуву. Отримані вологі гранули потім просівають і сушать, використовуючи сушку в псевдозрідженому шарі або тому подібне. Потім висушені гранули подрібнюють. Отримані в результаті сухі подрібнені гранули потім змішують з глідантом і розпушувачем для утворення екстрагранульованої суміші. Потім змащувальна речовина змішується з екстрагранульованою сумішшю для утворення кінцевої суміші. Кінцеву суміш потім пресують для утворення пресованої таблетки, яка може бути покрита плівкою.

Більш конкретно, спосіб приготування таблетованої композиції включає розподіл Сполуки 1 за необхідністю перед змішуванням з наповнювачами. Розподіл гарантує, що Сполука 1 гомогенно змішується з іншими наповнювачами в процесі формування. Потім розподілену Сполуку 1 змішують з мікрокристалічною целюлозою, такою як Avicel PH102, лактозою (безводною, 60 M) та кроскармелозою натрію. Потім цю суміш об'єднують з гідроксипропілцелюлозою класу EXF в воді з утворенням розчину зв'язуючого, який потім піддають вологій грануляції з високим зусиллям зсуву. Отримані вологі гранули просівають у вологому стані й потім сушать в псевдозрідженому шарі відповідно до способів, доступних фахівцю в даній області. Отримані висушені гранули подрібнюють та об'єднують з колоїдним діоксидом кремнію та кроскармелозою натрію. Стеарат магнію додають до суміші. Ця кінцева суміш готова для пресування таблеток. Отримані непокриті ядра таблеток потім покривають плівкою. Плівкове покриття містить жовтий Opadry, який містить гіпромелозу, діоксид титану, триацетин і жовтий оксид заліза.

Більш конкретно, процес формування включає:

- а) Видалення нерозмеленої Сполуки 1;
- б) Попереднє змішування очищеної сполуки 1 з Avicel PH102, безводною лактозою 60M та кроскармелозою натрію з утворенням розчину зв'язуючої речовини;
- в) Волога грануляція розчину зв'язуючого з високим ступенем зсуву для отримання вологих гранул;
- г) Мокре просіювання вологих гранул з отриманням вологих просіяних гранул;
- е) Сушка в псевдозрідженому шарі вологих просіяних гранул з отриманням висушених гранул;
- е) Сухе подрібнення висушених гранул з отриманням висушених подрібнених гранул;
- г) Змішування висушених розмелених гранул з колоїдним кремнієм і кроскармелозою для отримання екстрагранулярної суміші;
- h) Змішування змащувального матеріалу екстрагранулярної суміші та стеарату магнію для отримання кінцевої суміші;
- і) Пресування таблеток кінцевої суміші з утворенням ядра таблетки без покриття; і
- ж) Плівкове покриття непокритого ядра таблетки.

Способи лікування

Інший аспект цього розкриття стосується способу лікування раку, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, щонайменше однієї твердої форми Сполуки 1, як описано тут, в будь-якому з аспектів та/або варіантів здійснення, або їх комбінацій. Способи лікування, що включають введення Сполуки 1, були розкриті, наприклад, в патентних публікаціях, які належать одному й тому самому правовласнику, PCT № WO 2005/030140, WO 2011/017639, WO 2012/044572, WO 2012/044577, WO 2012/151326, WO 2013/043840, WO 2013/070890, WO 2013/070903 і WO2013/066296, а також публікації заявки на патент США №№ US 2012/0070368 і US 2012/0252840, кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання в усій своїй повноті. Кількість введеної твердої форми Сполуки 1 або її комбінацій може бути терапевтично ефективною кількістю.

Інший аспект цього розкриття стосується способу лікування захворювань або розладів, пов'язаних з неконтрольованою, аномальною та/або небажаною клітинною активністю, пов'язаною з надекспресією RTK, зокрема надлишкової експресії cMET RET, що включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї твердої форми Сполуки 1, як описано в цьому документі в будь-якому з аспектів та/або варіантів здійснення, або їх комбінацій, таких як обговорені вище.

Інший аспект цього опису стосується застосування твердої Сполуки 1 відповідно до будь-якого з вищезгаданих варіантів здійснення для виготовлення лікарського засобу для лікування

захворювання або розладу, обговореного вище. Під час розчинення тверда або аморфна форма відповідно до даного опису втрачає твердофазну структуру і тому називається розчином, наприклад, Сполуки 1. Щонайменше одну тверду форму, розкрити в даному документі, можна використовувати для приготування щонайменше однієї рідкої композиції, в якій щонайменше одна тверда форма відповідно до опису є розчиною та/або суспендованою.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування раку, що включає: введення фармацевтичної лікарської форми, що містить одну або кілька форм 1–27, або фармацевтичної композиції, що містить одну або кілька форм 1–27 та фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення цього аспекту винахід стосується способу лікування раку, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, фармацевтичної лікарської форми, що містить Сполуку 1 в якості однієї або декількох форм 1–27 як фармацевтичного дозування, описаного в цьому документі. У деяких варіантах здійснення лікарську форму вводять перорально з голодуванням перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули. У деяких варіантах здійснення одну або кілька форм 1–27 або фармацевтичну композицію, яка містить одну або кілька форм 1–27, вводять у вигляді таблетки. В інших варіантах здійснення одну або кілька форм 1–27 або фармацевтичну композицію, яка містить одну або кілька форм 1–27, вводять у вигляді капсули.

Будь-яка з таблетованих або капсульованих композицій, представлених вище, може бути скоригована відповідно до бажаної дози Сполуки 1. Таким чином, кількість кожного з інгредієнтів композиції може бути пропорційно відрегульована, щоб отримати таблетовану композицію, що містить різні кількості Сполуки 1, як зазначено в попередніх абзацах. В іншому варіанті здійснення композиції можуть містити 20, 40, 60 або 80 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком Формам 1–27.

У цьому способі бажане дозування Сполуки 1 або однієї або декількох форм 1–27, як описано в цьому документі, може бути досягнуто з використанням комбінації таблеток або капсул за необхідністю. Наприклад, для досягнення цільової дози 20 мг потрібно було б введення однієї 20 мг вільної основи, еквівалентної таблетці або капсулі. Для досягнення цільової дози в 100 мг еквівалента вільної основи потрібно введення однієї таблетки або капсули, еквівалентній вільній основі 80 мг, та однієї таблетки або капсули, еквівалентній вільній основі 20 мг. Для досягнення цільової дози 80 мг еквівалента вільної основи потрібно введення однієї таблетки або капсули, еквівалентної 80 мг вільної основи. Для досягнення цільової дози в 60 мг еквівалента вільної основи потрібно введення трьох таблеток або капсул, еквівалентних вільній основі 20 мг.

В іншому варіанті здійснення цього способу 60 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 вводять один раз на добу пацієнту з раком, який потребує лікування. Для досягнення дози 60 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 пацієнтові вводять три таблетки еквівалента вільної основи 20 мг. Три таблетки по 20 мг у формі вільної основи можна приймати одночасно або послідовно. У додатковому варіанті здійснення Сполуку 1 перорально вводять з голодуванням (тобто без їжі) протягом приблизно двох годин до і 1 години після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі склянкою води (приблизно 8 унцій/240 мл).

В іншому варіанті здійснення цього способу 40 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 вводять один раз на добу пацієнту з раком, який потребує лікування. Для досягнення дози 40 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 пацієнтові вводять дві таблетки еквівалента вільної основи 20 мг. Дві таблетки по 20 мг у формі вільної основи можна приймати одночасно або послідовно. У подальшому варіанті здійснення Сполуку 1 в якості однієї з кристалічних твердих форм, розкритих в даному документі (тобто одну або декілька Форм 1–27), вводять перорально з голодуванням (тобто без їжі) протягом приблизно двох годин до і через 1 годину після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі склянкою води (приблизно 8 унцій/240 мл).

В іншому варіанті здійснення цього способу 20 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 вводять один раз на добу пацієнту з раком, який потребує лікування. Для досягнення дози 20 мг еквівалента вільної основи Сполуки 1 пацієнтові вводять одну таблетку еквівалента вільної основи 20 мг. У додатковому варіанті здійснення Сполуку 1 перорально вводять з голодуванням (тобто без їжі) протягом приблизно двох годин до і 1 години після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі склянкою води (приблизно 8 унцій/240 мл).

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули.

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді капсули, як передбачено в наступній таблиці:

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді таблетки, як передбачено в наступній таблиці:

Інгредієнт	(% мас./мас.)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	31,68
Мікрокристалічна целюлоза	38,85
Лактоза безводна	19,42
Гідроксипропілцелюлоза	3,00
Кроскармелоза натрію	3,00
Всього внутрішньо-гранульований	95,95
Діоксид кремнію, колоїдний	0,30
Кроскармелоза натрію	3,00
Стеарат магнію	0,75
Всього	100,00

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді таблетки, як передбачено в наступній таблиці:

5

Інгредієнт	(% мас./мас.)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	25,0–33,3
Мікрокристалічна целюлоза	в достатній кількості
Гідроксипропілцелюлоза	3
Полоксамер	0-3
Кроскармелоза натрію	6,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Стеарат магнію	0,5-1,0
Всього	100

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді таблетки, як передбачено в наступній таблиці:

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/одиниця дози)
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	100,0
Мікрокристалічна целюлоза PH-102	155,4
Лактоза безводна 60M	77,7
Гідроксипропілцелюлоза, EXF	12,0
Кроскармелоза натрію	24
Колоїдний діоксид кремнію	1,2
Стеарат магнію (не бичачий)	3,0
'Опадрай' жовтий	16,0
Всього	416

10

В іншому варіанті здійснення спосіб включає введення однієї або декількох форм 1–27 перорально один раз на день у вигляді таблетки, як передбачено в наступній таблиці:

Інгредієнт	% мас./мас.
Сполука 1 (як одна або кілька форм 1–27 (на основі вільної основи))	31,7
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH-102)	38,9
Лактоза безводна (60M)	19,4
Гідроксипропілцелюлоза, (EXF)	3,0
Кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol)	6,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,3
Стеарат магнію	0,75
Жовте плівкове покриття Opadry, яке включає в себе: HPMC 2910/Гіпромелоза 6 сп Діоксид титану триацетин Жовтий оксид заліза	4,00

"Рак" належить до клітинно-проліферативних захворювань, які включають: Серцеві: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома), міксому, рабдоміому, фіброму, ліпому та тератому;

Легеневі: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна ханлартома, інсцителіома;

Шлунково-кишкові: стравохода (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (рак, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінорна, глюкагонома, ульцерогенна аденома підшлункової залози, карциноїдна пухлина, вілома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпому, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, трубчаста аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома);

Сечостатевих шляхів: нирки (аденокарцинома, пухлина Вільма [неплоробластома], лімфома, лейкоз), сечового міхура та уретри (плоскоклітинний рак, карцинома перехідних клітин, аденокарцинома), простати (аденокарцинома, саркома), яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріоканцинома, саркома, інтерстиційно-клітинний рак, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпому);

Печінки: гепатома (гепатоцелюлярна карцинома), холангіоканцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома;

Кісткові: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркоми, злоякісна фіброзна гістіоцитому, хондросаркома, саркома Юінга, злоякісна лімфома (саркома клітин ретикулума), множинна мієлома, злоякісна гігантська хордома пухлинних клітин, остеохондрома (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксофіброма, остеїдна остеому та гігантоклітинні пухлини;

Нервової системи: черепа (остеоми, гемангіоми, гранулеми, ксантоми, деформуючого остоза), мозкової оболонки (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитому, медулобластома, гліома, епендімогліома, герміома [пінеалома], поліморфна гліобластома, олігодендрогліома, шваному, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома); Гінекологічні: матки (карцинома ендометрію), шийки матки (рак шийки матки, передпухлинна -дисплазія шийки матки), яєчників (рак яєчника [серозна цистаденокарцинома, слизова цистаденокарцинома, некласифікований рак], гранульозно-текальні клітинні пухлини, пухлина з сертолі-лейдигівських клітин, дисгерміома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (прозора клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, ботріїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), фаллопієвих труб (карцинома);

Гематологічні захворювання: кров (мієлоїдний лейкоз [гострий та хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, не-ходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; Шкіра: злоякісна меланома, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак, саркома Капоші, дисплазія родимок, ліпому, ангіома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; та

Наднирників: нейробластома. Таким чином, термін "ракова клітина" в даному документі включає клітину, уражену будь-яким із зазначених вище- станів.

В одному варіанті здійснення рак, який лікують, вибраний з раку шлунка, раку стравоходу, раку нирки, раку печінки, раку сечового міхура, раку яєчника, раку шийки матки, раку товстої кишки, раку тонкої кишки, раку головного мозку (включаючи астроцитарну пухлину, яка включає гліобластоми, гігантоклітинну гліобластоми, гліосаркому та гліобластоми з олігодендрогліальними компонентами), рак легень (включаючи недрібноклітинний рак легень), рак кісток, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак кісток, лімфому, солідні пухлини, хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому або рак щитовидної залози (включаючи медулярний рак щитовидної залози). Більш конкретно, рак являє собою рак підшлункової залози, гепатоцелюлярну карциному (HCC), нирковоклітинний рак, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (CRPC), рак шлунка або шлунково-стравохідного переходу, меланому, дрібноклітинний рак легень (SCLC), рак яєчників, первинний перитонеальний або карциному фаллопієвих труб, рак молочної залози, позитивний за рецептором естрогену, рецептор естрогену/рецептор прогестерону/HER2-негативний (потрійний негативний) рак молочної залози, запальний (незалежно від статусу ецепторів) рак молочної залози, недрібноклітинний рак легень (NSCLC) або медулярний рак щитовидної залози.

Інший аспект цього опису стосується способу лікування астроцитарної пухлини (який включає гліобластоми, гігантоклітинну гліобластоми, гліосаркому та гліобластоми з

олігодендрогліальними компонентами), що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

5 Інший аспект цього опису стосується способу лікування раку щитовидної залози (включаючи медулярний рак щитовидної залози), що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

10 Інший аспект цього опису стосується способу лікування гепатоцелюлярної карциноми, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

15 Інший аспект цього опису стосується способу лікування нирковоклітинної карциноми, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

20 Інший аспект цього опису стосується способу лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі. Введена кількість може бути терапевтично ефективною кількістю.

Інший аспект цього опису стосується способу лікування раку молочної залози, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

25 Інший аспект цього опису стосується способу лікування раку яєчника, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

30 Інший аспект цього опису стосується способу лікування раку сечового міхура, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

35 Інший аспект цього опису стосується способу лікування захворювань або розладів, пов'язаних з неконтрольованою, аномальною та/або небажаною клітинною активністю. Спосіб включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, фармацевтично сформованої, як описано в цьому документі.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак щитовидної залози.

Зокрема, рак щитовидної залози являє собою медулярний рак щитовидної залози.

40 В одному варіанті здійснення рак являє собою рак печінки.

Більш конкретно, рак печінки являє собою гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному, гепатобластому, ангіосаркому, гепатоцелюлярну аденому або гемангіому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак шлунково-кишкового тракту.

45 Більш конкретно, рак шлунково-кишкового тракту являє собою рак стравоходу, який являє собою плоскоклітинний рак, аденокарциному або лейоміосаркому; рак шлунку, який є карциномою або лімфоною; рак підшлункової залози, який являє собою протокову аденокарциному, інсуліному, глюкагоному, гастриному, карциноїдні пухлини або віпому; рак тонкої кишки, який являє собою аденокарциному, лімфому, карциноїдну пухлину, саркому Капоші, лейоміому, гемангіому, ліпому; або рак товстої кишки, який являє собою аденокарциному, трубчасту аденому, ворсинчасту аденому, гамартрому або лейоміому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак підшлункової залози.

Більш конкретно, рак підшлункової залози являє собою протокову аденокарциному, інсуліному, глюкагоному, гастриному, карциноїдні пухлини або віпому.

55 В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак сечового міхура. У додатковому варіанті здійснення рак сечового міхура являє собою плоскоклітинний рак, перехідно-клітинний рак або аденокарциному.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак кістки.

60 Більш конкретно, раком кісток є остеосаркома, фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, саркома Юінга, саркома злоякісних ретикулярних клітин, злоякісні пухлини гігантоклітинної пухлини, остеокartilінозні екзостози, хондробластома, хондроміофаза

або кортикальний остеод.

В одному варіанті здійснення рак являє собою гематологічний рак.

Більш конкретно, гематологічним раком є мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома або

5 мієлодиспластичний синдром.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак шкіри.

Більш конкретно, рак шкіри являє собою злоякісну меланому, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак або саркому Капоші.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак нирки.

10 Зокрема, рак нирки являє собою пухлину нирки.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак молочної залози.

Зокрема, рак молочної залози є пухлиною молочної залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак товстої кишки.

Більш конкретно, рак товстої кишки являє собою пухлину товстої кишки.

15 В одному варіанті здійснення рак являє собою рак фаллопієвої труби.

Зокрема, рак фаллопієвої труби являє собою карциному фаллопієвої труби.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак яєчника.

Зокрема, рак яєчника являє собою рак яєчника [серозну цистаденокарциному, муцинозну цистаденокарциному, некласифікований рак], пухлини- гранулезатекальних клітин, пухлини клітин Сертолі-Лейдига, дисгерміному, злоякісну тератому, карциноми вульви (плоскоклітинний рак, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома або меланома).

20 В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак передміхурової залози.

Більш конкретно, рак передміхурової залози являє собою аденокарциному або саркому.

В іншому варіанті здійснення рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (CRPC).

25 В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак легені.

Більш конкретно, рак легені являє собою бронхогенний рак (плоскоклітинний, недиференційований дрібноклітинний, недиференційований крупноклітинний, аденокарциному), альвеолярний (бронхіолярний) рак, бронхіальну аденому, саркому, лімфому, хондроматозну ханлартому або інесотеліому.

30 Інший аспект цього опису стосується способу лікування раку, що включає введення суб'єкту, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, в фармацевтичній формі, як описано в цьому документі, необов'язково в поєднанні з іншим агентом. Спосіб лікування може бути здійснений шляхом введення таблетованої композиції Сполуки 1 щонайменше в одній з форм, описаних в цьому документі, сформованої фармацевтично відповідно до опису в цьому документі.

Протипухлинний ефект лікарської форми сполуки у вигляді фармацевтично прийнятної солі вимірюють з використанням серологічних та/або рентгенографічних методів, доступних фахівцю в даній області. Для серологічних методів відносно концентрацію ракового біомаркера вимірюють до і після введення однієї або декількох Форм 1–27. Позитивна відповідь означає, що після лікування спостерігається більш низька серологічна концентрація біомаркера в порівнянні з концентрацією до лікування.

Повна серологічна відповідь: Рівень маркера менше 0,2 нг/мл вимірюється для двох послідовних вимірювань з інтервалом не менше 4 тижнів.

45 Часткова серологічна відповідь (PR): Зниження значення маркера в порівнянні з рівнем до дослідження більш ніж на 50 % для двох послідовних вимірювань з інтервалом не менше 2 тижнів.

Стабільна хвороба: Пацієнти, які не відповідають критеріям відповіді (CR або PR) або серологічного прогресування.

50 Серологічна прогресія (PD): Серологічна прогресія спостерігається, коли рівень маркера демонструє збільшення, яке становить понад 50 % від максимального зниження рівня нейтрофілів, обумовленого проведенням хіміотерапії, приймаючи за найнижчий зареєстрований рівень маркера з моменту початку терапії. Два послідовні збільшення мають бути задокументовані з кожним вимірюванням, отриманим з інтервалом не менше 2 тижнів. У деяких випадках може бути проміжне значення. Відповідно до рекомендацій Робочої групи з клінічних досліджень раку, період оцінки не буде відновлений, поки проміжне значення не буде нижчим за попереднє максимальне зниження рівня нейтрофілів, обумовленого проведенням хіміотерапії. Ці рівні серологічної відповіді можуть бути змінені в міру необхідності на основі розглянутого біомаркера.

60 В одному варіанті здійснення винаходу повна серологічна відповідь спостерігається у

пацієнтів, яких лікують лікарською формою. В іншому варіанті здійснення винаходу часткова серологічна відповідь спостерігається у пацієнтів, яких лікують лікарською формою. У наступному варіанті здійснення винаходу стабільне захворювання спостерігається у пацієнтів, яких лікують лікарською формою.

5 Що стосується радіографічних методів, то прогресування рентгенологічного захворювання визначається RECIST 1.1 для захворювань м'яких тканин або появи двох або більше нових пошкоджень кістки при скануванні кістки. Прогресування за відсутності явного симптоматичного погіршення при першій плановій переоцінці після початку лікування вимагає підтверджуючого сканування в більш пізній момент часу. Стандартні процедури візуалізації, доступні для
10 кваліфікованого фахівця, включаючи технецієве сканування кісток скелета і комп'ютерну томографію, можуть використовуватися для вимірювання рентгенографічних ефектів. Інші радіографічні методи, такі як NaF і FDG-PET, також можуть використовуватися для вимірювання радіографічного ефекту.

Як зазначалося раніше, кількість однієї або декількох форм 1–27, які вводять у вигляді еквівалента вільної основи, можна регулювати, щоб уникнути небажаних явищ. Наприклад, в
15 одному варіанті здійснення фармацевтичне дозування, що включає 60 мг еквівалента вільної основи однієї або декількох форм 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі, що перевищує 60 мг.

В інших варіантах здійснення 60 мг еквівалента вільної основи однієї або декількох форм 1–
20 27 вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в фармацевтичному дозуванні між 80 мг до 160 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 70 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
25 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 80 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 90 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 100 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
30 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 110 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 120 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
35 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 130 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 140 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 150 мг.

В іншому варіанті здійснення 60 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
40 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 160 мг.

В інших варіантах здійснення 60 мг еквівалента вільної основи однієї або декількох форм 1–
27 вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в фармацевтичному дозуванні, еквівалентному 140 мг або 100 мг вільної основи.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичне дозування, що включає 40 мг еквівалента
45 вільної основи однієї або декількох форм 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі, що перевищує 40 мг.

В інших варіантах здійснення 40 мг еквівалента вільної основи однієї або декількох форм 1–
27 вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в фармацевтичному
50 дозуванні між від 60 мг до 160 мг.

В іншому варіанті здійснення 40 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 50 мг.

В іншому варіанті здійснення 40 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 60 мг.

В іншому варіанті здійснення 40 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
55 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 70 мг.

В іншому варіанті здійснення 40 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 80 мг.

В іншому варіанті здійснення 40 мг вільної основи, еквівалентної одній або декільком
60 Формам 1–27, вводять пацієнту, у якого було одне або кілька небажаних явищ, в дозі 90 мг.

лужної фосфатази, гіпокальціємії, нейтропенії, тромбоцитопенії, гіпофосфатемії, гіпербілірубінемії, перфорації, свіщі, крововиливу, тромбоемболічні ускладнення, раневі ускладнення, остеонекроз щелепи, протеїнурія, оборотний синдром задньої лейкоенцефалопатії (RPLS) і ембріофетальна токсичність.

5 У деяких варіантах здійснення несприятлива подія являє собою ступінь 1. У деяких варіантах здійснення несприятлива подія являє собою ступінь 2. У деяких варіантах здійснення несприятлива подія являє собою ступінь 3. У деяких варіантах здійснення несприятлива подія являє собою ступінь 4. У деяких варіантах здійснення несприятлива подія являє собою ступінь 5.

10 В одному варіанті здійснення лікування тимчасово призупинено для пацієнта, у якого була несприятлива подія 4 ступеня. В іншому варіанті здійснення, після усунення або поліпшення несприятливої події ступеня 4, дозу Сполуки 1 відновлюють з тією самою або зменшеною дозою. У деяких варіантах здійснення усунення або поліпшення несприятливої події 4 ступеня означає повернення до вихідного рівня. В інших варіантах здійснення вирішення або

15 поліпшення несприятливої події 4 ступеня означає вирішення несприятливої події 1 ступеня. В одному варіанті здійснення лікування тимчасово призупинено для пацієнта, у якого була несприятлива подія 3 ступеня. В іншому варіанті здійснення, після усунення або поліпшення несприятливої події ступеня 3, дозу Сполуки 1 відновлюють з тією самою або зменшеною дозою. У деяких варіантах здійснення усунення або поліпшення несприятливої події 3 ступеня

20 означає повернення до вихідного рівня. В інших варіантах здійснення вирішення або поліпшення несприятливої події 4 ступеня означає вирішення несприятливої події 1 ступеня. В одному варіанті здійснення лікування тимчасово призупинено для пацієнта, у якого була несприятлива подія 2 ступеня. В іншому варіанті здійснення, після усунення або поліпшення несприятливої події ступеня 2, дозу Сполуки 1 відновлюють з тією самою або зменшеною

25 дозою. У деяких варіантах здійснення усунення або поліпшення несприятливої події 2 ступеня означає повернення до вихідного рівня. В інших варіантах здійснення вирішення або поліпшення несприятливої події 2 ступеня означає вирішення несприятливої події 1 ступеня. В одному варіанті здійснення лікування тимчасово призупинено для пацієнта, у якого була несприятлива подія 1 ступеня. В іншому варіанті здійснення, після усунення або поліпшення несприятливої події ступеня 1, дозу Сполуки 1 відновлюють з тією самою або зменшеною

30 дозою. У деяких варіантах здійснення усунення або поліпшення несприятливої події 1 ступеня означає повернення до вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення доза додатково зменшується один або кілька разів після першого зниження в результаті одного або декількох небажаних явищ. В одному варіанті здійснення доза зменшується в перший раз. В іншому варіанті здійснення доза зменшується в перший і другий раз. В іншому варіанті здійснення доза зменшується в перший, другий і третій раз.

Загальні методи приготування для отримання кристалічних твердих Форм 1–27

40 Кристалічні тверді форми можуть бути отримані різними способами, включаючи, але не обмежуючись, наприклад, кристалізацією або перекристалізацією з придатної суміші розчинників; сублімації; зростання з розплаву; перетворення твердого стану з іншої фази; кристалізація з надкритичної рідини; і струменеве розпорошення. Методи кристалізації або перекристалізації кристалічних твердих форм суміші розчинників включають, але не обмежуються, наприклад, випаровуванням розчинника; зниження температури суміші

45 розчинників; затравку кристалів пересиченою сумішшю розчинників сполуки та/або її солі; затравка кристалів пересиченою сумішшю розчинників сполуки та/або її солі; ліофільна сушка суміші розчинників; і додавання антирозчинників (протирозчинників) до суміші розчинників. Методи кристалізації з високою пропускну здатністю можуть бути використані для отримання кристалічних твердих форм, включаючи поліморфи.

50 Кристали ліків, включаючи поліморфи, способи отримання і характеристики кристалів ліків, обговорюються в *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999). У методиці кристалізації, в якій використовується розчинник, розчинники зазвичай вибирають на основі одного або декількох факторів, включаючи, але не обмежуючись,

55 наприклад, розчинність сполуки; використовується метод кристалізації; і тиск парів розчинника. Можна використовувати комбінації розчинників. Наприклад, сполука може бути солюбілізована в першому розчиннику, щоб отримати розчин, до якого потім додають антирозчинник, щоб зменшити розчинність Сполуки 1 в розчині і прискорити утворення кристалів. Антирозчинник являє собою розчинник, в якому сполука має низьку розчинність.

60 В одному способі, який можна використовувати при отриманні кристалів, Сполуку 1 можна

суспендувати та/або перемішувати в відповідному розчиннику, щоб отримати суспензію, яку можна нагрівати для прискорення розчинення. Термін "суспензія", який використовується тут, означає насичений розчин сполуки, де такий розчин може містити додаткову кількість сполуки, для того, щоб отримати гетерогенну суміш сполуки та розчинника при даній температурі.

Затравні кристали можуть бути додані до будь-якої кристалізаційної суміші для прискорення кристалізації. Посів може бути використаний для контролю росту певного поліморфа та/або для контролю розподілу частинок твердого продукту за розміром. Відповідно, розрахунок необхідної кількості насіння залежить від розміру наявного посівного матеріалу і бажаного розміру частинок середнього продукту, як описано, наприклад, в "Programmed Cooling Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 3690377. Як правило, посівний матеріал невеликого розміру необхідний для ефективного контролю росту кристалів в партії. Посівний матеріал невеликого розміру може бути отриманий шляхом просіювання, подрібнення або мікронізації великих кристалів або шляхом мікронізації розчину. При подрібненні або мікронізуванні кристалів слід проявляти обережність, щоб уникнути зміни кристалічності з бажаної твердої форми (тобто переходу в аморфну або іншу поліморфну форму).

Охолоджена кристалізаційна суміш може бути відфільтрована під вакуумом, а виділений твердий продукт промитий відповідним розчинником, як-от, наприклад, розчинник для холодної перекристалізації. Після промивання продукт може бути висушений при продувці азотом з отриманням бажаної твердої форми. Продукт може бути проаналізований за допомогою відповідної спектроскопічної або аналітичної методики, включаючи, але не обмежуючись, наприклад, диференціальною скануючою калориметрією (DSC); рентгенівською порошковою дифрактометрією (XRPD) та термогравіметричним аналізом (TGA), щоб упевнитися, що тверда форма сполуки була сформована. Отримана тверда форма може бути отримана в кількості, що перевищує приблизно 70 вагових відсотків виділеного виходу, в розрахунку на масу сполуки, спочатку використаного в процедурі кристалізації, й переважно більш ніж приблизно 90 вагових відсотків виділеного виходу. Необов'язково, продукт може бути очищений, якщо його змішати або пропустити через сито.

Ознаки та переваги цього опису можуть бути більш зрозумілими фахівцям в даній області техніки після прочитання наступного детального опису. Слід мати на увазі, що певні ознаки винаходу, які з причин ясності описані вище й нижче в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути об'єднані для формування єдиного варіанту здійснення. І навпаки, різні ознаки цього опису, які з причин стислості описані в контексті одного варіанта здійснення, також можуть бути об'єднані, щоб сформувати їх підкомбінації. Опис додатково ілюструється такими прикладами, які не слід тлумачити як обмеження опису в обсязі або суті конкретними процедурами, описаними в них.

ПРИКЛАДИ

Методика експерименту:

Рентгенівська порошкова дифрактометрія (XRPD)

Аналізи XRPD проводилися з використанням дифрактометра Panalytical Xpert Pro, обладнаного мідною рентгенівською трубкою і системою виявлення Pixcel. Ізотермічні зразки аналізували в трансмісійному режимі та утримували між поліетиленовими плівками низької щільності. Використовувалася стандартна XRPD програма Алмас (діапазон 3-40° 2 θ , розмір кроку 0,013°, відлік часу 99 секунд, тривалість близько 22 хвилин). Графіки XRPD сортувалися та оброблялися з використанням програмного забезпечення HighScore Plus 2,2с.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

Аналізи DSC проводилися на диференціальному скануючому калориметрі Perkin Elmer Jade. Точно зважені зразки поміщали в гофровані алюмінієві чаші. Кожний зразок нагрівали в атмосфері азоту зі швидкістю 10 °C/хв до максимальної температури 300 °C. Металевий індій був використаний в якості стандарту калібрування. Температури повідомлялися на початку переходу з точністю до 0,01 градуса. Слід звернути увагу, що криві DSC в даному звіті можуть містити автоматичні інтеграції піків, які розраховують DH злиття. Якщо за однакових температур спостерігаються множинні теплові події, то такі DH значення схильні до суттєвої похибки.

Термогравіметричний диференційний термічний аналіз (TG/DTA)

Термогравіметричні аналізи проводилися на Mettler Toledo TG/DTA/DSC1 STARe. Стандартами калібрування були індій і олово. Зразки поміщали в алюмінієву чашу для зразків, поміщали в TG піч і точно зважували. Сигнал теплового потоку стабілізували протягом однієї хвилини при 30 °C, а потім нагрівали до 300 °C в потоці азоту зі швидкістю 10 °C/хв.

Динамічна сорбція парів (DVS)

Динамічну сорбцію пари (DVS) проводили з використанням балансу сорбції пари IGAsorp від

Hidden Analytical Instruments. Приблизно 30 мг зразка поміщали в ванну паро-сорбційних ваг з дротяного сита, завантажували в паро-сорбційні ваги IGAsorp, і витримували при 25 °C ± 0,1 °C. Зразок піддавали ступінчатому профілюванню від 0 до 90 % RH з кроком збільшення 10 %, з подальшою десорбцією від 80 % RH до 0 % RH з кроком збільшення 10 %. Критерій рівноваги було встановлено для завершення поступових кроків на 99,0 % протягом мінімум 60 хвилин і максимум 5 годин для кожного кроку. Зміна маси контролювалася протягом сорбційного циклу, що дозволило визначити гігроскопічну природу зразка. Інтервал збору даних був в секундах.

¹H Ядерна магнітно-резонансна спектроскопія (ЯМР)

Аналізи ЯМР проводилися на приладі Bruker 400 МГц або 500 МГц в d-DMSO або CDCl₃.

Апаратні параметри перераховані на відповідних спектральних графіках.

Мікроскопія в поляризованому світлі

Аналізи мікроскопії виконували на приладі Olympus BX51. Мікрофотографії Сполуки 1 були отримані при кратності збільшення лінзи об'єктива x10 з використанням поляризованого джерела світла.

ВЕРХ

Метод ВЕРХ, який використовується для визначення водної рівноважної розчинності представлений у Таблиці 32. Час витримки Сполуки 1 як правило становив 19,1±0,2 хв, і в процесі аналізу експериментальних зразків не було виявлено нових піків.

Таблиця 32

Метод ВЕРХ для аналізу рівноважної розчинності Сполуки 1.

Параметр	Умови		
Система ВЕРХ	Альянс Уотерс 2695		
Колонка	Phenomenex Gemini C18, 3 мкм, 4,6 × 150 мм		
Температура печі	25 °C		
Температура інжектора	25 °C		
Швидкість потоку	1,2 мл/хв		
Об'єм інжектора	5 мл		
Зразок розчинника	DMSO:MeOH:H ₂ O, 50:40:10, об/об/об		
Рухома фаза	Рухома фаза А H ₂ O:CH ₃ CN 95:5, об/об що містить 20 мкм NH ₄ OAc pH 8.0±0.3		
	Рухома фаза В: CH ₃ CN 100 %		
Градiєнт	Час (хвилини)	% А	% В
	0	95	5
	12	55	45
	22,5	45	55
	30	0	100
	31,5	0	100
	34,5	95	5
	42	95	5
Час виконання	42 хвилини		
Довжина хвилі детектора	240 нм		

FT-IR спектроскопія

FT-IR спектроскопію виконували на спектрометрі Thermo Nicolet Avatar 370 FT-IR, обладнаному Golden Gate ATR. Спектри обробляли з використанням програмного забезпечення GRAMS AI v8.0.

Матеріали і реагенти

Утворювачі кислот і співкристалів, використовувані в сольовому/співкристалічному фільтрі, включають мінеральні, сульфонові та карбонові кислоти. Ізетіонова кислота доставлялася у вигляді натрієвої солі, і безкислотна форма згодом виділялася за допомогою іонообмінної хроматографії.

Приклади експерименту

Синтез Сполуки 1 та її різних поліморфних форм розкритий в заявці на патент США No. 15/118,738, вміст якої включено в цей документ шляхом посилання.

Приклад 1. Отримання ізетіонової кислоти з відповідної натрієвої солі.

Ізетіонова кислота була отримана з її натрієвої солі за допомогою іонообмінної хроматографії. Натрієву сіль ізетіонової кислоти (105,5 мг) у воді (5 мл) додавали до промитої

смоли (2,5 г) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 днів. Суміш фільтрували і смолу промивали водою (близько 4 мл). Фільтрат додавали в 10 мл мірну колбу і заповнювали до мітки водою, отримуючи приблизно 0,07М розчинну ізетіонову кислоту.

5 Приклад 2. Методи скринінгу

Скринінгові експерименти проводились в масштабі близько 40 мг зі стехіометрією 1:1 і стехіометрією 0,5:1 (API:кислота). Було виконано ряд способів солеутворення, включаючи осадження, суспендування, сонікацію та випарювання.

Приклад 3. Приготування базових розчинів

10 Сполуку 1 (1,28 г) додавали в 50 мл мірну колбу, і до мітки додавали ТГФ/воду (80:20) до утворення 0,052М розчину. Щоб забезпечити повне розчинення, це було оброблено ультразвуком на водяній бані. Окремо Сполуку 1 (1,5 г) додавали в мірну колбу об'ємом 150 мл, і до мітки додавали ацетон до утворення 0,02М розчину.

15 Кислотні розчини готували як описано в Таблиці 33. Розчини сульфокислот були додані безпосередньо через занепокоєння з приводу реакції сульфонової кислоти з MeOH (Таблиця 34).

Таблиця 33

Отримання кислотних розчинів

Кислота	Моль. Мас.	Кількість кислоти (мг)	Розчинник	Молярність (М)	Об'єм (мл)
аскорбінова	176,12	176,70	MeOH	0,100	10
молочна (L)	90,08	266,5	MeOH	0,148	20
гліколева (гідроксиоцтова)	76,05	69,0	MeOH	0,091	10
лимонна (моногідрат)	192,13	382,4	MeOH	0,100	20
яблучна (L)	134,09	139,8	MeOH	0,104	10
бурштинова (бугандіюїдна)	118,09	266,3	MeOH	0,113	20
кетоглутарова	146,1	284,7	MeOH	0,097	20
малеїнова	116,08	232,8	MeOH	0,100	20
малонова	104,06	98,7	MeOH	0,095	10
AsOH	60,05	61,3	MeOH	0,102	10
піроглутамінова (L)	129,11	248,1	MeOH	0,096	20
оцтова кислота (N- ацетилгліцин)	117,1	245,7	MeOH	0,105	20
глюконова (D)	196,16	61,3	MeOH	0,031	10
глюкуронова (D)	194,14	377,7	MeOH	0,097	20
глутарова (пентандіова)	132,12	132,1	MeOH	0,100	10
α-кетоглутаринова (оксоглутаринова)	146,1	284,7	MeOH	0,097	20
щавелева	90,04	89,9	MeOH	0,100	10
піровиноградна (2- оксопропанова)	88,06	61,3	MeOH	0,070	10
еритритол	122,12	121,3	MeOH	0,099	10
лізин (L) моногідрат	146,19	298,7	MeOH	0,102	20
нікотинамід	122,12	61,3	MeOH	0,050	10
триметамін (TRIS)	121,14	126,7	MeOH	0,105	10
сечовина	60,06	63,4	MeOH	0,106	10
ксиліт	152,15	159,9	MeOH	0,105	10

Кількість сульфокислот, використовуваних в скринінгових експериментах

Кислота	Моль. Мас.	Кількість (мг, 1,05 екв.)
бензолсульфонова	158,18	12,62
етансульфонова	110,13	8,78
метансульфонова	96,11	7,67
моногідрат п-толуолсульфонової кислоти	190,22	15,17
етан-1,2-дисульфокислота (едисілова)	190,2	15,17
ізетіонна (2-гідроксиетансульфокислота)	126,13	10,06

Приклад 4. Експерименти з осадження в ТГФ/воді (80:20)

Кислотний розчин (1,05 екв.) додавали до кожної посудини для ВЕРХ і давали випаруватися насухо. У випадку з сульфоновими кислотами та рідкими співкомпонентами їх додавали безпосередньо до посудини. Сполуку 1 в ТГФ/воді (1,6 мл, 1 екв.) додавали до кожної посудини, і розчини перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Будь-які осаджені тверді речовини виділяли центрифугуванням, розчинник декантірували і тверді речовини були висушені фільтрувальним папером перед аналізом ВЕРХ. Зразки, які залишилися у вигляді розчинів, розкриті і випарені, а тверді речовини були проаналізовані за допомогою ВЕРХ.

Тверді речовини, які генерували неупорядковані графіки XRPD суспендували в ТГФ (50 °C), EtOH (60 °C), або суміші ТГФ/EtOH (50 °C) (див. Таблицю 35). Суспендування спочатку проводили при високій температурі (1 година), потім повільно охолоджували до температури навколишнього середовища і суспендували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин.

Приклад 5. Експерименти з осадження в ацетоні/ТГФ (97:3)

Кислота/співкомпонент (1,05 екв.), ТГФ (100 мкл) і Сполука 1 (1 екв.) в ацетоні (0,02М, 4 мл) додавали до кожної посудини для ВЕРХ, і суміші були перемішані й нагріті при 50 °C протягом приблизно 1 години. Їм давали охолонути і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16–18 годин. Якщо утворювався осад, тверді речовини були виділені за допомогою центрифугування, розчинник був декантований, і тверді речовини були висушені за допомогою фільтрувального паперу перед аналізом за допомогою ВЕРХ. Розчини, які утворювалися в реакціях, відкривали та випарювали до близько 1,5 мл. Тверді речовини були виділені, як зазначено вище (див. Таблицю 36). Будь-які зразки, які залишалися у вигляді розчинів, були відкриті й випаровані, а будь-які тверді речовини були проаналізовані за допомогою методу ВЕРХ.

Приклад 6. Експерименти з осадження в ацетоні/ТГФ (97:3)

Кислота/співкомпонент (1,05 екв.), ТГФ (100 мкл) і Сполука 1 (1 екв.) в ацетоні (0,02М, 4 мл) додавали до кожної посудини для ВЕРХ, і суміші були перемішані й нагріті при 50 °C протягом приблизно 1 години. Їм давали охолонути і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16–18 годин. Якщо утворювався осад, тверді речовини були виділені за допомогою центрифугування, розчинник був декантований, і тверді речовини були висушені за допомогою фільтрувального паперу перед аналізом за допомогою ВЕРХ. Розчини, які утворювалися в реакціях, відкривали та випарювали до близько 1,5 мл. Тверді речовини були виділені, як зазначено вище (див. Таблицю 36). Будь-які зразки, які залишалися у вигляді розчинів, були відкриті й випаровані, а будь-які тверді речовини були проаналізовані за допомогою методу ВЕРХ.

Приклад 7. Експерименти з суспензією з використанням 0,5 екв. кислоти

Кислота (0,5 екв.) була завантажена до посудини, і додано 100 мкл ТГФ. Суспензію Сполуки 1 додавали до ацетону (4 мл, 10 мг/мл), та суспензії перемішували. Посудини залишали відкритими, щоб дозволити розчиннику випаруватися приблизно до половини об'єму для збільшення виходу продукту. Суспензії перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 днів, потім їх центрифугували і розчинники були декантовані. Тверді речовини були висушені смужками фільтрувального паперу та проаналізовані за допомогою ВЕРХ.

Приклад 8. Експерименти проводилися з використанням рідких кислот

Сполуку 1 (близько 40 мг) завантажували до ВЕРХ посудини і додавали кислоту (1 моль екв.), ацетонітрил (100-200 мкл), і суспензії перемішували при температурі навколишнього

середовища протягом 16 годин. Були відібрані зразки суспензій, і тверді речовини аналізували за допомогою XRPD

Приклад 9. Обробка паст ультразвуком

Кислотний розчин (1 екв.) додавали до посудини та випаровували насухо. Сульфононі
кислоти, рідкі співкомпоненти та 4-гідроксибензойна кислота були додані безпосередньо до
посудини. Сполука 1 (близько 40 мг, 1 екв.) та 200 мкл розчинника (ацетонітрил або
ацетонітрил/H₂O (87:13)) були додані, і суміш обробляли ультразвуком з 30 % інтенсивністю з
використанням ультразвукового процесора Cole-Parmer 130 Вт (3×30 сек). Всі тверді речовини,
витягнуті з цих експериментів, були проаналізовані за допомогою XRPD.

Приклад 10. Експерименти зі стресом, викликаним підвищеною вологістю

Солі Сполуки 1 були точно зважені в окремих посудинах. Посудини були поміщені
незакритими в посудину, що містив насичений розчин хлориду натрію при 40 °C (75 % відносна
вологість). Солі зберігали протягом 5–7 днів до візуального огляду на предмет розпливання.
Посудини були повторно зважені для оцінки % додавання/втрати ваги, і тверді речовини були
проаналізовані за допомогою XRPD.

Приклад 11. Експерименти десольватації

Експерименти проводилися шляхом нагрівання матеріалу до температури трохи вище
температури десольватації на TG/DTA і витримування матеріалу при цій температурі протягом
15 хвилин до завершення десольватації. Зразки були проаналізовані за допомогою XRPD.

Приклад 12. При визначенні розчинності за допомогою ВЕРХ близько 5 мг кожної солі
додавали до посудини з дистильованою водою (1 мл). Вони були перемішані при температурі
навколишнього середовища (близько 25 °C) протягом 24 годин. Розчини виділяли
фільтруванням через 0,2 мкм PTFE фільтр і аналізували за допомогою ВЕРХ на концентрацію.
pH розчинів перевіряли за допомогою pH паперу.

Приклад 13. Отримання пірувату Сполуки 1 (Форма 14)

З затравкою:

Сполука 1 (1000 мг) і ацетон (80 мл) були додані в колбу та їх перемішували при 35 °C до
утворення біло-білої суспензії (майже вся Сполука 1 була розчинена). Розчин піровиноградної
кислоти (184 мг, 1,05 екв) в ТГФ (10 мл) було додано. Його промивали додатково за допомогою
5 мл ТГФ. Утворився прозорий розчин, який перемішували при температурі навколишнього
середовища. Його затравлювали матеріалом Форми 14 та залишали перемішуватися протягом
18 годин. Отриману в результаті суспензію випарювали до близько 40 мл і залишали
перемішуватися протягом додаткових 18 годин, щоб максимізувати вихід. Тверді речовини
збирали за допомогою фільтрації та сушили на агломераті протягом приблизно 30 хвилин,
отримуючи на виході продукт у вигляді білої твердої речовини (671 мг, 57 % вихід).

Без затравки:

Сполуку 1 (100 мг), ацетон/ТГФ (97:3, 2 мл), і піровиноградну кислоту (23,4 мкл)
перемішували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 96 годин.
Тверді речовини були зібрані за допомогою центрифужної фільтрації та проаналізовані
методом XRPD.

XRPD аналіз показав, що сіль була кристалічною (Фіг. 53A). Поляризована світлова
мікроскопія підтвердила кристалічність з деякою агрегацією або агломерацією.

Термограму DSC пірувату Сполуки 1 реєстрували при 10 °C/хвилину. Теплова подія з
піковою температурою при 183 °C скоріше за все пов'язана з розплавом солі (Фіг. 53B).
Матеріал, що виник, розкладався безпосередньо після розплаву. Термічний аналіз (TG/DTA)
(Фіг. 53C) показав невелику втрату ваги близько 1,7 % між 30 і 140 °C, ймовірно через
залишкову вологу/розчинник, що свідчить про те, що піруват Сполуки 1 є безводною формою.
Широка ендотерма спостерігалася при настанні 157 °C з відповідною втратою ваги близько
11,4 %, що відповідає близько 0,85 молей піровиноградної кислоти. Передбачається, що при
плавленні матеріалу піровиноградна кислота зникає, а матеріал розкладається.

Гігроскопічність та сорбційні властивості пірувату Сполуки 1 визначали з використанням
динамічної сорбції пари (DVS). Зразок висушували при RH 0 % до проведення циклу сорбції та
десорбції. Ізотерма (Фіг. 53D) показала, що загальне збільшення ваги, яке спостерігається між
RH 0 % і RH 80 %, становило 0,10 % мас./мас., що вказує на те, що зразок є не гігроскопічним
відповідно до Європейської фармакопейної класифікації і є менш гігроскопічним, ніж обидві
форми (S)-малата Сполуки 1 (близько 0,4 % мас./мас.). Між кривими сорбції та десорбції
значного гістерезису не спостерігалось. XRPD аналіз (Фіг. 53E) зразка після DVS показав, що
матеріал залишився без змін.

ІЧ-спектр з Фур'є-перетворенням, отриманий для матеріалу, показаний на Фіг. 53F, також
було показано, що він відповідає структурі матеріалу з усіма очікуваними присутніми

функціональними групами. ^1H ЯМР спектр пірвату Сполуки 1 відповідав структурі та підтвердив співвідношення піків API та піків кислоти, рівне 1:1 (Фіг. 53G).

1:1 сіль пірвату Сполуки 1 являла собою висококристалічний, негігроскопічний, безводний матеріал з температурою піку плавлення при 183 °C та розчинність в воді близько 0,133 мг/мл (рН близько 3). У порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1 сіль пірвату Сполуки 1 має більш низьку молекулярну масу (що може призвести до більш високого завантаження лікарського засобу в порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1), більш високу розчинність, більш низьке аспектове співвідношення, і на сьогоднішній день спостерігається тільки одна фізична форма. Покращені морфологія часток/аспектове співвідношення можуть призвести до покращення фільтрації та властивостей текучості в порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1. Пірват добре переноситься *in vivo*, оскільки є природним людським метаболітом.

Приклад 14. Отримання глутарату Сполуки 1 (Форма 20)

З затравкою:

Сполука 1 (1000 мг), ацетонітрил (10 мл) та глутарова кислота (275 мг, 1,05 екв) були додані до скляної посудини та нагріті до 50 °C. Суміш була затравлена глутаратом Сполуки 1 і перемішана протягом 30 хвилин при 50 °C. Суміш була дуже в'язкою, тому додатково додавали 3 мл ацетонітрилу, перемішували протягом 3 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища і перемішували додатково протягом 16–20 годин. Зразок був видалений з суміші, і тверді речовини виділяли центрифужною фільтрацією для перевірки завершення реакції. Зразки були проаналізовані за допомогою аналізу XRPD.

Залишок матеріалу виділяли за допомогою фільтрації та промивали ацетонітрилом (1 мл). Тверді речовини були висушені на повітрі в воронці фільтра. (Вихід: 1,145 г, 91 %)

Без затравки:

Сполука 1 (100 мг), ацетонітрил (1,5 мл) та глутарова кислота (27,62 мг) були завантажені в посудину та нагріті до 50 °C протягом 1 години. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 96 год. Весь час експеримент залишався у вигляді суспензії. Тверді речовини були зібрані за допомогою центрифужної фільтрації та проаналізовані XRPD.

XRPD аналіз (Фіг. 54A) показав, що сіль була дуже кристалічною. Оптична мікроскопія підтвердила кристалічність солей, показуючи подвійне променезаломлення частинок неправильної форми.

Термограма DSC, отримана для глутарата Сполуки 1, показана на Фіг. 54B. Термограма показала одну ендотерму при досягненні близько 176 °C, яка була приписана розплаву. Термічний аналіз за допомогою TG/DTA (Фіг. 54C) показав невелику втрату ваги близько 0,5 % між 30 і 160 °C, ймовірно через залишкову вологу/розчинник, що свідчить про те, що глутарат Сполуки 1 є безводною формою. Ендотерма спостерігалася при досягненні 175 °C, з відповідною втратою ваги 0,5 %.

Гігроскопічність та сорбційні властивості глутарату Сполуки 1 визначали з використанням динамічної сорбції пари (DVS). Зразок висушували при RH 0 % до проведення циклу сорбції та десорбції. Ізотерма (Фіг. 54D) показала, що загальне збільшення ваги, яке спостерігається між RH 0 % і RH 80 %, становило 0,08 % мас./мас., що вказує на те, що зразок є не гігроскопічним відповідно до Європейської фармакопейної класифікації і є менш гігроскопічним, ніж обидві форми (S)-малата Сполуки 1 (близько 0,4 % мас./мас.). Низький приріст ваги був відображений в злегка зашумлених даних. Між кривими сорбції та десорбції значного гістерезису не спостерігалось. XRPD аналіз (Фіг. 54E) зразка після DVS показав, що матеріал залишився без змін.

^{13}C -спектр з Фур'є-перетворенням, отриманий для матеріалу, показаний на Фіг. 54F, також було показано, що він відповідає структурі матеріалу з усіма очікуваними присутніми функціональними групами. ^1H ЯМР спектроскопія (Фіг. 54G) показала, що матеріал відповідає структурі (API:кислота, 1:1).

1:1 сіль глутарату Сполуки 1 являла собою висококристалічний, негігроскопічний, безводний матеріал з температурою піку плавлення при 178 °C та розчинність у воді близько 0,016 мг/мл (рН близько 3). У порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1, сіль глутарату Сполуки 1 має більш низьку гігроскопічність, більш низьке аспектове співвідношення, і на сьогоднішній день спостерігається тільки одна фізична форма. Покращені морфологія часток/аспектове співвідношення можуть призвести до покращення фільтрації та властивостей текучості в порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1. Глутарат добре переноситься *in vivo*, оскільки є природним людським метаболітом.

Приклад 15. Отримання моногідрату ізетіонату Сполуки 1 (Форма 27)

0,07 М ізетіонової кислоти розчину в воді (8,5 мл, 1,2 мол. екв.) було додано до скляної

посудини, і вода була випарена під потоком N_2 . Сполука 1 (250 мг) і 2,5 мл ацетону/ТГФ (97:3) були додані. Суміш нагрівали при 50 °С протягом 30 хвилин. Експеримент повільно охолоджували до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 96 год. Зразок був видалений з суміші, і тверді речовини виділяли центрифужною фільтрацією та аналізували за допомогою аналізу XRPD. XRPD аналіз підтвердив чистий матеріал Форми 27. Залишок матеріалу виділяли фільтрацією й промивали ацетоном/ТГФ (97:3) (близько 1 мл), і тверді речовини сушили на повітрі в фільтрувальній воронці протягом 30 хвилин (приблизний вихід 215 мг, 68 %).

XRPD аналіз (Фіг. 55A) показав, що сіль була кристалічною. Оптична мікроскопія підтвердила кристалічність солей, показуючи подвійне променезаломлення частинок голчастої форми, які легко агрегують.

Термограма DSC, отримана для ізетіоната Сполуки 1, показана на Фіг. 55B і показує дві ендометричні події, що складаються з першої теплової події з піковою температурою близько 80 °С і другої теплової події з піковою температурою близько 203 °С. TG/DTA слід (Фіг. 55C) також показує дві ендотерми, перша ендотерма виникає при досягненні близько 49 °С і має пов'язану втрату ваги 3 %, що відповідає 1 молярному еквіваленту води. Друга ендометрична подія при досягненні близько 199 °С пов'язана з плавленням матеріалу.

Гігроскопічність та сорбційні властивості моногідрату ізетіонату Сполуки 1 визначали з використанням динамічної сорбції пари (DVS). Зразок висушували при RH 0 % до проведення циклу сорбції та десорбції. Ізотерма (Фіг. 55D) показала плато вмісту води між 10 і 50 % RH при близько 3,0±0.1 % мас./мас. (1 мол. екв.). При RH вище 50 % спостерігалася збільшення гігроскопічності. Збільшення загальної ваги, що спостерігається між RH 20 % і RH 80 % складало близько 2,4 % мас./мас., що означає, що гідратована форма є гігроскопічною. Між кривими сорбції та десорбції значного гістерезису не спостерігалася. XRPD аналіз (ФІГ. 55E) зразка після DVS показав, що матеріал залишився без змін.

ІЧ-спектр з Фур'є-перетворенням, отриманий для матеріалу, показаний на ФІГ. 55F, також було показано, що він відповідає структурі матеріалу з усіма очікуваними присутніми функціональними групами. 1H ЯМР спектр ізетіонату Сполуки 1 відповідав структурі та підтвердив співвідношення піків API та піків кислоти, рівне 1:1 (Фіг. 55G).

1:1 моногідрату ізетіонат Сполуки 1 являло собою кристалічний матеріал з піковою температурою плавлення безводної форми при 203 °С. Розчинність у воді була 0,195 мг/мл (pH близько 2). У порівнянні з малатною сіллю Сполуки 1, сіль моногідрату ізетіоната Сполуки 1 має набагато більш високу розчинність.

Приклад 16. (Експеримент з формою кристалізації) Температурна циклічність в ацетоні/воді (97:3, об/об)

Сіль Сполуки 1 (близько 30 мг) була зважена в ВЕРХ посудині, і додано 1 мл ацетону/води (97:3, об/об). Суспензію перемішували при 400 обертах за хвилину і піддавали 15 циклам наступного: 1) нагрівання від 23 °С до 53 °С при 0,5 °С/хв, і 2) охолодження від 53 °С до 23 °С при 0,2 °С/хвилину. Зразки були центрифуговані, розчинники були декантовані, і тверді речовини були висушені смужками фільтрувального паперу перед аналізом XRPD та оптичною мікроскопією.

Приклад 17. (Експеримент з формою кристалізації) Дифузія парів

Ацетон/ТГФ (50:50) були додані в 100 мкл аліквотах до солі Сполуки 1 поки майже не було досягнуто розчинення. Суспензія була відфільтрована через 0,2 мкм фільтр у ВЕРХ посудину, і її помістили до скляної посудини, що містить гептан. У випадку глутарата сполуки 1, затравки солі глутарата були додані в розчин. Розчини залишали стояти при температурі навколишнього середовища до тих пір, поки не спостерігалася достатня кількість твердих речовин (3–6 днів). Зразки були центрифуговані, розчинники були декантовані, і тверді речовини були висушені смужками фільтрувального паперу перед аналізом XRPD та оптичною мікроскопією. Сіль Сполуки 1 (близько 20 мг) була додана до ВЕРХ посудини, і тверду речовину розчиняли в 200 мкл ТГФ/ H_2O (80:20). Посудину поміщали без кришки до скляної посудини, що містила ацетон. Тверді речовини збирали шляхом декантування розчинника і сушінням твердих речовин смужками фільтрувального паперу. XRPD аналіз та оптична мікроскопія проводилися на твердих речовинах.

Приклад 18. (Експеримент з формою кристалізації) Повільне випаровування з ацетону/ТГФ

Солі Сполуки 1 (близько 20 мг) розчиняли в 1 мл ацетону/ТГФ (50:50). Посудину покривали перфорованою алюмінієвою фольгою і залишали випаровуватися при температурі навколишнього середовища. Зразки були проаналізовані за допомогою XRPD і оптичної мікроскопії.

Приклад 19. (Експеримент з формою кристалізації) Суспензія в хлороформі

Піруват або глутарат Сполуки 1 (близько 20 мг) суспендували в CDCl_3 (200–500 мкл) при 50 °С протягом 24 годин. Для ізетіонату тверді речовини не були присутні, а розчин охолоджували до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 6 днів. Тверді речовини збирали за допомогою центрифугування і декантування розчинника, і тверді речовини були висушені смужками фільтрувального паперу. XRPD аналіз та оптична мікроскопія проводилися на твердих речовинах.

Приклад 20. (Експеримент з формою кристалізації) Суспензія в EtOH

Піруват або ізетіонат Сполуки 1 (близько 20 мг) суспендували в EtOH (500 мкл) при 50 °С протягом 24 годин, а тверді речовини були зібрані центрифугуванням і декантацією розчинника. Тверді речовини були висушені смужками фільтрувального паперу. XRPD аналіз та оптична мікроскопія проводилися на твердих речовинах. Глутарат Сполуки 1 (близько 20 мг) і EtOH (1 мл) були додані до посудини. Було отримано дисрозчин. Посудина була покрита перфорованою алюмінієвою фольгою і розчинник випарений. XRPD аналіз та оптична мікроскопія проводилися на твердих речовинах.

Приклад 21. Скринінг солі/співкристала

Частина А: Методики скринінгу на основі розчинника

Експерименти на основі розчинника проводилися в приблизно 40 мг скляних посудинах. Використовувані методи детально описані в даному описі. Випаровування, осадження, обробка ультразвуком і суспендування (при температурі навколишнього середовища та підвищених температурах) є хорошими методами для утворення солі і були використані в цьому скрині.

Частина В: Експерименти з суспензією/осадженням

Експерименти з осадження проводилися шляхом змішування API та кислоти в ТГФ/ H_2O (80:20) або ТГФ/ацетону (97:3) і виділення будь-яких осаджених твердих речовин. Будь-які зразки, які залишалися у вигляді розчинів, були випаровані, а будь-які тверді речовини були проаналізовані за допомогою ВЕРХ. Тверді речовини, які демонстрували нові XRPD патерни, додатково аналізували за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії і TG/DTA аналізу для підтвердження стехіометрії та вмісту розчинника.

Таблиця 35 показує результати від експериментів з суспензією/осадженням, проведених в ТГФ/ H_2O (80:20).

П'ять експериментів з ТГФ/ H_2O (80:20) дали осади з унікальними кристалічними XRPD графіками (Форми 1 – 5). Експерименти, які залишилися, були випарені, а будь-які тверді речовини були проаналізовані за допомогою ВЕРХ. У спробі отримати більше кристалічного матеріалу тверді речовини повторно суспендували в ТГФ, ТГФ/EtOH або EtOH, як описано тут, з отриманням Форм 15 і 16.

Таблиця 35

Результати експериментів з осадження в ТГФ/Н₂О (80:20)

Кислота/співкомпонент	Ppt сформований	Випар.	XRPD (Тверді речовини, що утворилися)	Суспензія	XRPD Після суспензії
аскорбіновий	ні	так	Невпорядкована Форма I	-	-
бензолсульфонова	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	Форма 15
лимонний	так	ні	Форма 1	-	-
етансульфонова	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	розчин
гліколевий	ні	так	Невпорядкована Форма I	-	-
молочний (L)	ні	так	Форма I	-	-
малоновий	так	так	Форма 2	-	-
метансульфонова	ні	так	дуже невпорядкований	ТГФ за 50 °С	Форма 16
п-толуолсульфоновий	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	невпорядкований
піроглютаміновий (L)	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	розчин
бурштиновий	ні	так	невпорядкований		розчин
сірчаний	так	ні	Форма 5	-	-
4-гідроксибензойний	так	ні	Форма I + аморфна	-	-
н-ацетилгліцин	ні	так	невпорядкована Форма II	-	-
етан 1,2-дисульфоновий	так	ні	Форма 4	-	-
глюконовий (D)	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	Форма 26
глюкуроновий (D)	ні	так	невпорядкований	EtOH/ТГФ за 50 °С	розчин
глутаровий	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	Форма III
ізетиновий	ні	так	Форма I	-	-
2-кетоглутаровий	ні	так	невпорядкований	EtOH/ТГФ за 50 °С	розчин
щавелевий	так	ні	Форма 3	-	-
піровиноградний	ні	так	невпорядкований	ТГФ за 50 °С	розчин
еритритол	ні	так	Форма I + еритрит	-	-
лізин (L)	ні	так	Форма I та Форма II	-	-
нікотинамід	ні	так	Форма I	-	-
триметамін	ні	так	Форма I, II та триметамін	EtOH за 60 °С	розчин
сечовина	ні	так	Форма I	-	-
ксиліт	ні	так	Форма I + додаткові піки	EtOH за 60 °С	Форма III

У Таблиці 36 наведені результати експериментів з осадженням/суспензією, які проводилися в ТГФ/ацетоні (97:3). Тверді речовини вилучали за допомогою центрифугування, декантування розчинників і сушили за допомогою фільтрувального паперу перед аналізом за допомогою XRPD. Експерименти, які не містили твердої речовини, після 16 годин були випарені, і тверді речовини були проаналізовані за допомогою XRPD. Форми 1, 6–14 і 27 були ізольовані з цих експериментів.

Таблиця 36:

результати експериментів з осадження в ТГФ/ацетоні (97:3)

Кислота/співкомпонент	Нагрітий до 50 °C	Розчинений	Тверді речовини 16 годин?	Випар.	XRPD	Тип реакції
аскорбіновий	так	так	ні	так	-	випар.
бензолсульфонова	так	ні	Так	-	Форма 6	суспензія
лимонний	ні	так	ні	так	Форма 1	випар.
етансульфонова	так	ні	Так	-	Форма 8	суспензія
гліколевий	так	так	ні	так	Форма III	випар.
молочний (L) (1M)	так	так	ні	так	Форма III	випар.
малоновий	так	ні	Так	-	Форма 8	суспензія
метансульфонова	так	ні	Так	-	Форма 9	суспензія
п-толуолсульфоновий	так	ні	Так	-	Форма 10	суспензія
піроглутаміновий (L)	так	так	ні	так	невпорядкована Форма III	випар.
бурштиновий	так	так	ні	так	невпорядкований Форма III	випар.
сірчаний (1M)	так	ні	Так	-	Форма 11	суспензія
4-гідроксибензойний	ні	ні	Так	-	Форма III	суспензія
н-ацетилгліцин	так	так	слабкий ppt	-	Форма III+N-ацетилгліцин	pptn.
етан 1,2-дисульфоновий	так	ні	Так	-	Форма 12	суспензія
глюконовий (D)	так	майже	слабкий ppt	-	Невпорядкована Форма III	суспензія
глюкуроновий (D)	так	майже	Так	-	Форма III + глюкуроновий	суспензія
глутаровий	так	так	ні	так	Форма III	випар.
ізетиновий	так	ні	Так	-	Форма 27	суспензія
2-кетоглутаровий	ні	так	ні	так	невпорядкований	випар.
щавелевий	так	ні	Так	-	Форма 13	суспензія
піровиноградний	так	так	ні	так	Форма 14	випар.
еритритол	так	так	слабкий ppt	-	Форма III + еритрит	pptn.
лізин (L)	так	майже	Так	-	Форма III + невпорядкований	суспензія
нікотинамід	так	так	ні	так	Форма III	випар.
триметамін	так	так	слабкий ppt	-	Форма III	pptn.
сечовина	так	так	ні	так	Форма III	випар.
ксиліт	так	так	слабкий ppt	-	Форма III	pptn.

Частина C: Солеутворення з використанням 0,5 молярних еквівалентів співкомпонента

- 5 Солеутворення проводилися, як детально зазначено тут, з використанням 2:1 еквівалентів API: кислоти/співкомпонента. Форми 11 і 12 були ізольовані з цих експериментів. ¹H ЯМР спектроскопія Форм 11 та 12 підтвердила співвідношення 2:1 API до кислоти.

Таблиця 37

Результати скринінгу від 2:1 (API:кислота) експериментів стехіометрії в ТГФ/ацетоні (97:3)

Кислота	Результати дослідження	XRPD
лимонна	суспензія на всіх етапах	Форма III + Тип 1
сірчана (0,5M)	розчиняється та осаджується	Форма 11
етан 1,2-дисульфоновий	суспензія на всіх етапах	Форма 12
2-кетоглутаровий	суспензія на всіх етапах	Форма III + додаткові піки
щавелева	суспензія на всіх етапах	Форма III + Форма 13
піровиноградна	суспензія на всіх етапах	Форма III + додаткові піки

Частина D: Солеутворення з рідкою кислотою та Сполукою 1

- 5 Реакції Сполуки 1 в рідкій кислоті за відсутності розчинника не давали жодних солей. Таким чином, був доданий ацетонітрил, і суміші суспендували додатково протягом 16 годин. Форми 5, 25 і 26 (сульфат, мезилат і глюконат) були ізольовані з цих реакцій.

Таблиця 38

Результати скринінгу від солеутворення з рідкими кислотами

Кислота	Розчинник	Результат	XRPD
етансульфонова	відсутня	тверда речовина	Форма III
молочна (L) (1M)	відсутня	тверда речовина	Форма III + аморфна
метансульфонова	відсутня	тверда речовина	Форма III + Тип 9
сірчана (0,5M)	відсутня	тверда речовина	аморфний + безладний
глюконова (D)	відсутня	тверда речовина	Форма III
піровиноградна	відсутня	тверда речовина	Форма III + аморфна
етансульфонова	ацетонітрил	тверда речовина	Тип 18
молочна (L) (1M)	ацетонітрил	тверда речовина	Форма I (PS)
метансульфонова	ацетонітрил	тверда речовина	Форма 25
сірчана (0,5M)	ацетонітрил	тверда речовина	Форма 5
глюконовий (D)	ацетонітрил	тверда речовина	Форма 26
піровиноградна	ацетонітрил	тверда речовина	Форма 14 (PS) + додаткові піки

- 10 Частина E: Сонікація Таблиця 39 показує результати солеутворення при обробці ультразвуком. Форми 6, 9, 10, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22 і 26 були виділені з цих експериментів.

Скринінг результатів експериментів з обробки ультразвуком

Кислота	Розчинник	XRPD
аскорбінова	CH ₃ CN	Форма III + аскорбінова кислота
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III + аморфна
бензолсульфонова	CH ₃ CN	Форма 6
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 6 + додаткові піки
лимонна	CH ₃ CN	Невпорядкована форма III + Форма 1 (невелика кількість)
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 1 неупорядкована
етансульфонова	CH ₃ CN	Форма 18
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	сильно безладний
гліколевий	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
молочна (L) (1M)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
малонова	CH ₃ CN	Форма III (PS) + нові піки
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III (слабка)
метансульфонова	CH ₃ CN	Форма 9
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	слабка
п-толуолсульфоновий	CH ₃ CN	Форма 10
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 22
піроглютаміновий (L)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III (слабка)
бурштинова	CH ₃ CN	Форма 17
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
сірчана (0,5M)	CH ₃ CN	Форма 21
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	невпорядкований
4-гідроксибензойний	CH ₃ CN	Форма III + додаткові піки
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III + додаткові піки
н-ацетилгліцин	CH ₃ CN	Форма III+N-ацетилгліцин
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
етан 1,2-дисульфоновий	CH ₃ CN	Форма 12
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 12
глюконовий (D)	CH ₃ CN	Форма 26
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	аморфний
глюкуронова (D)	CH ₃ CN	Форма III + глюконова
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	невпорядкований
глутаровий	CH ₃ CN	Форма 20 + Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 20 + Форма III
ізетиновий	CH ₃ CN	Форма 19
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	невпорядкований
2-кетоглутаровий	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
щавелева	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
піровиноградна	CH ₃ CN	Форма 14
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	невпорядкований
еритритол	CH ₃ CN	Форма III + еритрит
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
лізин (L)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III

нікотинамід	CH ₃ CN	Форма III + нікотинамід
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III + нікотинамід
триметамін	CH ₃ CN	Форма III + триметамін
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
сечовина	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
ксиліт	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III

Приклад 22. Експерименти зі стресом, викликаним підвищеною вологістю

5 Солі Сполуки 1 були піддані стресу при 40 °C/відносній вологості 75 % протягом приблизно 7 днів і проаналізовані за допомогою XRPD для визначення фізичної стабільності при підвищеній відносній вологості. Зміна ваги також було записано (див. Таблицю 40). Форми 1, 2, 6, 9–14, 16, 19, 21, 22, 24 і 27 показали невеликі зміни ваги та відсутність зміни форми за допомогою XRPD аналізу, що вказує на те, що ці солі відносно стійкі до високої відносної вологості. Форми 5, 7, 15, 17, 18, 25 і 26 показали великі зміни ваги та/або зміни фізичної форми після впливу вологості. Оксалат Сполуки 1 (Форма 3) мав втрату ваги 43,17 %, але без зміни форми за допомогою XRPD аналізу, припускаючи, що сіль містила велику кількість поверхневого розчинника та/або води.

Таблиця 40: результати експериментів з визначення вологості

15

Таблиця 40

результати експериментів з визначення вологості

Форма	Кислота	% зміни ваги	XRPD
1	лимонна	-0,94	Форма 1
2	малонова	+1,02	Форма 2
3	щавелева	-43,17	Форма 3
5	сірчана (0,5M)	-51,79	невпорядкований
6	бензолсульфонова	-1,37	Форма 6
7	етансульфонова	-0,90	Форма 4
9	метансульфонова	-0,82	Форма 9
10	п-толуолсульфонова	-0,09	Форма 10
11	сірчана (0,5M)	-1,54	Форма 11
12	етан 1,2-дисульфоновий	+0,74	Форма 12
13	щавелева	-0,41	Форма 13 + ПС
14	піровиноградна	-0,98	Форма 14
15	бензолсульфонова	-22,01	сильно безладний
16	метансульфонова	+0,85	Форма 16
17	бурштинова	-46,46	Форма 23
18	етансульфонова	+10,35	сильно безладний
19	ізетинова	+2,02	Форма 19
20	глутарова	+0,06	Форма 20 + Форма III
21	сірчана (0,5M)	+0,02	Форма 21
22	п-толуолсульфонова	-0,25	Форма 22
24	малонова	+0,22	Форма 24
25	метансульфонова	+6,71	сильно безладний
26	глюконова (D)	+2,52	сильно безладний
27	ізетинова	-1,70	Форма 27

Приклад 23. Дослідження кристалічної форми обраних солей Сполуки 1

20 Дослідження всередині кристалічної форми проводилися в кожній з обраних солей з використанням багатьох експериментів, включаючи температурну циклічність, дифузію пари, повільне випаровування і експерименти з суспензією.

Частина А: Експерименти з кристалічною формою на піруваті Сполуки 1 (Форма 14)

Піруват Сполуки 1 (Форма 14) утворюється в результаті осадження Сполуки 1 та піровиноградної кислоти в ТГФ/ацетоні, що складається з дрібних частинок неправильної форми. Спроби збільшити розмір частинок були зроблені за допомогою температурної циклічності, дифузії пари, суспендування та повільного випаровування. Тверді речовини були проаналізовані за допомогою XRPD аналізу після відновлення. Суспендування в етанолі давало Сполуку 1 (Форма III), а дифузія пари в ацетоні/ТГФ з гептаном давала вихід твердих речовин зі слабкою/аморфною дифрактограмою XRPD. Температурна циклічність в ацетоні/воді збільшила розмір частинок. Дифузія парою з використанням ТГФ/води (80:20) в якості розчинника і ацетон в якості антирозчинника давала вихід дуже великих кристалів. Суспендування в хлороформі та випаровування з ацетону/ТГФ не викликали суттєвих змін в кристалічній формі.

Частина В: Експерименти з кристалічною формою на глутараті Сполуки 1 (Форма 20)

Глутарат Сполуки 1 (Форма 20) утворюється з суспензії Сполуки 1 та глутарової кислоти в ацетонітрилі, що складається з дрібних частинок неправильної форми. Спроби збільшити розмір частинок були зроблені за допомогою температурної циклічності, дифузії пари, суспендування та повільного випаровування. Тверді речовини залишалися в Формі 20, за винятком твердих речовин, виділених з суспендування в етанолі, що давало вихід матеріалу Форми III. Температурна циклічність в ацетоні/воді (97:3 % об/об) значно збільшила розмір частинок, і спостерігалися великі блокоподібні частинки (30–50 мкм). При дифузії парів з використанням ацетону/ТГФ (50:50) в якості розчинника і гептана в якості антирозчинника утворюються більші частинки еліптичної форми, які можуть поліпшити фільтрованість. Суспендування в хлороформі, повільне випаровування з ацетону/ТГФ і дифузія пари з використанням ТГФ/Н₂О (80:20) в якості розчинника і ацетону в якості антирозчинника не показали значної зміни в кристалічній формі.

Частина С: Експерименти з кристалічною формою на моногідраті ізетіоната Сполуки 1 (Форма 27)

Ізетіонат Сполуки 1 (Форма 27) виділений з суспензії сполуки 1 та ізетіонової кислоти в ацетоні/ТГФ, що складається з голкоподібних частинок. Спроби збільшити розмір частинок були зроблені за допомогою температурної циклічності, дифузії пари, суспендування та повільного випаровування. Тверді речовини були проаналізовані за допомогою XRPD аналізу після відновлення. Матеріал Форми 27 був вилучений тільки з двох експериментів: температурна циклічність в ацетоні/воді та дифузія пари в ТГФ/воді з ацетоном. Температурна циклічність злегка збільшила розмір голок і також дала кілька великих блокоподібних частинок. Дифузія пари з ТГФ/водного (80:20) розчинника з використанням ацетону в якості антирозчинника призводить до утворення більш довгих голкоподібних частинок, що може викликати труднощі при фільтрації. Новий графік спостерігався при суспендуванні в EtOH, і ¹H ЯМР показує, що це сольват етанолу солі. При дифузії парів з використанням ацетону/ТГФ (50:50) в якості розчинника і гептана в якості антирозчинника утворюються тверді частинки з новим XRPD патерном. ¹H ЯМР спектроскопія показала, що матеріал буде зв'язаний з вільною основою. Повільне випаровування з ацетону/ТГФ (50:50) давало тверді речовини Форми III.

ІНШІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Вищевикладений опис був розкритий більш детально за допомогою ілюстрації та прикладу з метою ясності й розуміння. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні та переважні варіанти здійснення й методики. Однак слід розуміти, що може бути зроблено багато змін і модифікацій, залишаючись в межах суті та обсягу винаходу. Для фахівця в даній області техніки буде очевидним, що зміни і модифікації можуть бути здійснені в рамках обсягу прикладеної формули винаходу. Отже, слід розуміти, що наведений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження. Отже, обсяг винаходу має бути визначений не з посиланням на вищенаведений опис, а має бути визначений з посиланням на наступну прикладену формулу винаходу разом з повним обсягом еквівалентів, на які має право така формула винаходу.

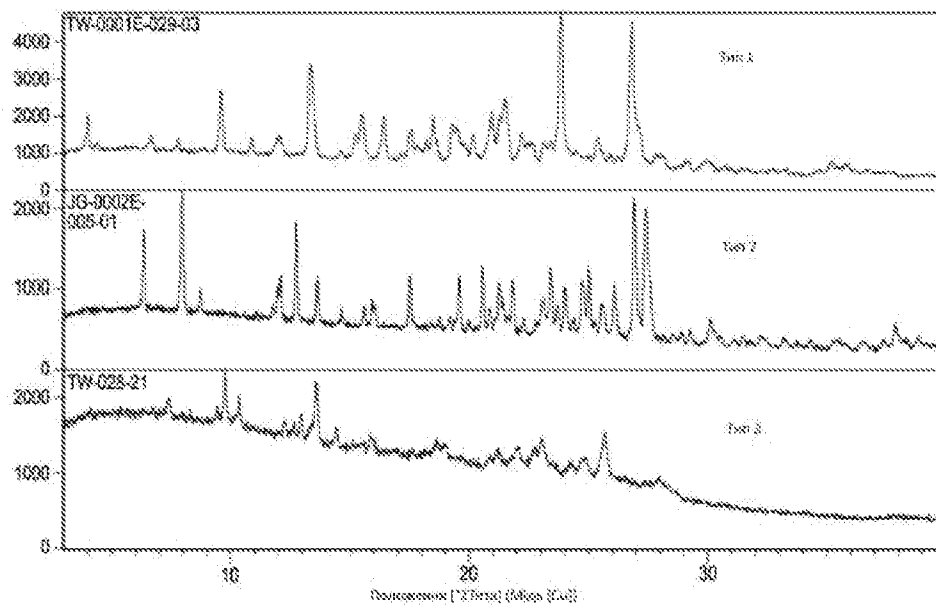
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна тверда речовина N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (Сполука 1) • піруват, яка характеризується Формою 14, в якій кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 і піруват в молярному співвідношенні 1:1, і характеризується піками при 8,81, 11,58, 17,67, 18,00, 23,84 і 26,35 градусах за шкалою 2-тета в спектрі рентгенівської порошкової дифрактометрії.

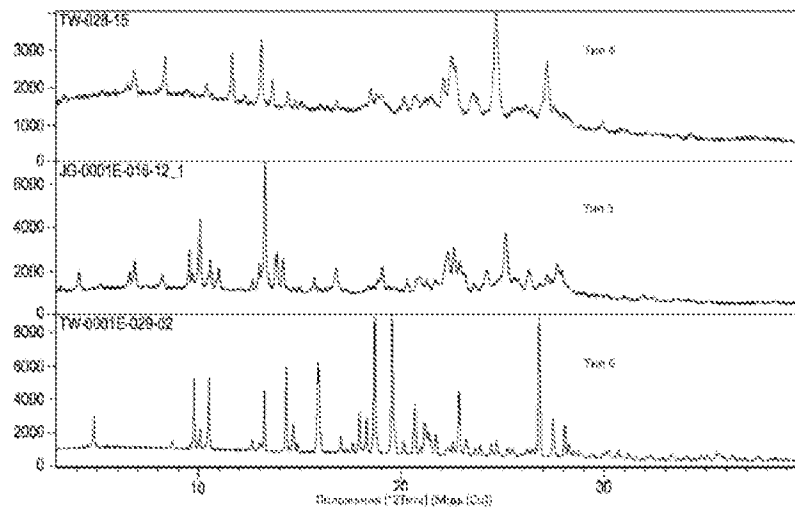
2. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • піруват, яка характеризується Формою 14, за п. 1, в якій Форма 14 характеризується XRPD графіком відповідно до Фіг. 5.

3. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • піруват, яка характеризується Формою 14, за п. 1 або 2, в якій Форма 14 відрізняється тепловою подією з піковою температурою близько 183 °C на термограмі диференціальної скануючої калориметрії (DSC), зареєстрованій при 10 °C/хв.
4. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • піруват, яка характеризується Формою 14, за п. 1
5 або 2, в якій Форма 14 характеризується широкою ендотермою при початковій температурі близько 157 °C з відповідною втратою ваги близько 11,4 %, якщо вимірювати за допомогою термогравіметричного диференціального термічного аналізу (TG/DTA).
5. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • піруват, яка характеризується Формою 14, за п. 1 або 2, в якій Форма 14 характеризується загальним приростом маси між відносною вологістю 0 % і відносною вологістю 80 % близько 0,10 % мас./мас., якщо вимірювати динамічною сорбцією пари (DVS).
6. Кристалічна тверда речовина N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (Сполука 1) • глутарат, яка характеризується Формою 20, в якій кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 і глутарат в молярному співвідношенні 1:1, і піками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27, 23,11, 25,81, 25,87 і 26,00 градусах на шкалі 2-тета на спектрі рентгенівської порошкової дифрактометрії.
7. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • глутарат, яка характеризується Формою 20, за п. 6, в якій Форма 20 характеризується XRPD графіком відповідно до Фіг. 7.
8. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • глутарат, яка характеризується Формою 20, за п. 6,
20 в якій Форма 20 характеризується термальною подією з піковою температурою близько 176 °C на термограмі диференціальної скануючої калориметрії (DSC), зареєстрованій при 10 °C/хв.
9. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • глутарат, яка характеризується Формою 20, за п. 6, в якій Форма 20 характеризується ендотермом при початковій температурі близько 175 °C, з відповідною втратою ваги близько 0,5 % як виміряно за допомогою термогравіметричного диференціального термічного аналізу (TG/DTA).
- 25 10. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • глутарат, яка характеризується Формою 20, за п. 6, в якій Форма 20 характеризується загальним приростом маси між відносною вологістю 0 % і відносною вологістю 80 % близько 0,08 % мас./мас., якщо вимірювати за допомогою динамічної сорбції пари (DVS).
- 30 11. Кристалічна тверда речовина N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (Сполука 1) • ізетіонату моногідрат, яка характеризується Формою 27, в якій кристалічна тверда речовина містить Сполуку 1 і ізетіонат в молярному співвідношенні 1:1, і характеризується піками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33 і 26,09 градусах на шкалі 2-тета в спектрі рентгенівської порошкової дифрактометрії.
- 35 12. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • глутарат, яка характеризується Формою 27, за п. 11, в якій Форма 27 характеризується XRPD графіком відповідно до Фіг. 9.
13. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • ізетіонату моногідрат, яка характеризується Формою 27, за п. 11, в якій Форма 27 характеризується першою термальною подією з піковою температурою близько 80 °C і другою термальною подією з піковою температурою близько 203 °C на термограмі диференціальної скануючої калориметрії (DSC), зареєстрованій при 10 °C/хв.
- 40 14. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • ізетіонату моногідрат, яка характеризується Формою 27, за п. 11, в якій Форма 27 характеризується першою ендотермою при початковій температурі близько 49 °C, з відповідною втратою ваги близько 3 %, і другою ендотермою при початковій температурі близько 196 °C, без відповідної втрати ваги, якщо вимірювати за допомогою термогравіметричного диференціального термічного аналізу (TG/DTA).
- 45 15. Кристалічна тверда речовина Сполука 1 • ізетіонату моногідрат, яка характеризується Формою 27, за п. 11, в якій Форма 27 характеризується загальним приростом маси між відносною вологістю 20 % і відносною вологістю 80 % близько 2,4 % мас./мас., якщо вимірювати динамічною сорбцією пари (DVS).
- 50 16. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість по суті чистої кристалічної твердої форми солі Сполуки 1, як вказано в будь-якому з пп. 1-15, і фармацевтично прийнятний носій, де "по суті чистий" означає, що вказана тверда форма солі Сполуки 1 містить щонайменше близько 90 вагових відсотків з розрахунку на вагу такої твердої форми.
- 55 17. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість суміші кристалічних твердих форм солі Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-15 і фармацевтично прийнятний носій.
18. Спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості кристалічної твердої форми солі Сполуки 1 за будь-яким з пп. 1-15.
19. Спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 16-17.
- 60

20. Спосіб за будь-яким з пп. 18-19, в якому рак вибраний з раку щитовидної залози, раку шлунка, шлункової карциноми, раку нирки, раку печінки, карциноми яєчника, карциноми шийки матки, раку сечового міхура, раку товстої кишки, раку тонкого кишечника, раку головного мозку, раку легень, раку кісток, раку передміхурової залози, карциноми підшлункової залози, раку шкіри, раку кісток, лімфоми, солідних пухлин, хвороби Ходжкіна або неходжкінської лімфоми.
21. Спосіб за п. 20, в якому рак щитовидної залози являє собою медулярний рак щитовидної залози.
22. Спосіб за п. 20, в якому рак нирки являє собою нирковоклітинну карциному.
23. Спосіб за п. 20, в якому рак печінки являє собою гепатоклітинну карциному.
24. Спосіб за п. 20, в якому рак мозку являє собою астроцитарну пухлину.
25. Спосіб за п. 24, в якому астроцитарна пухлина вибрана з гліобластоми, гігантоклітинної гліобластоми і гліосаркоми.
26. Спосіб за п. 25, в якому гліобластома містить олігодендрогліальні компоненти.
27. Спосіб за п. 20, в якому рак легень являє собою недрібноклітинний рак легень.
28. Спосіб за п. 20, в якому рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.



Фіг. 1



Фіг. 2

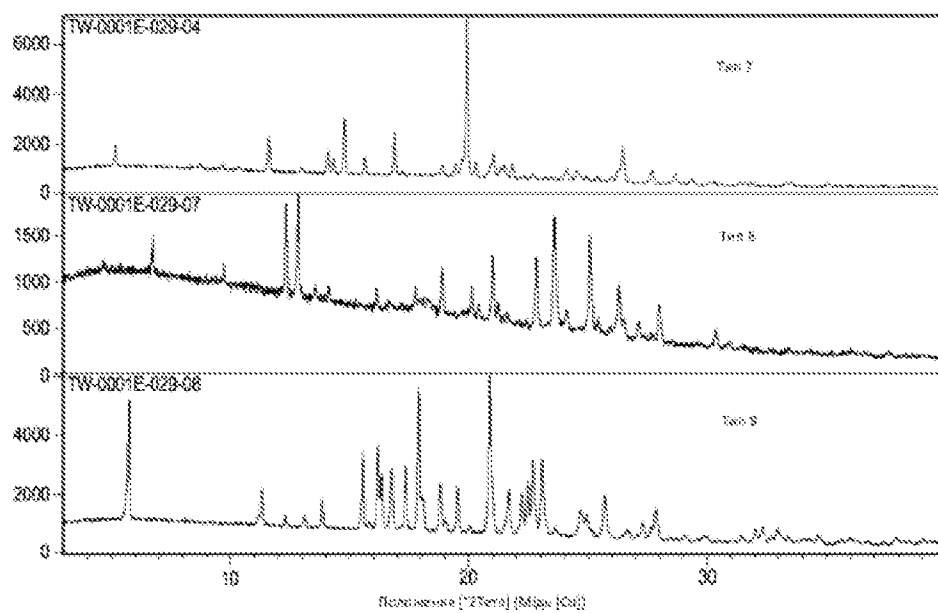


Fig. 3

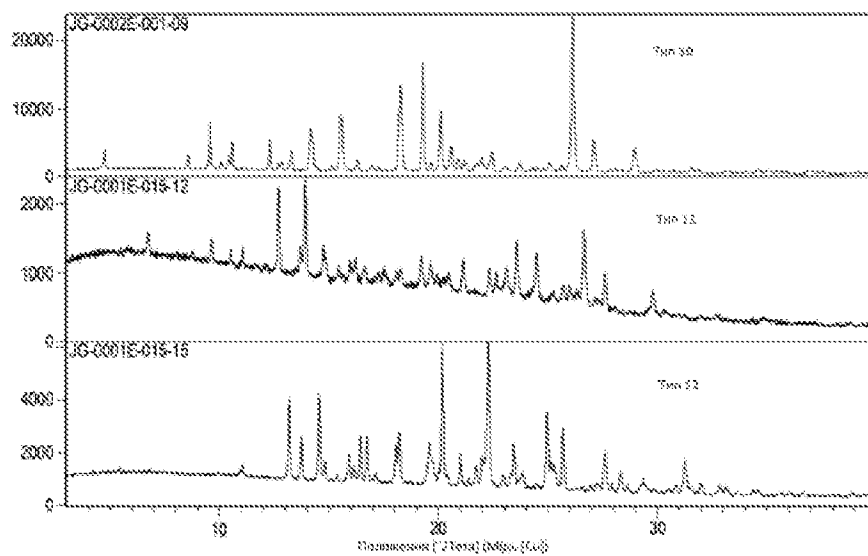
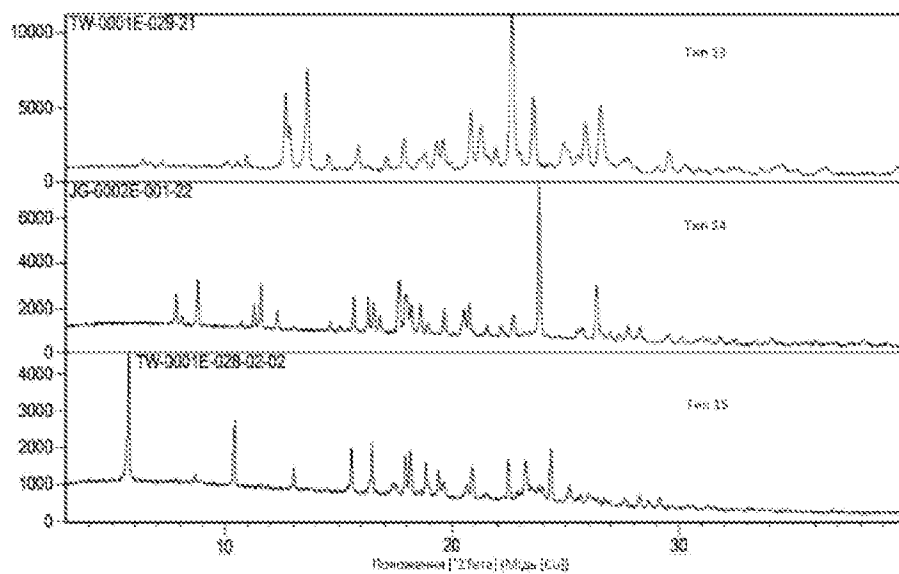
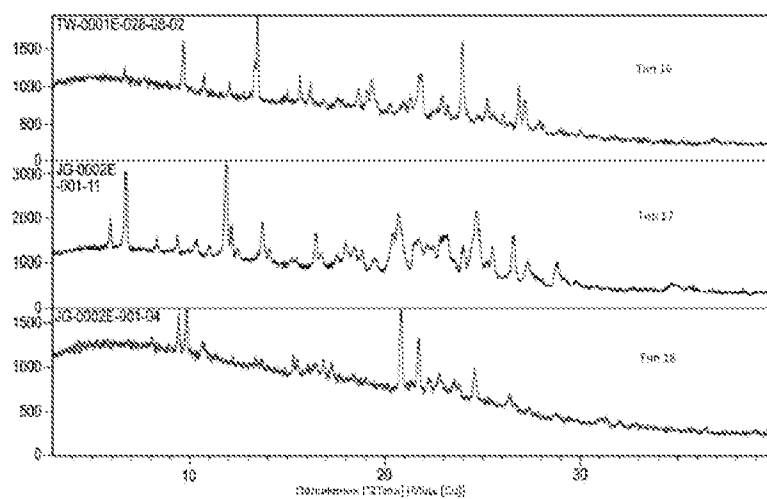


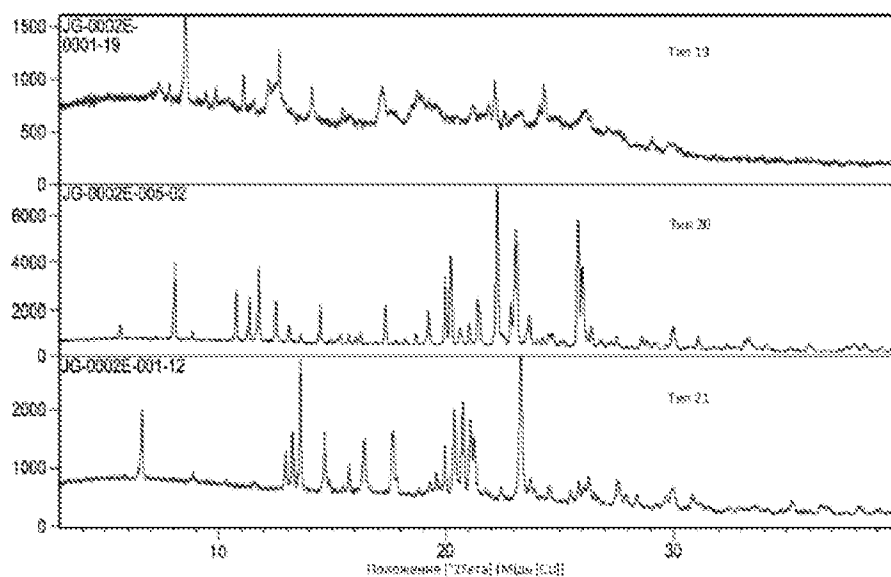
Fig. 4



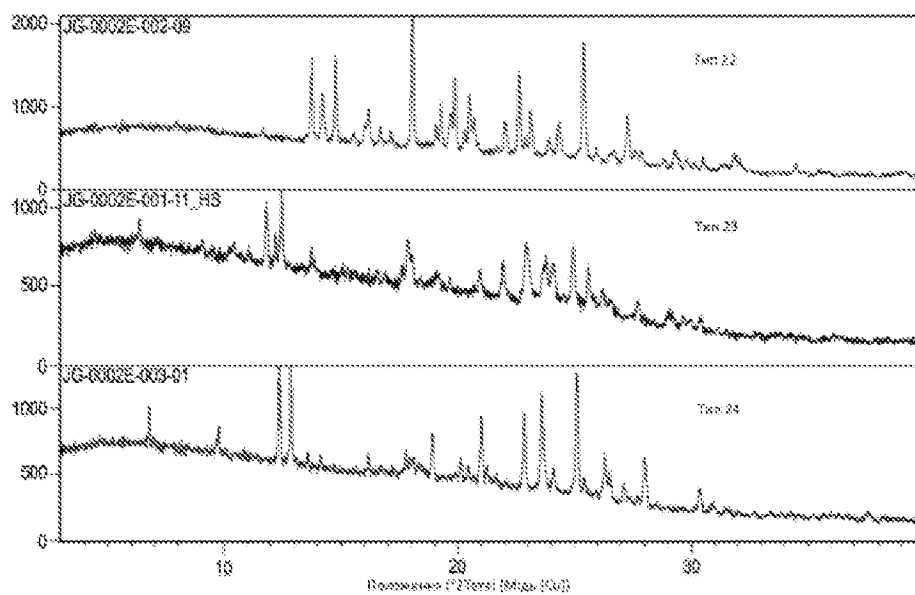
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

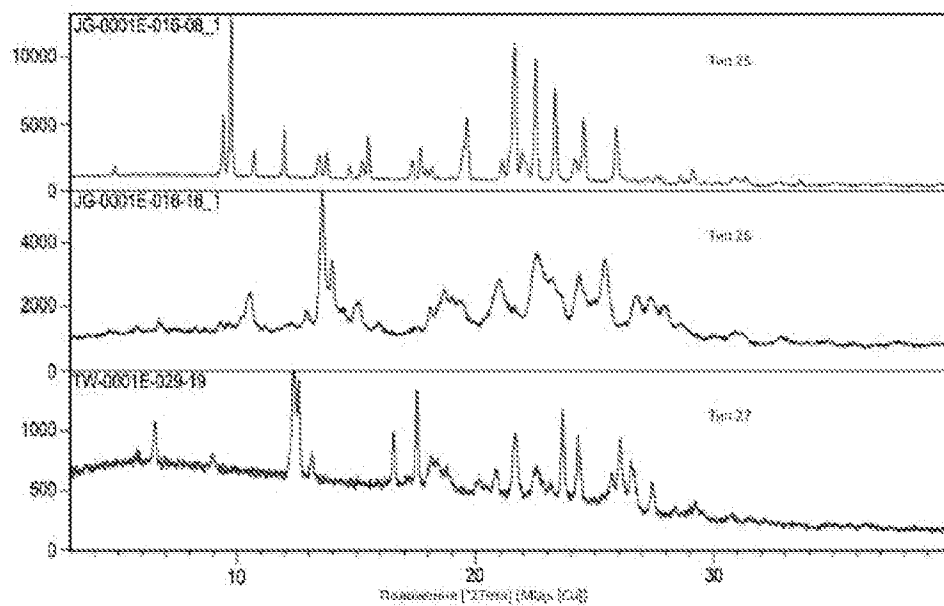


Fig. 9

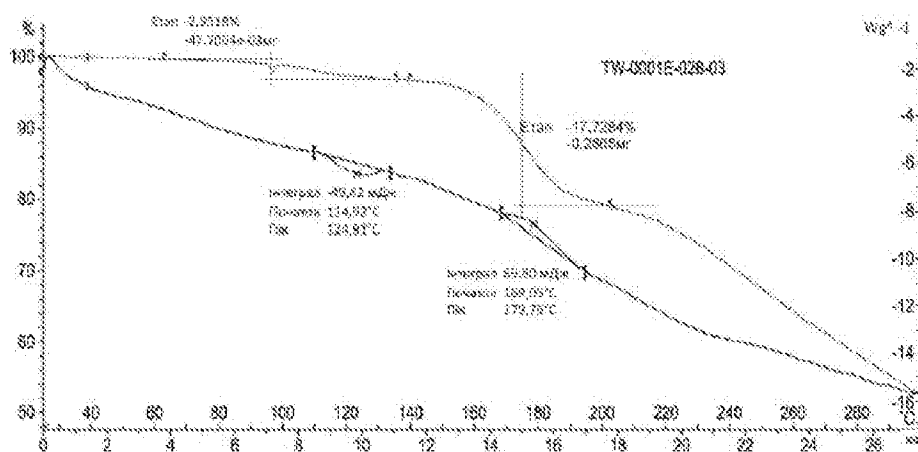


Fig. 10

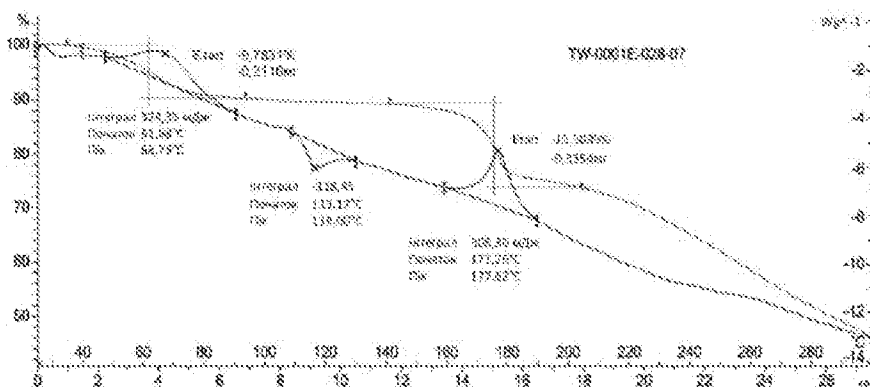
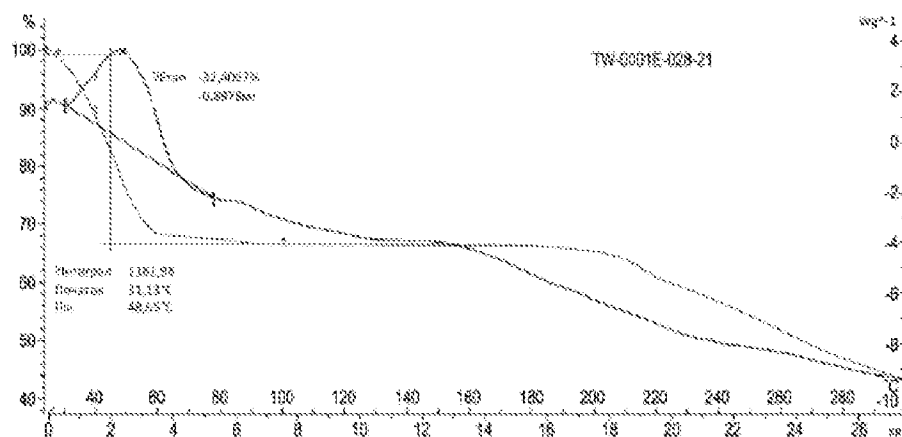
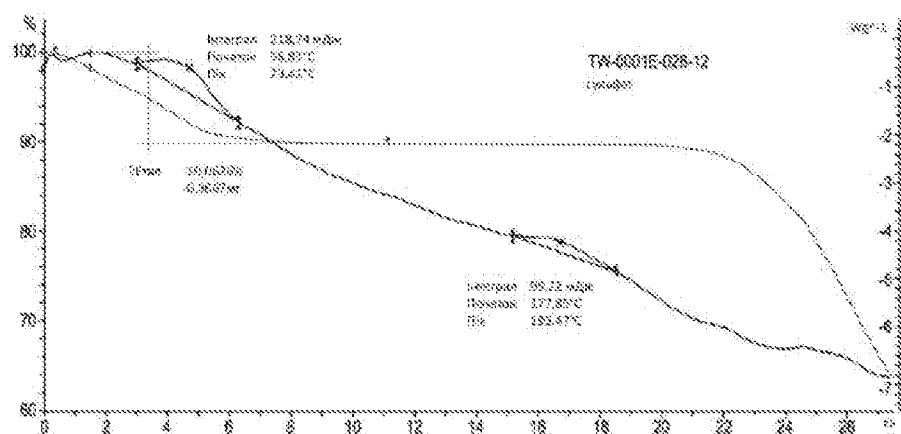


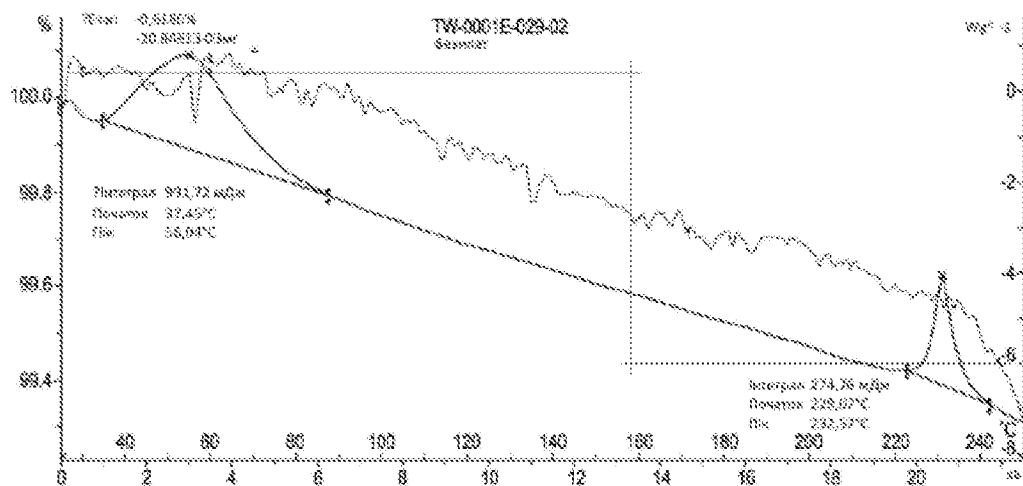
Fig. 11



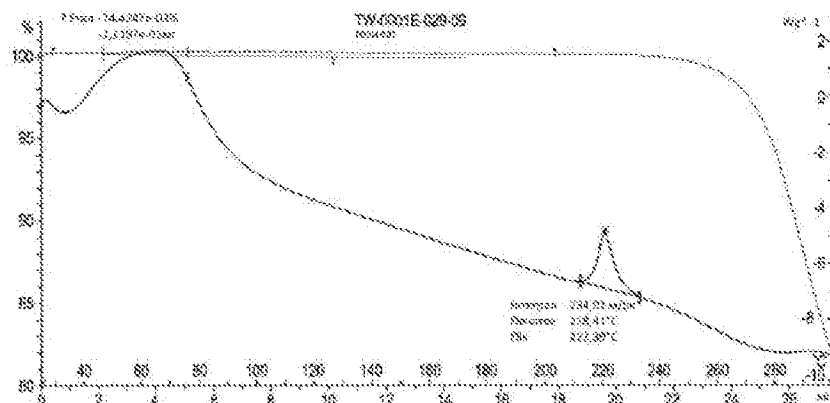
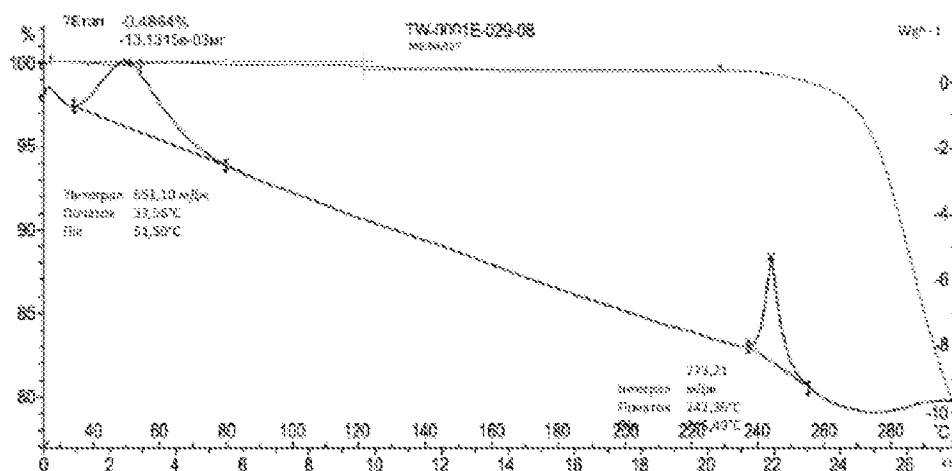
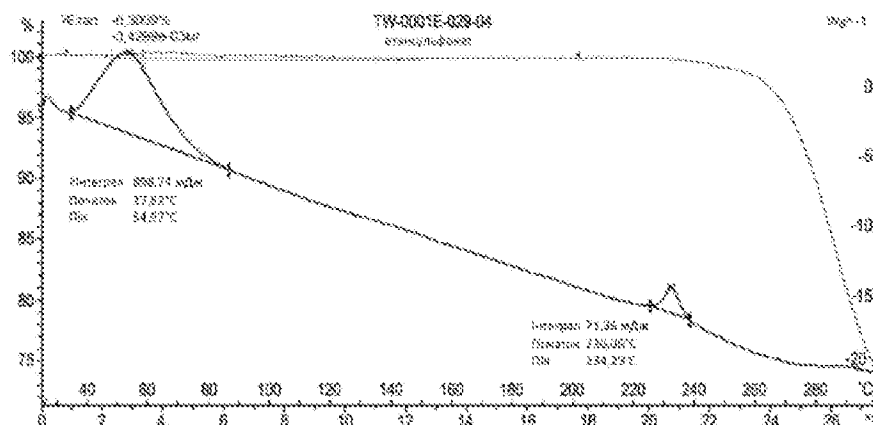
Фиг. 12

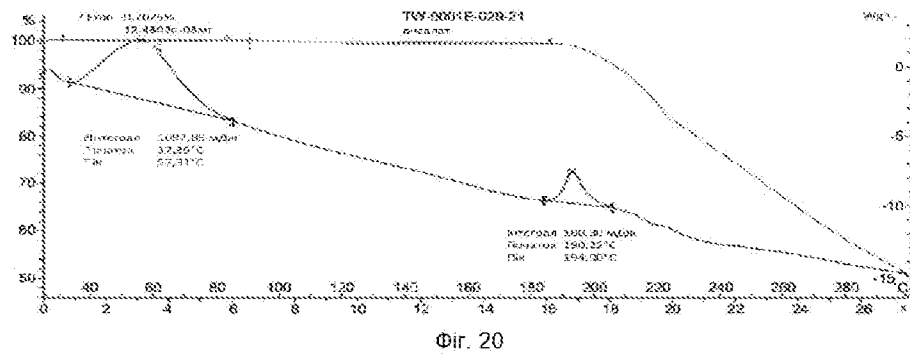
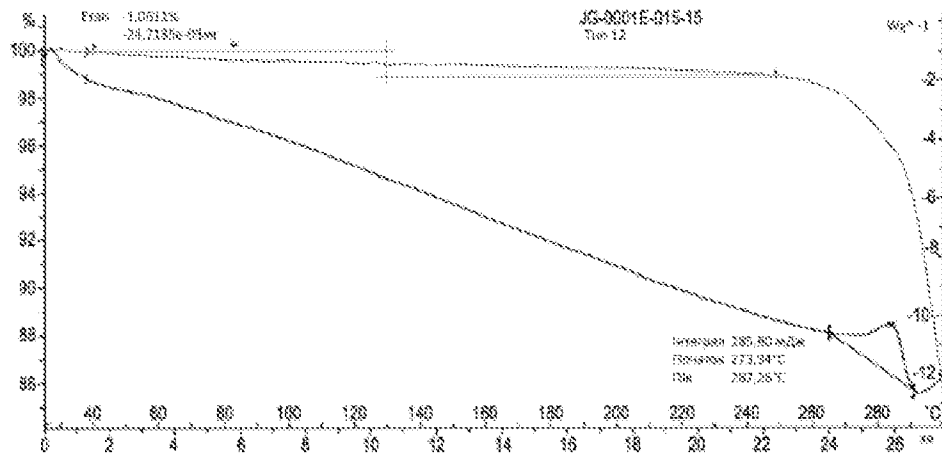
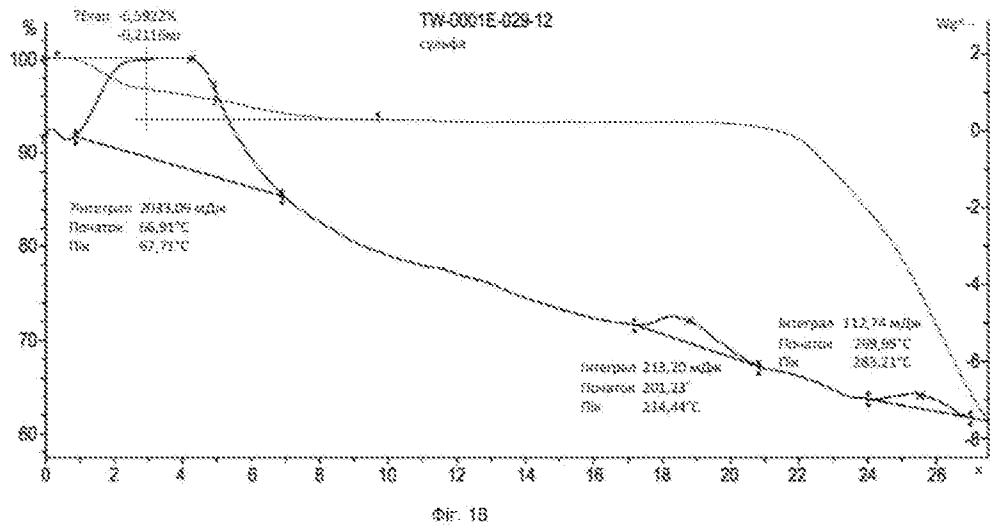


Фиг. 13



Фиг. 14





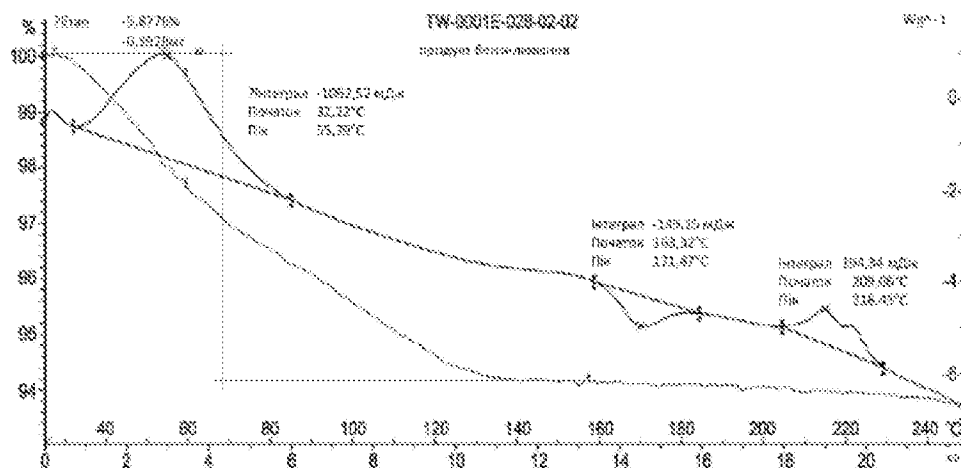


Fig. 21

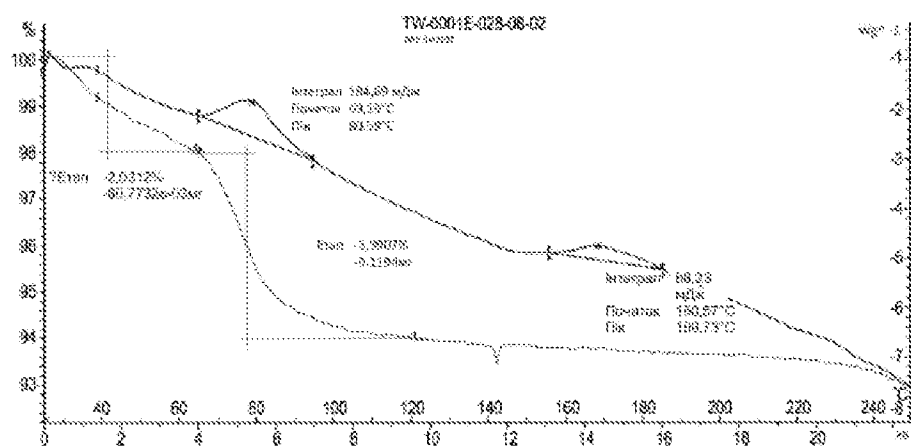


Fig. 22

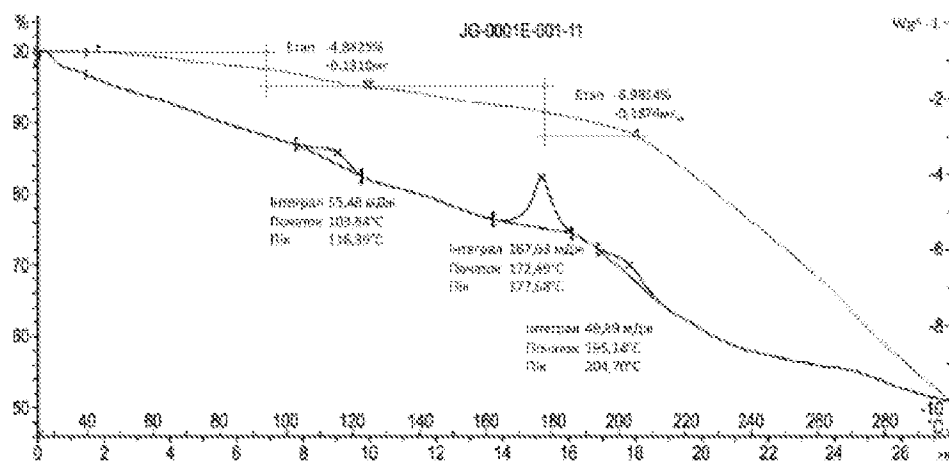
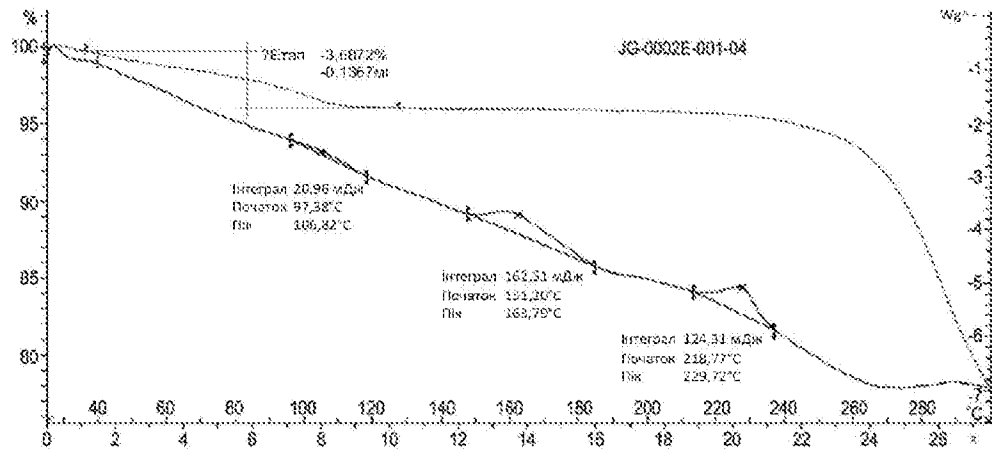
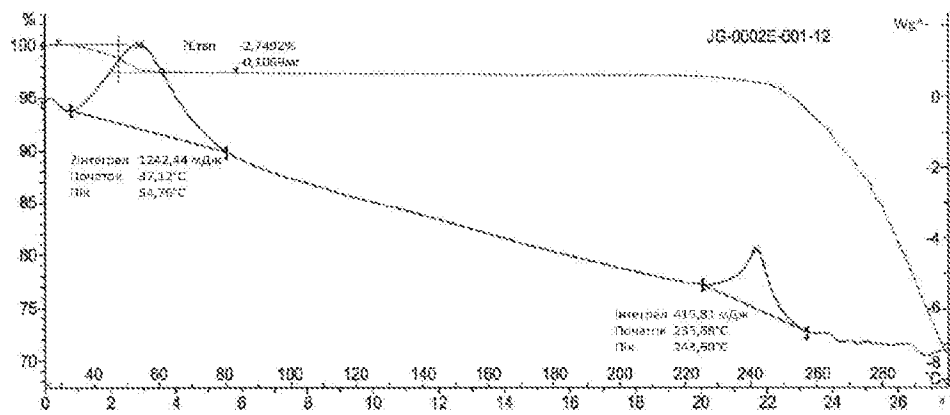


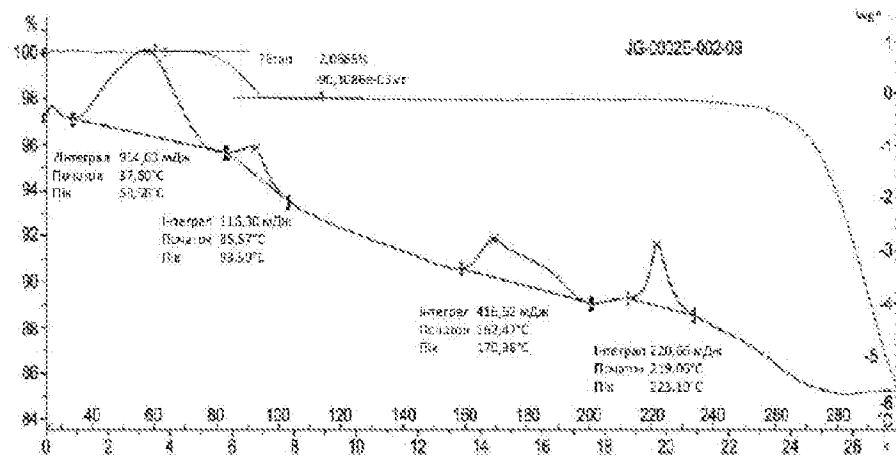
Fig. 23



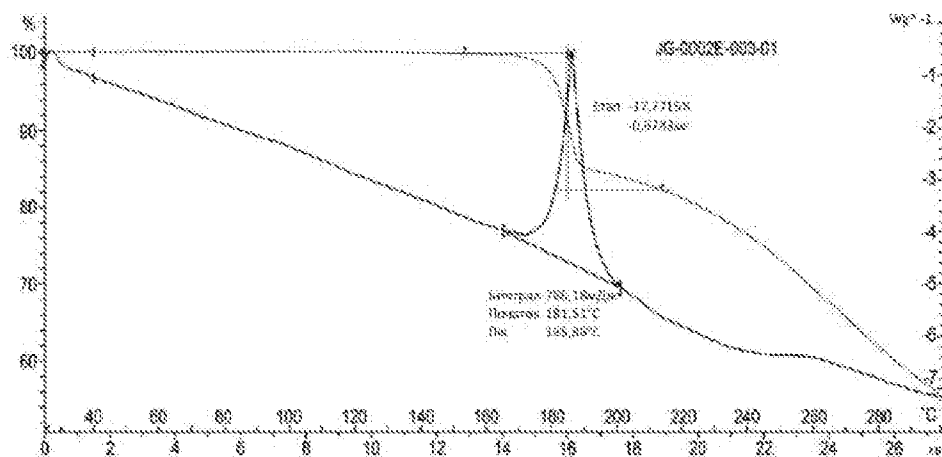
Фиг. 24



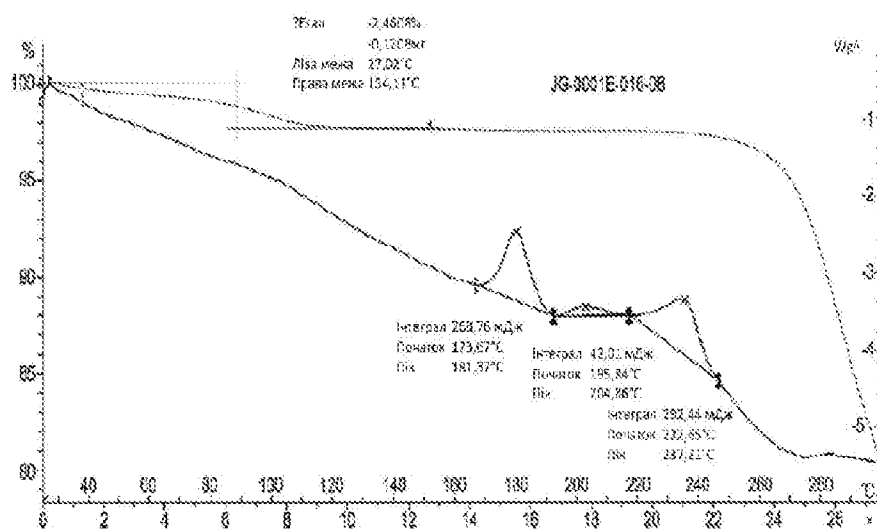
Фиг. 25



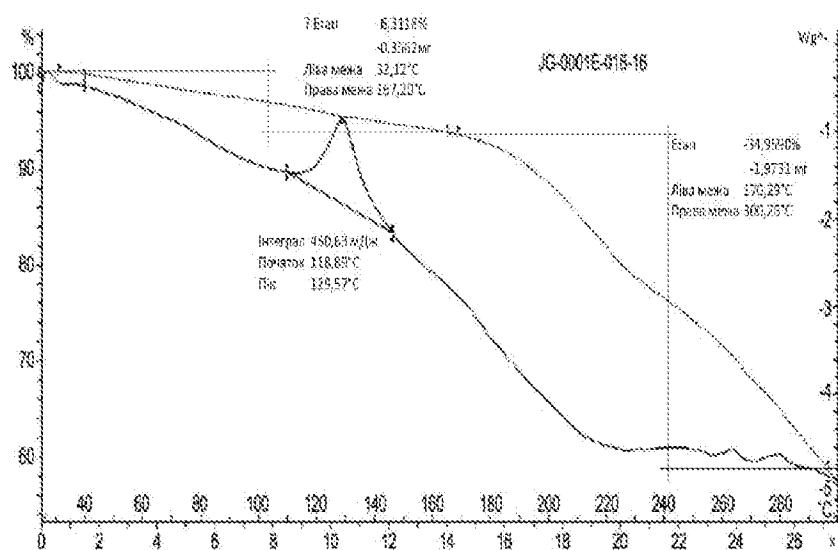
Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



Фиг. 29

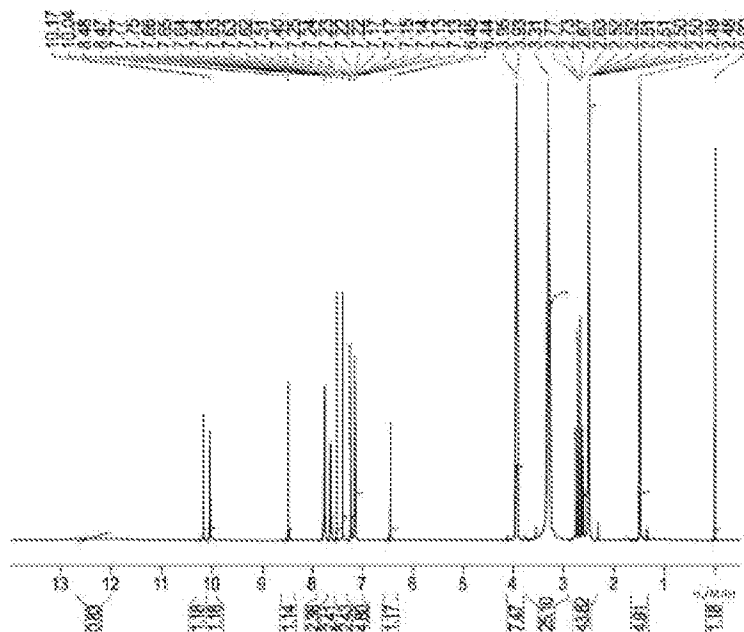


Fig. 30

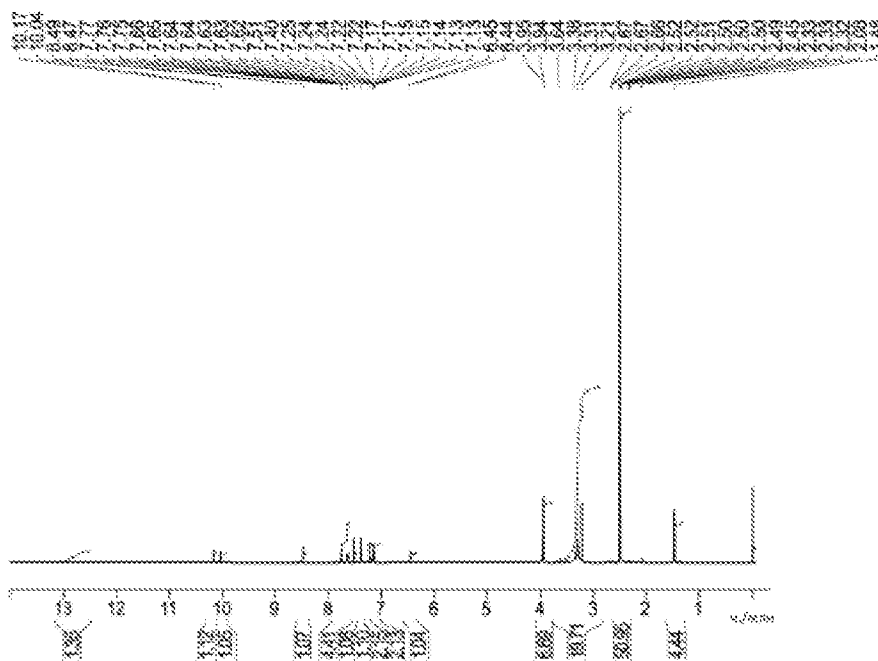


Fig. 31

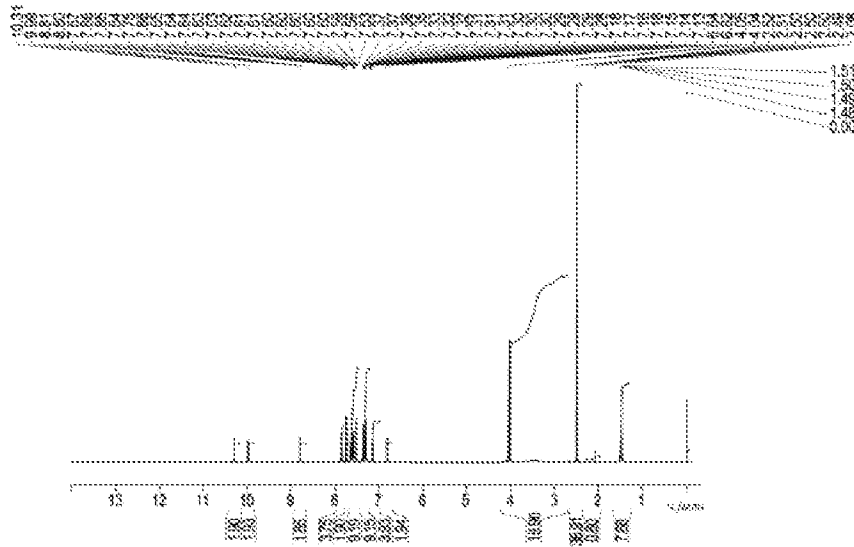


Fig. 34

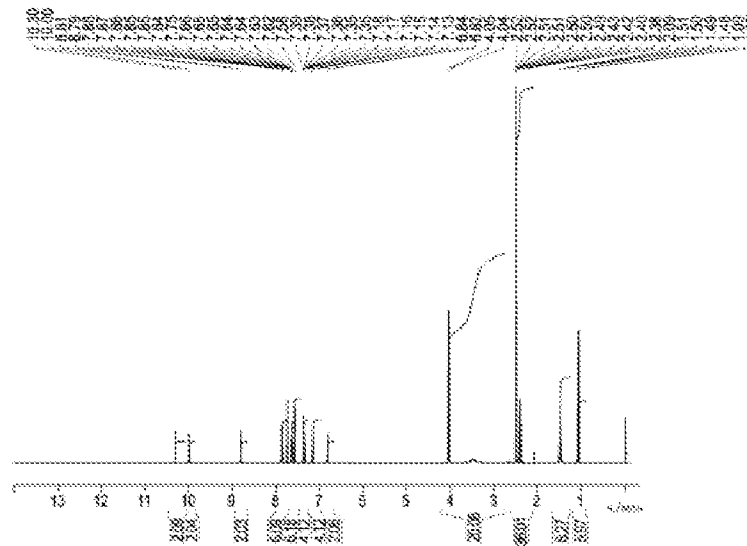


Fig. 35

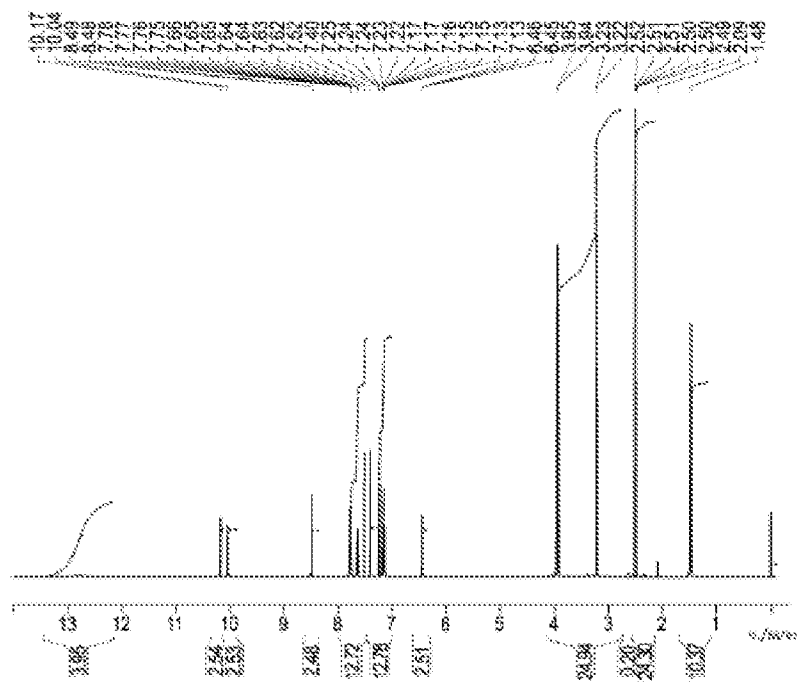


Fig. 36

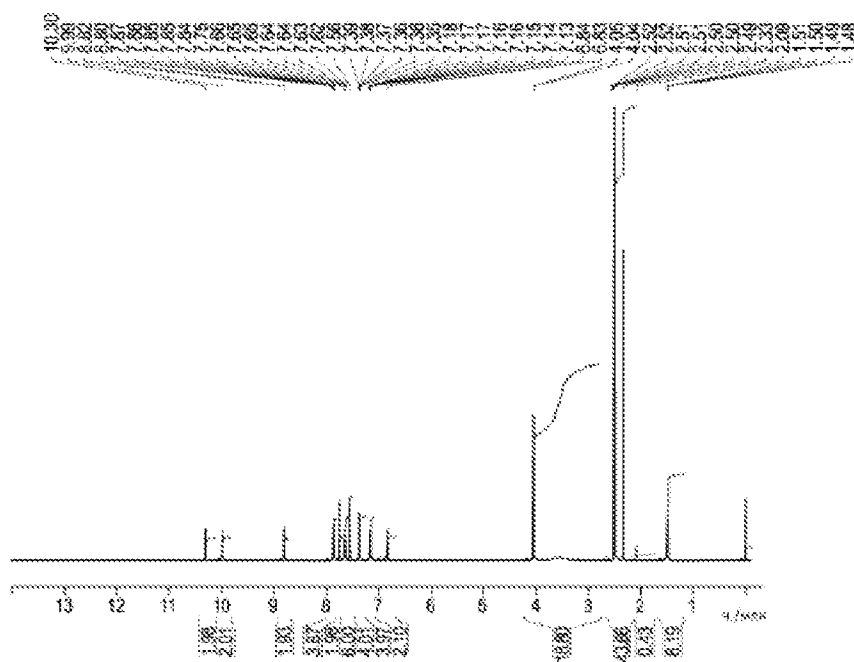


Fig. 37

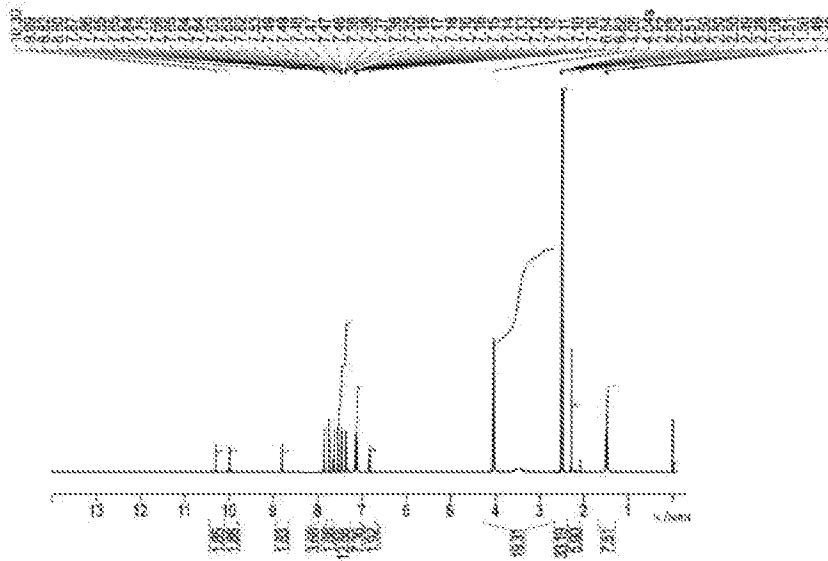


Fig. 38

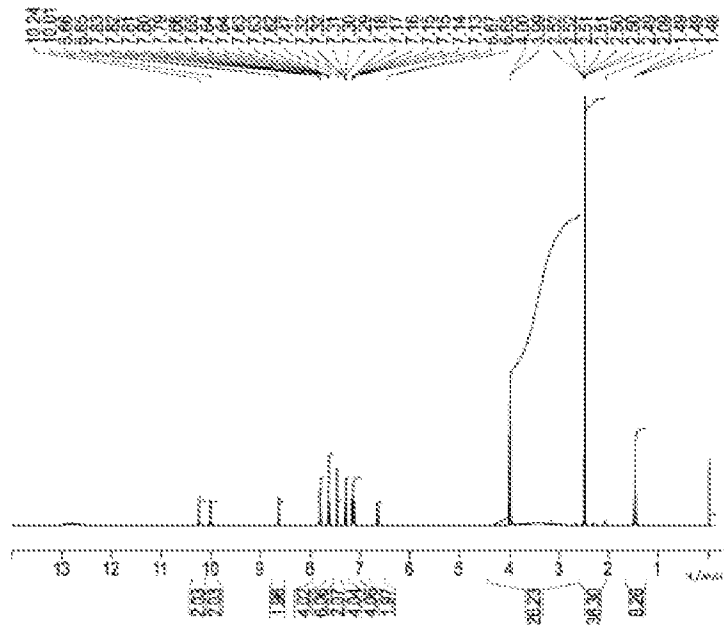


Fig. 39

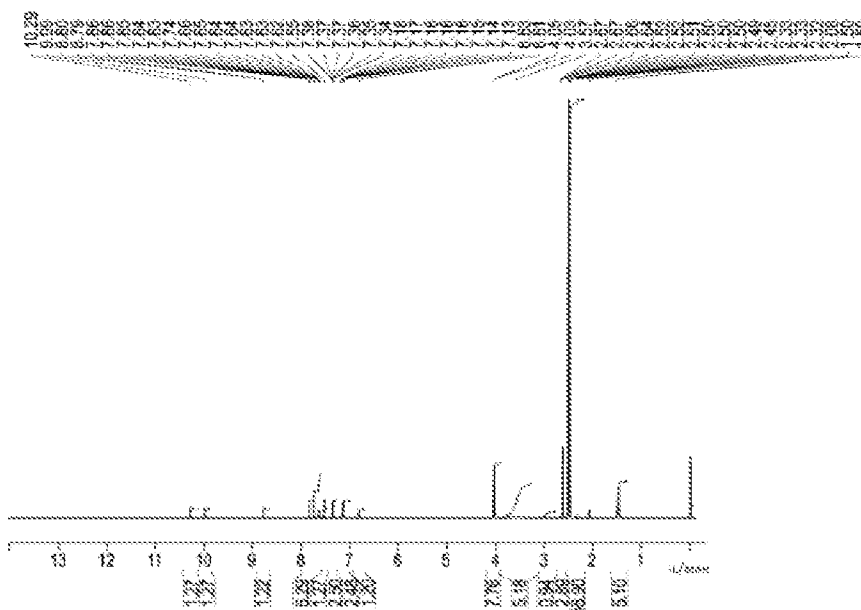


Fig. 40

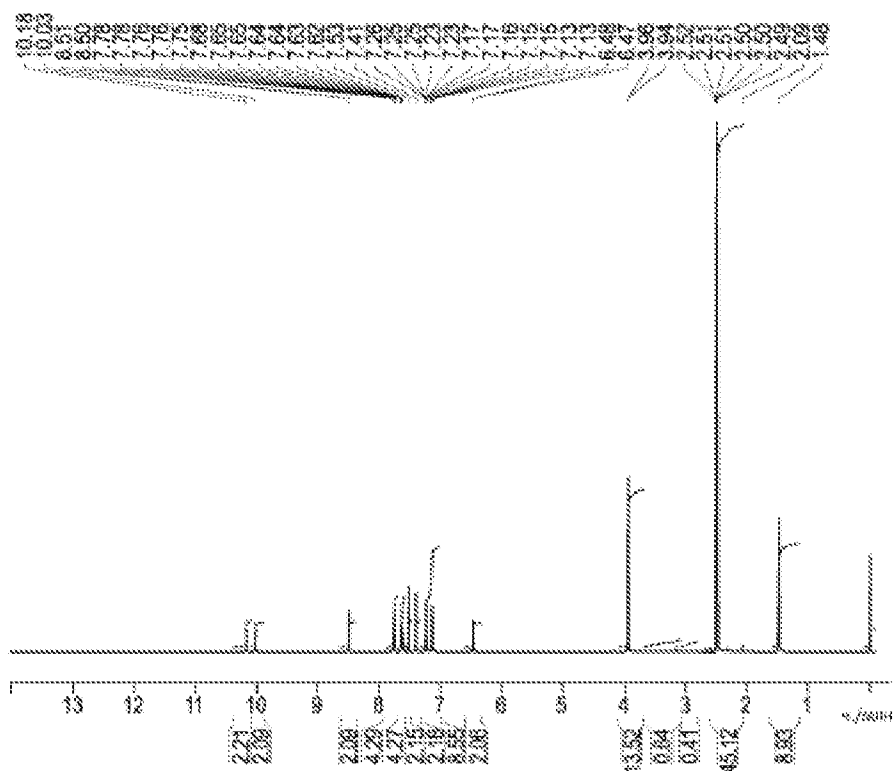


Fig. 41

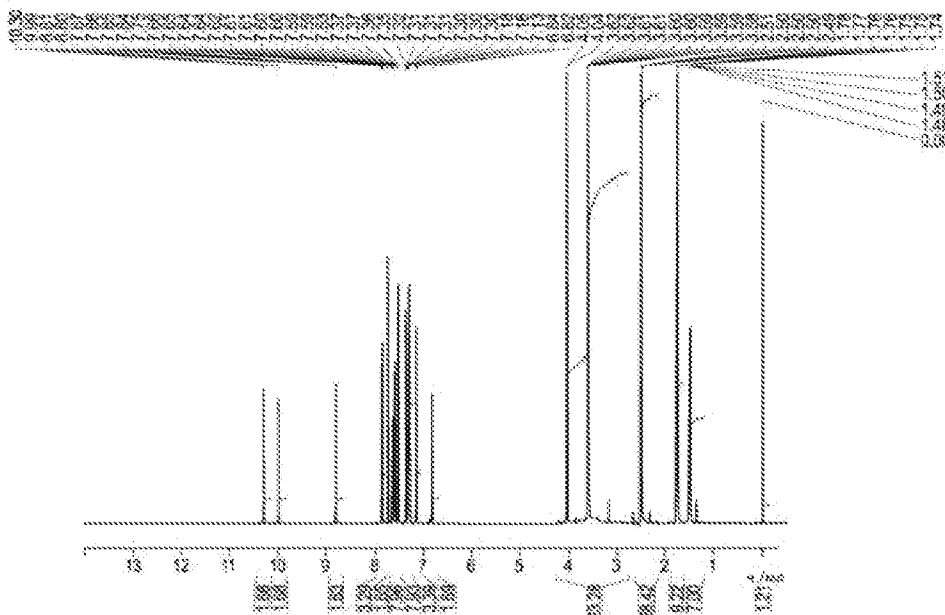


Fig. 42

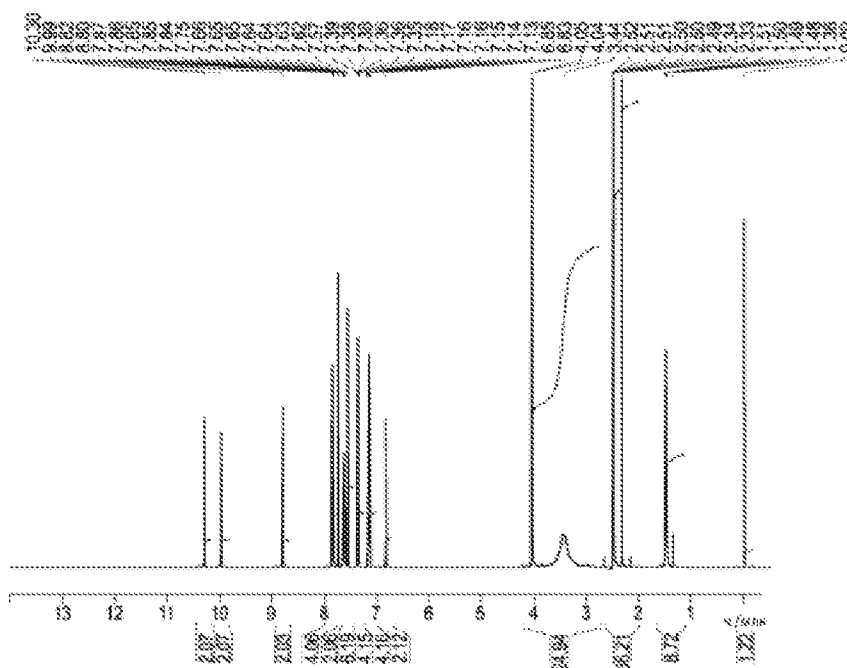


Fig. 43

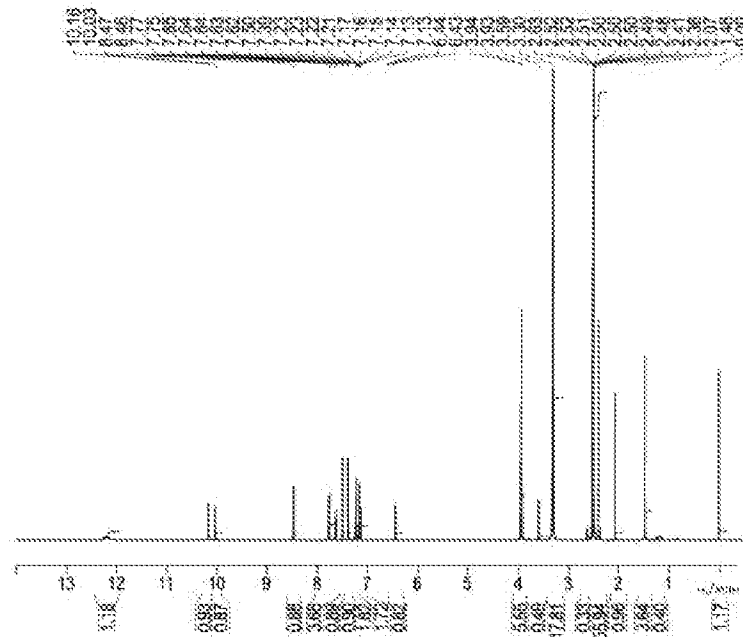


Fig. 44

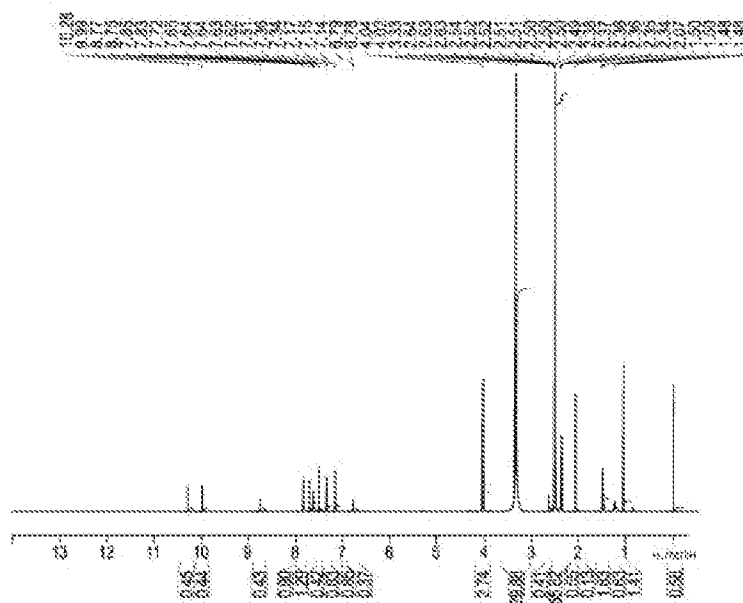


Fig. 45

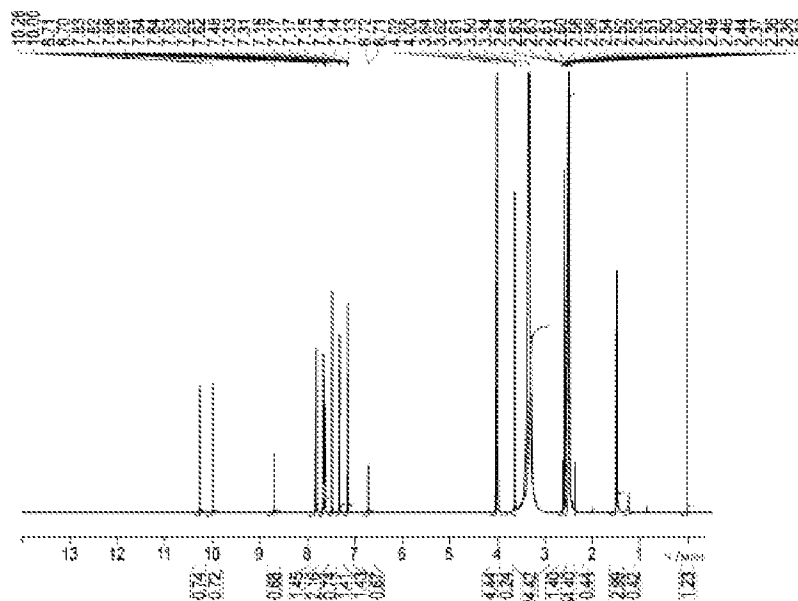


Fig. 46

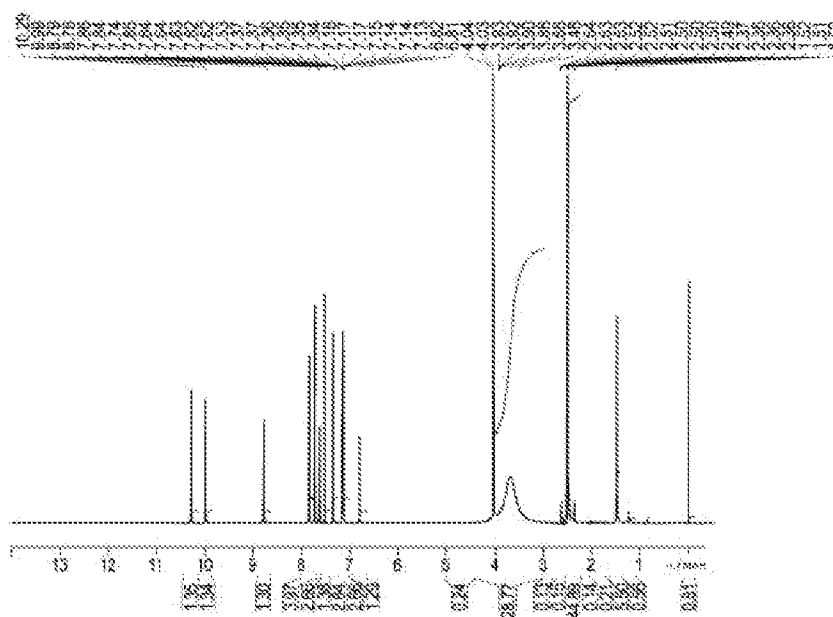


Fig. 47

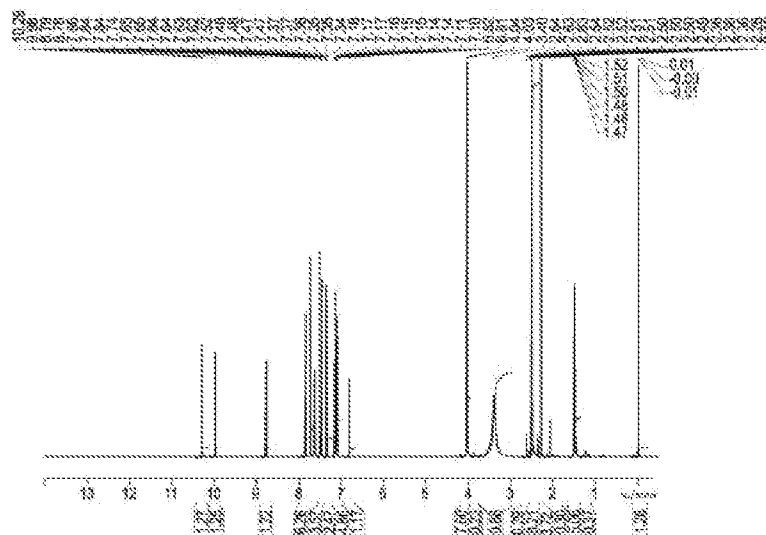


Fig. 48

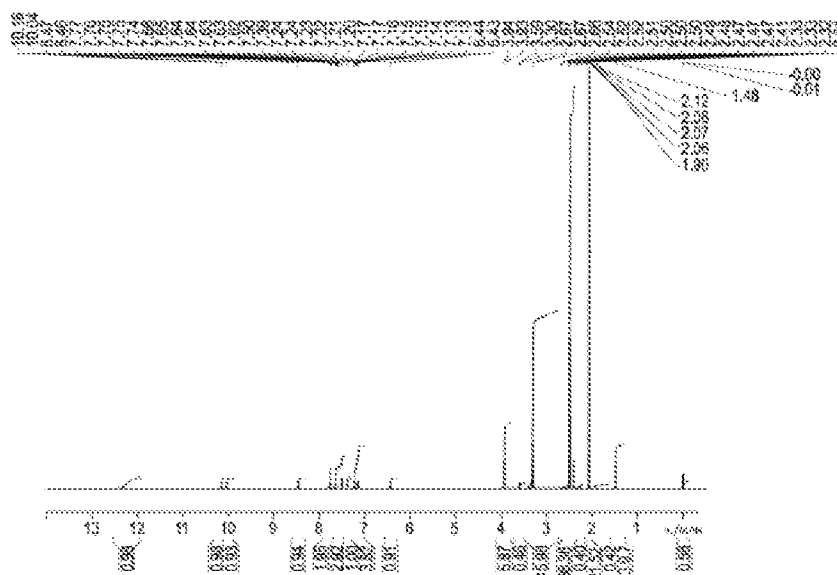


Fig. 49

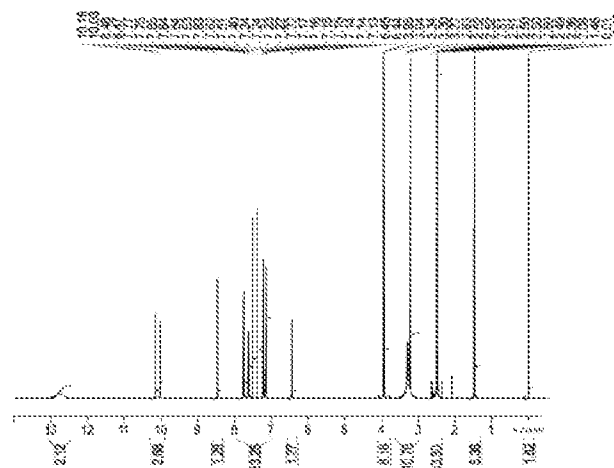


Fig. 50

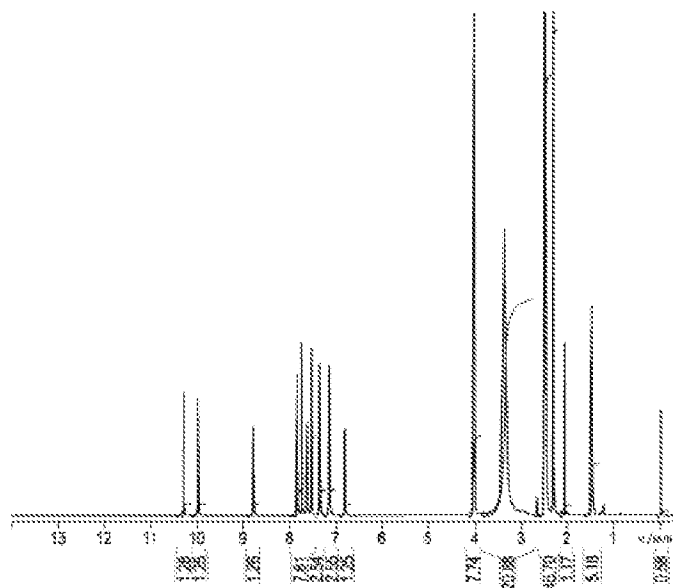


Fig. 51

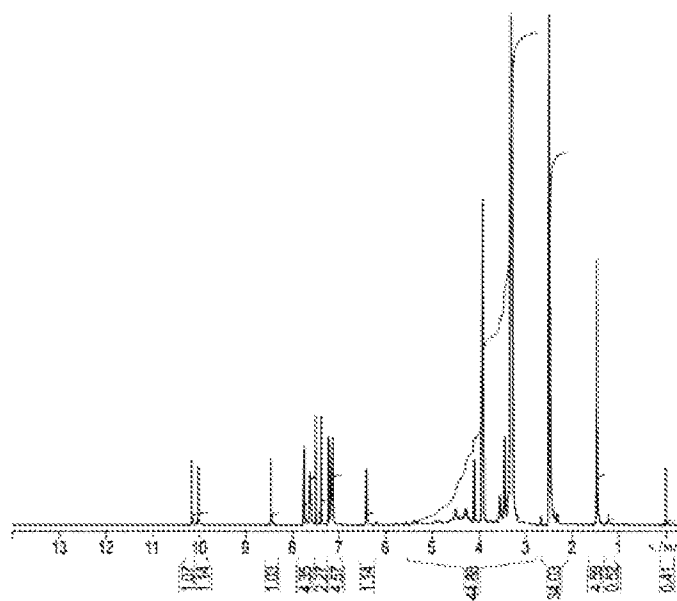
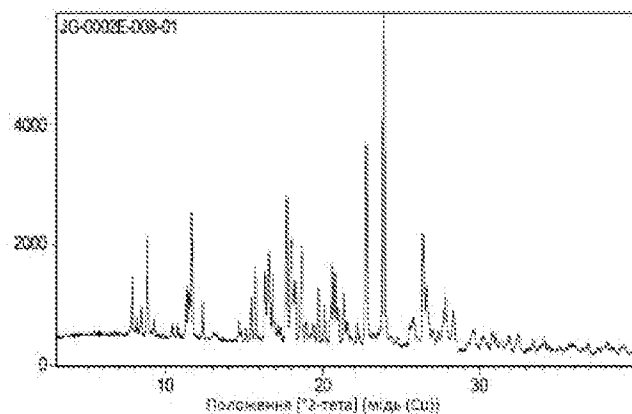
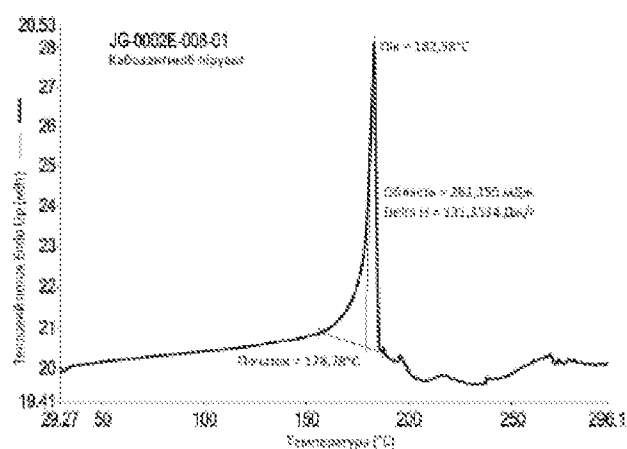


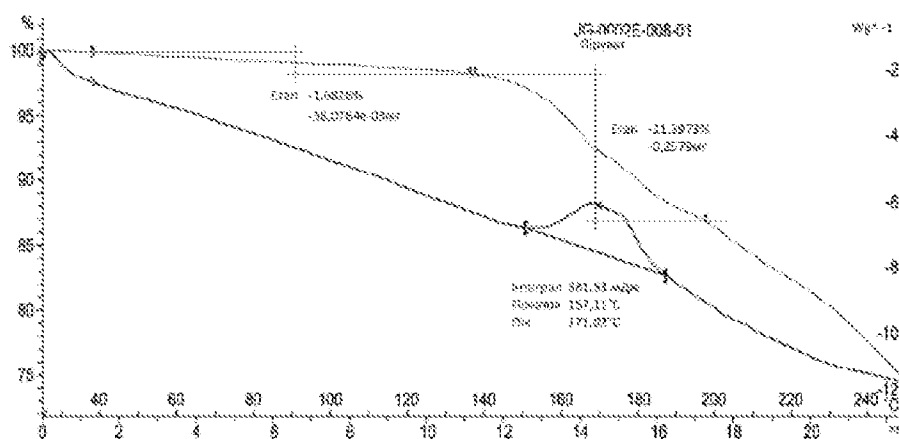
Fig. 52



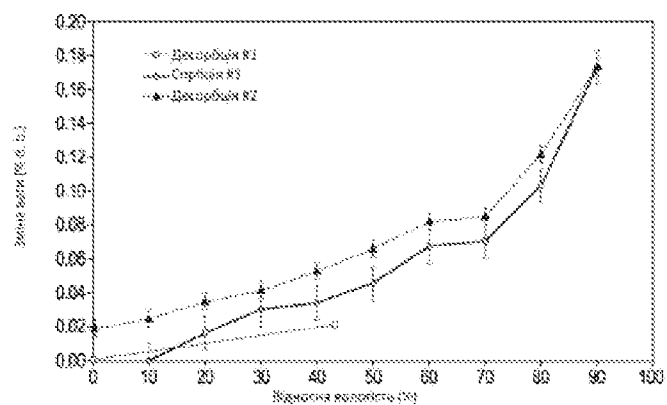
Фиг. 53А



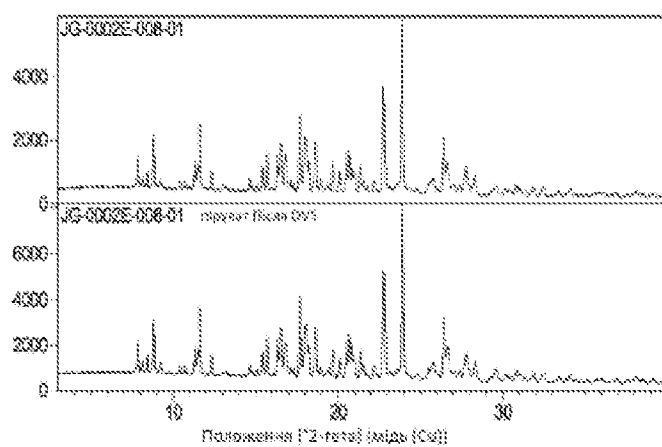
Фиг. 53В



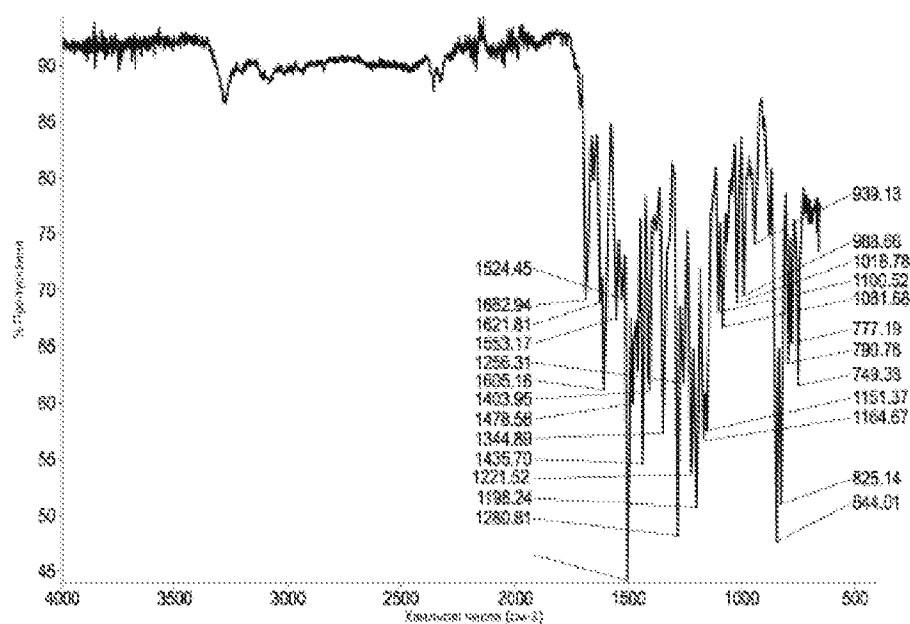
Фиг. 53С



Фиг. 53D



Фиг. 53E



Фиг. 53F

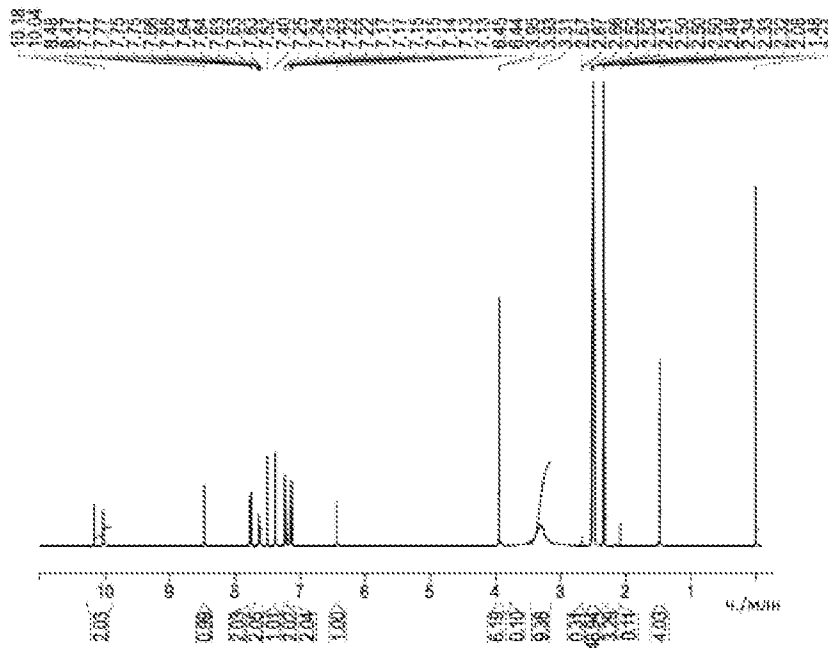


Fig. 53G

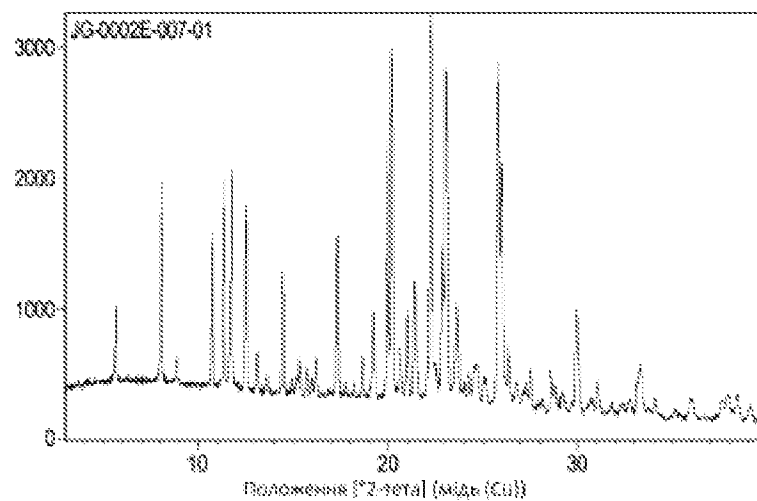


Fig. 54A

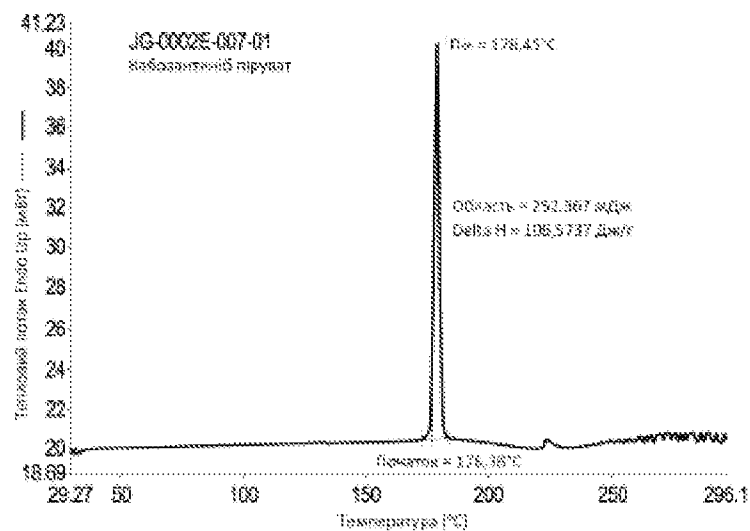


Fig. 54B

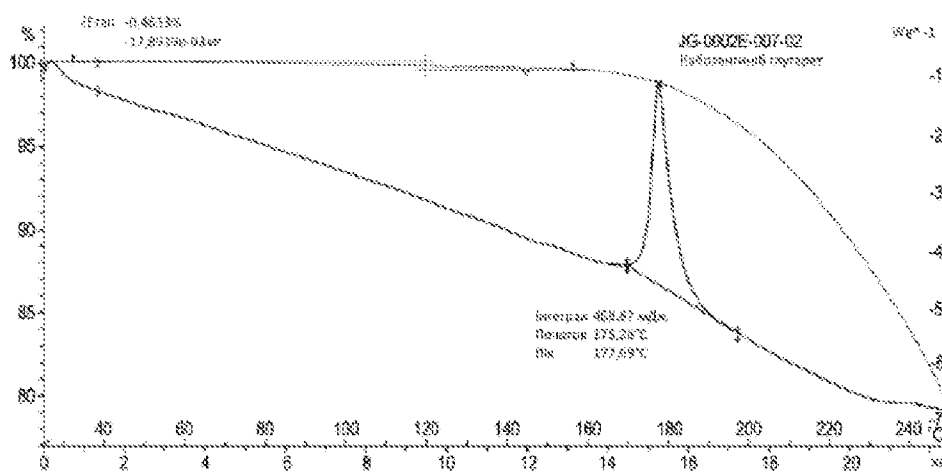


Fig. 54C

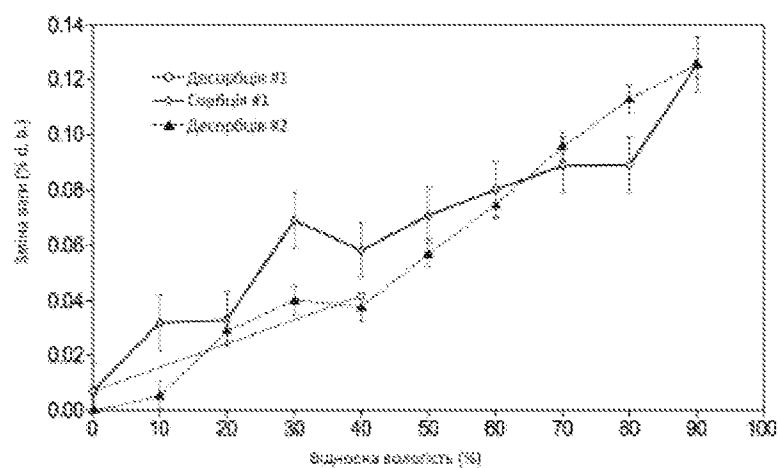
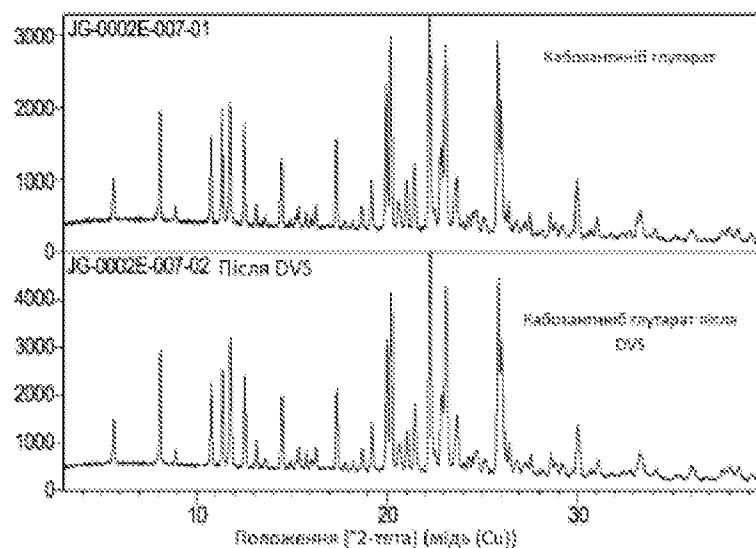
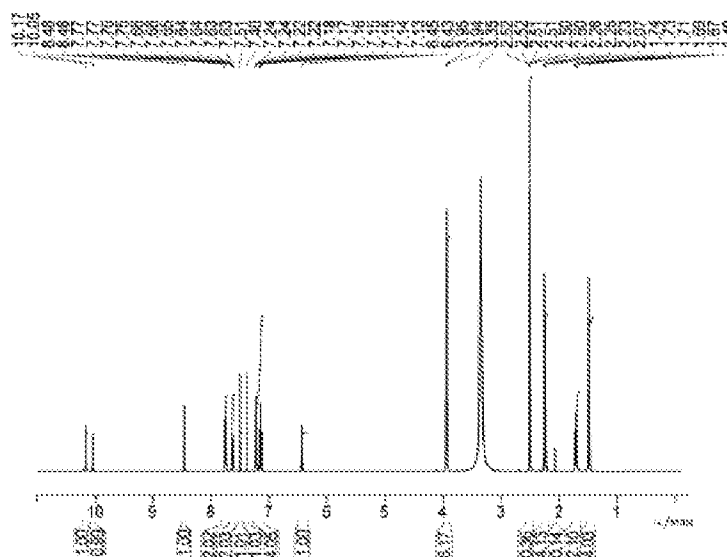


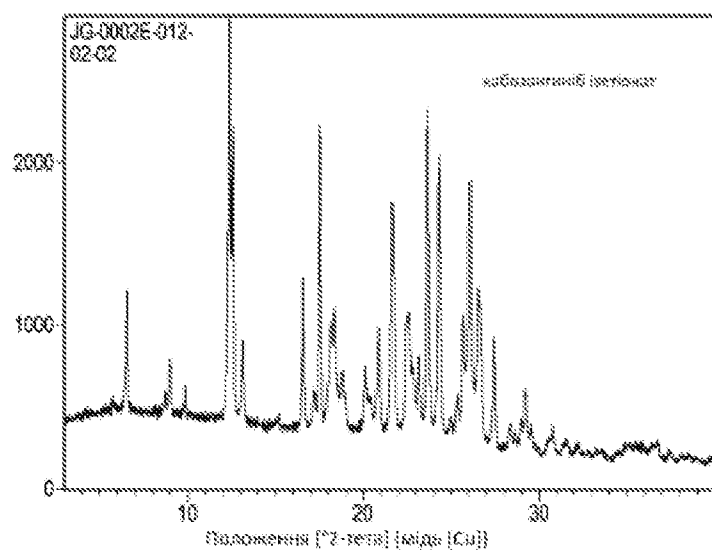
Fig. 54D



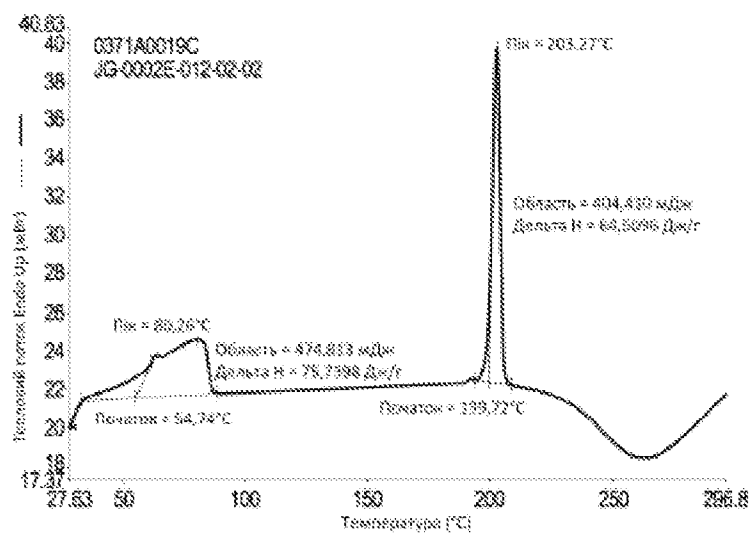
Фіг. 54Е



Фіг. 54Г



Фиг. 55А



Фиг. 55В

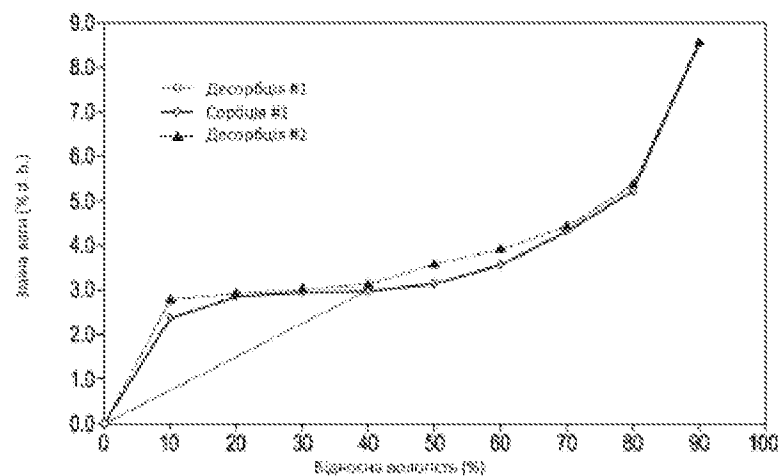


Fig. 55D

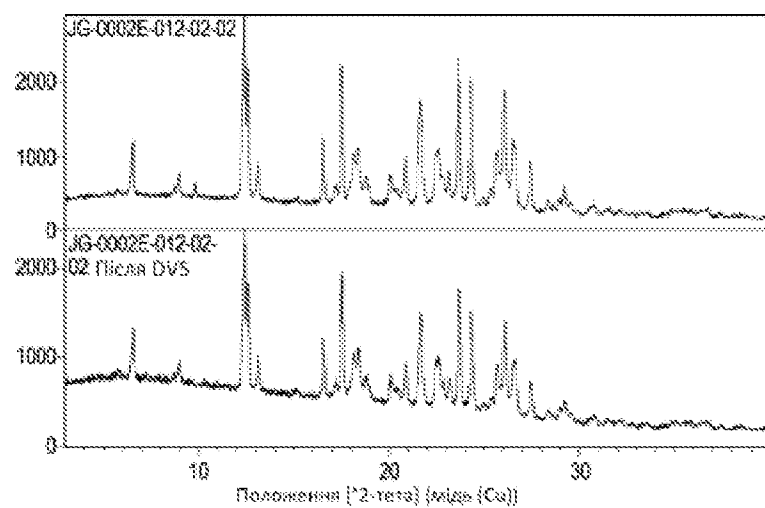
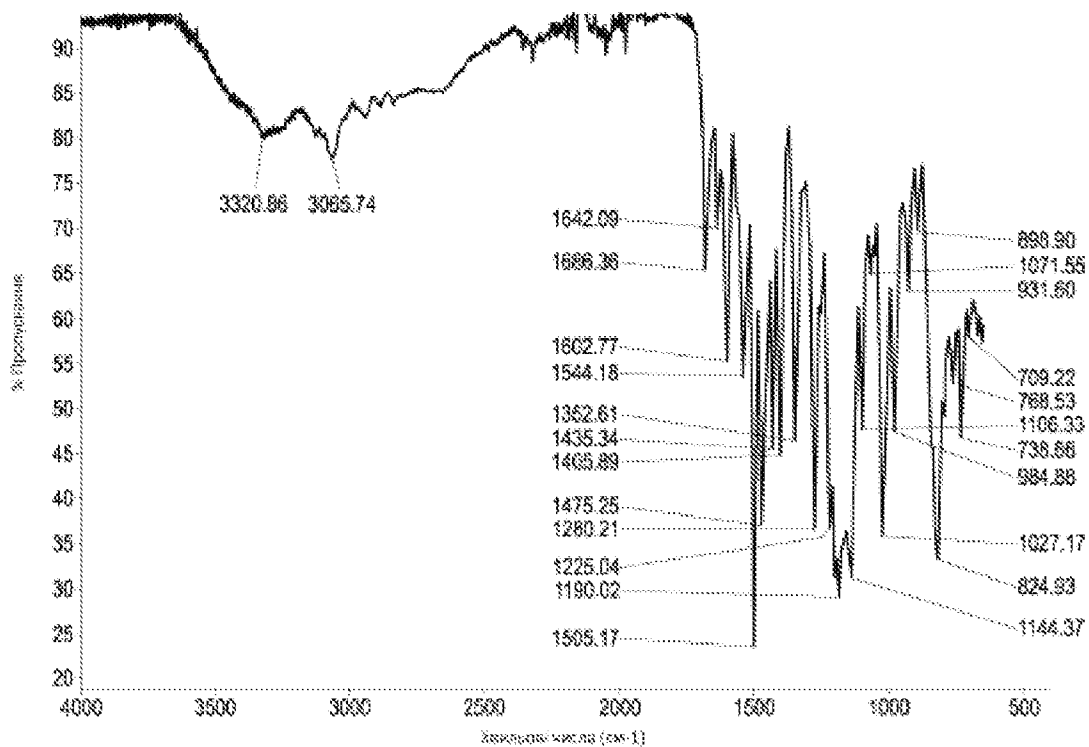


Fig. 55E



Φir. 55F

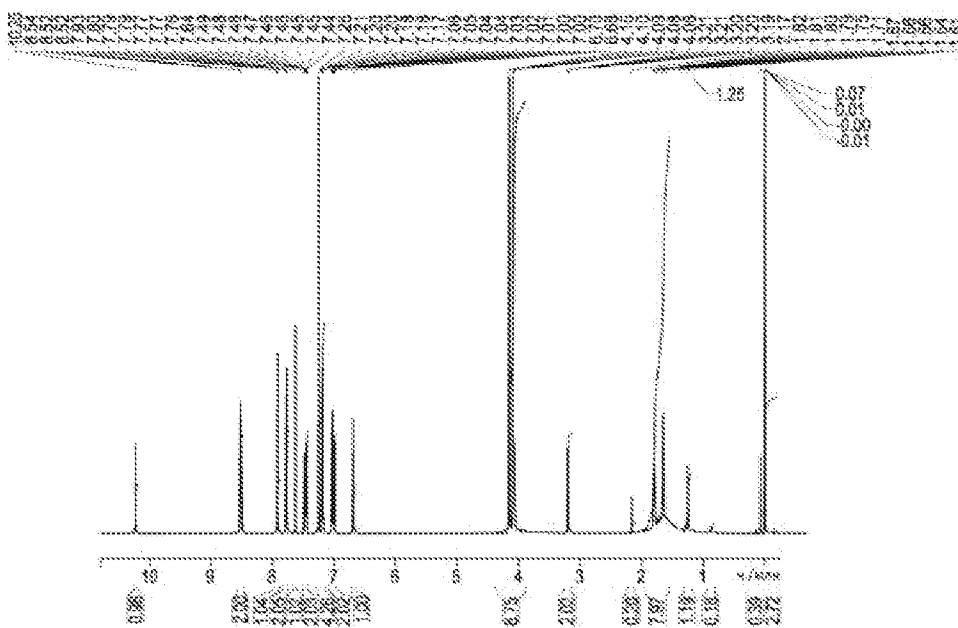


Fig. 55G

