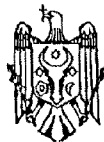




MD/EP 3317281 T2 2020.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3317281 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)  
A61K 31/4985 (2006.01.01)  
A61P 35/00 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2018 0479</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.07.01</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16735945.4, 2016.07.01</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3317281, 2020.04.22</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562188468 P; 201562271708 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.07.02; 2015.12.28</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US</p>	<p>(46) Data publicării traducerii revendicărilor cererii de brevet european:</p> <p>(47) Data eliberării titlului de protecție: numărul BOPI, anul:</p> <p>(48) Data publicării documentului corectat sau modificat:</p> <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2020, 2020.07.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 17/2020, 2020.04.22</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30</p>
<p>(71) Solicitant: Acerta Pharma B.V., NL</p> <p>(72) Inventatori: BLATTER Fritz, CH; INGALLINERA Tim, US; BARF Tjeerd, NL; ARET Edwin, NL; KREJSA Cecile, US; EVARTS Jerry, US</p> <p>(73) Titular: Acerta Pharma B.V., NL</p> <p>(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion</p>	

(54) Forme solide și formulări de (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5- $\alpha$ ]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă

(57) Rezumat:

1

In unele exemple de realizare, invenția se referă la forme solide cristaline, incluzând polimorfe, hidrați și forme de sare, de (S) -4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)) pirolidină-2-il) imidazo [1,5- $\alpha$ ] pirazin-1-il) -N- (piridin-2-il) benzamidă. În unele exemple de realizare,

2

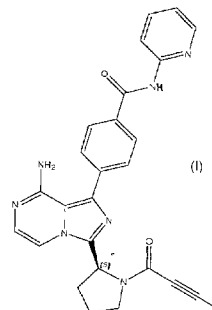
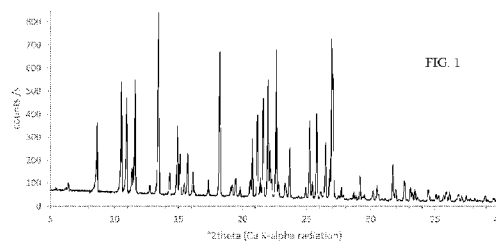
invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care conțin forme solide cristaline și metode pentru tratarea condițiilor sau tulburărilor prin administrarea unui subiect a unei compoziții farmaceutice care include formele, inclusiv compoziții farmaceutice și

MD/EP 3317281 T2 2020.07.31

metode pentru depășirea efectelor agenților de  
reducere a acidului . Formula (I)

Revenicări: 17

Figuri: 33



**(54) Solid forms and formulations of (s)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide**

**(57) Abstract:**

1

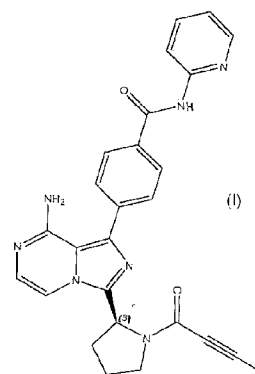
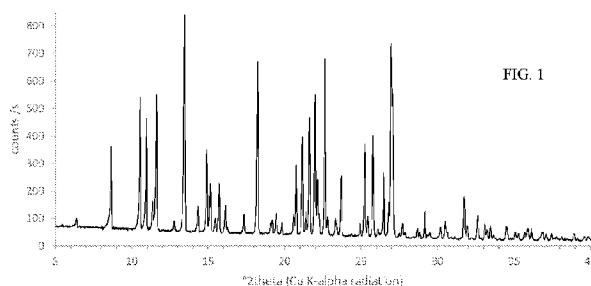
In some embodiments, the invention relates to crystalline solid forms, including polymorphs, hydrates, and salt forms, of (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5- $\alpha$ ]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide. In some embodiments, the invention also relates to pharmaceutical compositions containing the crystalline solid forms, and methods for treating conditions or disorders by administering to a subject a pharmaceutical composition that includes the forms, including pharmaceutical compositions and methods for overcoming the effects of acid reducing agents.

Formula (I)

Claims: 17

Fig.: 33

2



**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Invenția se referă la Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină așa cum este definit mai jos În alte realizări, invenția se referă la compoziții farmaceutice incluzând Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, așa cum este definită mai jos, inclusiv compoziții farmaceutice care pot fi utilizate pentru a elimina  
10 efectele agenților de reducere acizi și pot fi utilizate pentru tratarea cancerului.

**STADIUL TEHNICII INVENȚIEI**

Tirozin Kinaza Bruton (BTK) este o proteină kinază non-receptor din familia Tec exprimată în celulele B și celulele mieloide. BTK este compus din domeniile omologie pleckstrină (PH),  
15 omologie Tec (TH), omologie Src 3 (SH3), omologie Src 2 (SH2) și tirozin kinază sau omologie Src 1 (TK sau SH1). Funcția BTK în căile de semnalizare activate de cuplarea receptorului de celule B (BCR) în celulele B mature și FCER1 pe mastocite este bine stabilită. Mutațiile funcționale ale BTK la oameni au ca rezultat o boală de imunodeficiență primară (agammaglobulinemie legată de X) caracterizată de un defect în dezvoltarea celulelor B cu un bloc între etapele celulare pro și pre- celula  
20 B. Rezultatul este o absență aproape completă a limfocitelor B, determinând o reducere accentuată a imunoglobulinei serice a tuturor claselor. Aceste descoperiri susțin un rol cheie pentru BTK în reglarea producției de anticorpi auto în bolile autoimune.

BTK este exprimat în numeroase limfoame și leucemii cu celule B. Alte boli cu rol important pentru celulele B disfuncționale sunt malignitățile de celule B, așa cum este descris în Hendriks și  
25 colab., Nat. Rev. Cancer, 2014, 14, 219-231. Rolul raportat pentru BTK în reglarea proliferării și apoptozei celulelor B indică potențialul inhibitorilor BTK în tratamentul limfoamelor cu celule B. Inhibitorii BTK au fost astfel dezvoltați ca terapii potențiale pentru multe dintre aceste malignități, așa cum este descris în D'Cruz și colab., OncoTargets and Therapy 2013, 6, 161-176. Publicația de cerere internațională de brevet de invenție WO 2013/010868 dezvăluie inhibitori BTK incluzând (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă pentru  
30 utilizare în terapie.

Prezenta invenție include descoperirea neașteptată a noii Forme I cristaline a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă, denumită în conținut Formula (1). Formula (1) este un inhibitor BTK util, *printre altele*, în compoziții  
35 farmaceutice și pentru utilizarea în tratamentul cancerului, inflamației, imunității și bolilor autoimune. Noua Formă I cristalină a bazei libere cu Formula (1) dezvăluită în conținut prezintă proprietăți surprinzătoare și utile.

**EXPUNEREA PE SCURT A INVENȚIEI**

40 Invenția furnizează o compoziție care cuprinde baza liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care bază liberă

(S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină se caracterizează printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere, care cuprinde vârfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și  $15,7 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$ , în care se obține diagrama difracției de raze X pe pulbere folosind sursa de radiație Cu-K $\alpha$ 1. Aceasta este denumită în conținut Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină sau Forma I cristalină a bazei libere cu Formula (1).

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere, care cuprinde varfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și  $15,7 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$ , și care mai cuprinde vârfuri la 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 și  $18,2 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$  în care diagrama difracției de raze X pe pulbere este obținută folosind o sursă de radiație Cu-K $\alpha$ 1.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care baza liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere, care cuprinde varfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și  $15,7 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$ , care mai cuprinde varfuri la 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 și  $18,2 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$  și care mai cuprinde unul sau mai multe varfuri selectate din grupul format din 11,3, 15,1, 15,7, 16,1, 17,3, 19,2, 19,4, 19,8, 20,7, 21,1, 21,4, 21,6, 21,9, 22,6, 23,3, 23,6, 24,9, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,4, 26,8, 26,9, 27,7, 28,6, 29,1, 29,4, 30,1, 30,5, 31,7, 31,9, 32,2, 32,6, 33,1, 33,4, 34,5, 35,9, 36,1, 36,8, 37,4, 38,1, 38,9 și  $39,5 \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$  în care diagrama difracției de raze X pe pulbere este obținută folosind o sursă de radiație Cu-K $\alpha$ 1.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere în mod substanțial aceeași cu diagrama difracției de raze X pe pulbere reprezentat în Fig. 1, în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost obținută folosind o sursă de radiații Cu-K $\alpha$ 1.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-un spectru Raman cuprinzând varfuri la 1620, 1609, 1547, 1514 și  $1495 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-un spectru Raman cuprinzând varfuri la 1620, 1609, 1547, 1514 și  $1495 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , cuprinzând în plus unul sau mai

multe varfuri alese din grupul format din 1680, 1574, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406 și 280  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
5 cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină, este caracterizată printr-un spectru Raman substanțial același cu spectrul Raman reprezentativ prezentat în Fig. 2.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
10 cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină, este caracterizată printr-un spectru infraroșu (IR) cuprinzând varfuri la 1621, 1608, 1403, 1303 și 764  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
15 cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină, este caracterizată printr-un spectru infraroșu (IR) cuprinzând varfuri la 1621, 1608, 1403, 1303 și 764  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ , cuprinzând în plus unul sau mai multe varfuri alese din grupul format din 3367, 3089, 2246, 1682, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1345, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689,  
20 665, 623 și 612  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-un spectru IR substanțial  
25 același cu spectrul IR reprezentativ din Fig. 3.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină se caracterizează prin absența apei în structura  
30 cristalului.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
cristalină și un acidulant extragranular.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă  
35 cristalină și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub numele de acid eritorbic și acid D-arboascorbic), acid alginic sau o sare a acestuia, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub numele de Kelacid NF) și Carbopol  
40 971P (carboxipolimetilen) și combinații ale acestora.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este acid alginic, sau o sare de sodiu sau potasiu a acestuia, la o concentrație cuprinsă între aproximativ 5% și aproximativ 33% în greutate.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este acid alginic, sau o sare de sodiu sau potasiu a acestuia, la o concentrație cuprinsă între aproximativ 5% și aproximativ 33% în greutate și în care compoziția cuprinde în plus cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde forma I Bază liberă a (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină destinată utilizării în tratarea unei boli hiperproliferative la un mamifer, în care boala hiperproliferativă este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular, boală limfoproliferativă cu limfocite B, leucemie limfoblastică acută a limfocitelor B, macroglobulinemia Waldenström, leucemie Burkitt, boala Hodgkin, mielom multiplu, leucemie mieloidă acută, leucemie juvenilă mielomonocitică, leucemie cu celule păroase, leucemie mastocitoplasmară, mastocitoză, boli mieloproliferative (MPD), neoplasme mieloproliferative, poliglobulie esențială (PE), trombocitemie esențială (ET), mielofibroză primară (MFP), sindrom mielodisplazic, leucemie mielogenă cronică (BCR-ABL1-pozitivă), leucemie neutrofilă cronică, leucemie eozinofilă cronică, limfom primar al sistemului nervos central (SNC), limfom primar multifocal al sistemului nervos periferic (SNP), cancer de timus, cancer de creier, glioblastom, cancer pulmonar, cancer de celule scuamoase, cancer de piele (*de exemplu*, melanom), cancer ocular, retinoblastom, melanom intraocular, cancere de cavitate bucală și orofaringiene, cancer de vezică, cancer gastric, cancer de stomac, cancer de pancreas, cancer de san, cancer de col uterin, cancer de cap și de gât, cancer renal, cancer de rinichi, cancer de ficat, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer colorectal, cancer osos (*de exemplu*, cancer osos metastazic), cancer esofagian, cancer testicular, cancer ginecologic, cancer tiroidian, cancer epidermoid, cancer legat de SIDA (*de exemplu*, limfom), carcinom cervical indus viral (papilomavirus uman), carcinom nazofaringian (virus Epstein-Barr), sarcomul Kaposi, limfom primar de efuziune (herpevirusul sarcomului Kaposi), carcinomul hepatocelular (virusuri hepatita B și hepatita C), leucemie cu limfocite (virusul leucemiei cu limfocite T umane-1), hiperplazie benignă a pielii, restenoză, hipertrofie prostatică benignă, angiogeneză tumorală, boală inflamatorie cronică, poliartrită reumatoidă, ateroscleroză, boală inflamatorie cronică a intestinului, boli ale pielii precum psoriazis, eczemă și sclerodermie, diabet, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate, degenerare maculară legată de vârstă, hemangiom, rectocolită hemoragică, dermatită atopică, pușită, spondilartrită, uveită, boala Behcet, polimialgie reumatică, arterită cu celule gigant, sarcoidoză, boala Kawasopat, artrita idiopatică juvenilă, hidrosadenita supurativă, sindromul Sjögren, artrita psoriazică, artrita reumatoidă juvenilă, spondilită anchilozantă, boala Crohn, lupus și nefropatie lupică.

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă

cristalină destinată utilizării în tratarea unei boli hiperproliferative la un mamifer, în care boala hiperproliferativă este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular și macroglobulinemia Waldenstrom.

5           Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină și un acidulant extragranular utilizat pentru tratarea unei boli hiperproliferative la un mamifer, în care boala hiperproliferativă este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular și macroglobulinemia Waldenstrom.

10           Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(fără piridină-2-il)benzamidă cristalină un acidulant extragranular și un agent de reducere a acidului pentru utilizare în tratarea unei boli hiperproliferative la un mamifer.

15

#### DESCRIEREA PE SCURT A FIGURILOR

Expunerea pe scurt de mai sus, precum și următoarea descriere detaliată a invenției, vor fi mai bine înțelese atunci când sunt lecturate împreună cu desenele anexate.

FIG. 1 ilustrează o diagramă a PXRD de transmisie a Formei I (proba PP502-P1) a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 2 ilustrează un spectru Raman al Formei I a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 3 ilustrează un spectru infraroșu (IR) al Formei I a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 4 ilustrează o diagramă a PXRD de transmisie a Formei II a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 5 ilustrează un spectru Raman al Formei II a bazei libere cu Formula (1).

25 FIG. 6 ilustrează o diagramă a PXRD de transmisie a Formei III a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 7 ilustrează un spectru Raman al Formei III a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 8 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei IV metastabilă a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 9 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei V metastabile a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 10 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei VI metastabilă a bazei libere cu Formula (1).

30 FIG. 11 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei VII metastabilă a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 12 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei VIII metastabilă a bazei libere cu Formula (1).

FIG. 13 ilustrează o diagramă a PXRD a Formulei (1) amorfe.

FIG. 14 ilustrează spectrul Raman a Formulei (1) amorfe.

FIG. 15 ilustrează o diagramă a PXRD de reflexie a Formei A a sării fumarat cu Formula (1).

35 FIG. 16 ilustrează o diagramă a PXRD de reflexie a Formei A a sării maleat cu Formula (1).

FIG. 17 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei A a sării fosfat cu Formula (1).

FIG. 18 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei A a sării L-tartrat cu Formula (1).

FIG. 19 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei A a sării citrat cu Formula (1) (proba SP211-CIT-P4) cristalizată din apă-acetonă.

40 FIG. 20 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei A a sării citrat cu Formula (1) (proba SP211-CIT-P6) cristalizată din 1-propanol.

FIG. 21 ilustrează o diagramă a PXRD a unei Probe de Forma A a sării gentisat cu Formula (1) monohidrat.

FIG. 22 ilustrează o diagramă a PXRD a Formei A a sării oxalat cu Formula (1).

FIG. 23 ilustrează o diagramă a PXRD al unei Probe de Forma A a unei sări de sulfat cu Formula (1).

5 FIG. 24 ilustrează o distribuție a speciilor pentru Formula (1) pe baza valorilor de pH calculate: 2,2, 6,1 și 11,5.

FIG. 25 ilustrează solubilitatea dependentă de pH a bazei libere cu Formula (1) (proba PP502-P1) cu soluții HCl și tampon ca mediu solvent. Marcajele cerc corespund rezultatelor din primul set de experimente, iar marcajele romb corespund rezultatelor din cel de-al doilea set de experimente.

10 FIG. 26 ilustrează distribuția și solubilitatea speciilor în funcție de pH pentru Formula (1).

FIG. 27 ilustrează solubilitatea dependentă de temperatură a Formulei (1) în acetonă (pătrate), etanol (puncte și linie), 96% etanol (triunghiuri) și 1-propanol (romburi). Linia verticală ilustrează temperatura de fierbere a etanolului.

15 FIG. 28 prezintă rezultate ale ratei de dizolvare intrinsecă pentru Formele I și II ale bazei libere cu Formula (1).

FIG. 29 ilustrează datele de expunere la câini pentru Formele I și II ale bazei libere cu Formula (1).

FIG. 30 ilustrează o comparație a profilurilor de dizolvare a formulărilor cu Formula (1) la un pH de 3,4.

20 FIG. 31 ilustrează o comparație a profilurilor de dizolvare a formulărilor cu Formula (1) la un pH de 5,5.

FIG. 32 ilustrează tendințele în ASC,  $C_{max}$ , și  $T_{max}$  pentru cainii condiționați tratați cu o formulare cu Formula (1) cu acidulant și patru forme de sare cu Formula (1). Au fost administrate capsule lichide ("liq cap") (100 mg) pentru comparație cu formele solide. Capsule solide cu o concentrație de 100 mg în formularea clinică a Formei I a Formulei (1) au fost administrate câinilor înainte sau după un tratament zilnic cu omeprazol pentru a reduce aciditatea stomacului. Fazele de studiu ulterioare după 4 zile de administrare omeprazol (10 mg/zi); Tratamentul cu omeprazol a continuat pe parcursul studiului. O formulare acidulantă cu Forma I a Formulei (1) ("FA-3") a fost comparată cu săruri maleat F-1, fosfat F-1, fumarat F-1, tartrat F-1, precum și cu formulări de control (F -1 bază liberă și F-2) și administrat ca 100 mg echivalent de bază liberă în capsule. Expunerile de săruri și capsulele de

25 Forma I a Formulei (1) formulate cu acidulant sau folosind o formă de sare cu Formula (1) au fost crescute în raport cu expunerea Formei I în prezența omeprazolului.

FIG. 33 ilustrează valorile ASC și  $C_{max}$  normalizate în doză pentru Formula (1) la câini, comparând capsule lichide ("Liq Cap") (media  $n = 2$ ), formularea F-2 (media de  $n = 5$ ), formularea F-2 cu omeprazol ("F-2/Omep", care prezintă pierderea expunerii pentru Formula (1)) și cinci formulări ale prezentei invenții care restabilesc expunerea în prezența omeprazolului: FA-3 (cu acidulant, "FA-3/Omep"), Maleat F-1 ("Maleat/Omep"), fosfat F-1 ("Fosfat/Omep"), fumarat F-1 ("Fumarat/Omep") și tartrat F-1 ("Tartrat/Omep").

35

## DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Deși realizările preferate conform invenției sunt prezentate și descrise în conținut, astfel de realizări sunt furnizate doar cu titlu de exemplu și nu sunt destinate să limiteze altfel scopul invenției. În practica invenției pot fi utilizate diverse alternative la variantele descrise conform invenției.

## 5 **Definiții**

Cu excepția cazului în care se definește altfel, toți termenii tehnici și științifici folosiți în conținut au aceeași semnificație ca în mod obișnuit înțeles de către un specialist în domeniul din care face parte această invenție.

10 Termenul "formă solidă" se poate referi la o formă sau fază solidă cristalină, incluzând o bază liberă cristalină și o sare cristalină.

Termenii "administrare concomitentă", "administrare concomitentă", "administrați în combinație cu" și "în administrare în combinație cu", așa cum este utilizat în conținut, cuprind administrarea a doi sau mai mulți agenți la un subiect, astfel încât atât agenții cât și/sau metaboliții sunt prezenți în același timp la subiect. Administrarea concomitentă include administrarea simultană  
15 in compoziții separate, administrarea în momente diferite in compoziții separate sau administrarea intr-o compoziție în care sunt prezenți doi sau mai mulți agenți.

Termenul "cantitate eficientă" sau "cantitate eficientă terapeutic" se referă la acea cantitate a unui compus sau combinație de compuși așa cum este descris în conținut, care este suficientă pentru a efectua aplicația prevăzută, incluzând, dar fără a se limita la, tratamentul bolii. O cantitate eficientă  
20 terapeutic poate varia în funcție de aplicația dorită (*in vitro* sau *in vivo*), sau subiectul și starea bolii tratate (*de exemplu*, greutatea, vârsta și sexul subiectului), gravitatea stării bolii, modul de administrare, *etc.* care poate fi determinate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu. Termenul se aplică și unei doze care va induce un răspuns particular în celulele țintă (*de exemplu*, reducerea aderenței trombocitelor și/sau a migrației celulare). Doza specifică va varia în funcție de  
25 compușii selectați, de regimul de dozare care trebuie urmat, dacă compusul este administrat în combinație cu alți compuși, momentul administrării, țesutul căruia i se administrează și sistemul de administrare fizică în care compusul este transportat.

Termenii "QD", "qd" sau "q.d." semnifică *quaque die*, o dată pe zi sau o dată zilnic. Termenii "BID", "bid" sau "b.i.d" semnifică *bis in die*, de două ori pe zi sau de două ori zilnic. Termenii "TID",  
30 "tid" sau "t.i.d." semnifică *ter in die*, de trei ori pe zi sau de trei ori zilnic. Termenii "QID", "qid" sau "q.i.d." semnifică *quater in die*, de patru ori pe zi sau de patru ori zilnic.

Un "efect terapeutic" așa cum este utilizat acest termen, cuprinde un beneficiu terapeutic și/sau un beneficiu profilactic, așa cum este descris mai sus. Un efect profilactic include întârzierea sau eliminarea apariției unei boli sau afecțiuni, întârzierea sau eliminarea debutului simptomelor unei  
35 boli sau afecțiuni, încetinirea, oprirea sau inversarea progresiei unei boli sau afecțiuni sau a oricărei combinații a acesteia.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la sărurile derivate dintr-o varietate de contraioni organici și anorganici, incluzând fumarat, maleat, fosfat, L-tartrat, citrat, gentisat, oxalat și  
40 contra-ioni de sulfați. Sărurile de adăugare de acid acceptabile farmaceutic pot fi formate cu acizi anorganici și acizi organici.

"Purtător acceptabil farmaceutic" sau "excipient acceptabil farmaceutic" este destinat să includă orice și toți solvenții, mediile de dispersie, acoperirile, agenții antibacterieni și antifungici, agenții izotonici și de întârziere a absorbției. Cu excepția cazului în care orice mediu sau agent convențional este incompatibil cu ingredientul activ, se are în vedere utilizarea sa în compozițiile terapeutice conform invenției. Ingrediente active suplimentare pot fi, de asemenea, încorporate în compozițiile descrise.

Termenul "*in vivo*" se referă la un eveniment care are loc în corpul unui subiect.

Termenul "*in vitro*" se referă la un eveniment care are locuri în afara corpului unui subiect. Testele *in vitro* cuprind teste bazate pe celule în care sunt folosite celule vii sau moarte și pot cuprinde, de asemenea, un test fără celule în care nu sunt folosite celule intacte.

Termenul "extragranular" se referă la substanțe care se află în afara granulei, *de exemplu*, o substanță adăugată la granule (multiparticule compacte formate dintr-un proces de granulare) și amestecată fizic cu granule, dar care nu este conținută în granule.

Termenul "intragranular" se referă la substanțe care se află într-o granulă (un multiparticule compacte formate dintr-un proces de granulare). Granulele pot fi formate prin procese precum granulara umedă (*adică*, preparat cu umiditate sau abur, termic, topit, înghețat, spumă și alte procese) sau granulare uscată.

Termenul "acidulant" se referă la o substanță care crește aciditatea.

Termenii "transmisie" sau "modul de transmisie", atunci când sunt folosiți împreună cu difracția de raze X pe pulbere, se referă la modul de selectare a transmisiei (cunoscut și sub denumirea de Debye-Scherrer). Termenii "reflexie" sau "modul de reflexie", atunci când sunt folosiți în combinație cu difracția de raze X pe pulbere, se referă la modul de analiză a reflexiei (cunoscut și sub denumirea de Bragg-Brentano).

Cu excepția cazului în care se prevede altfel, structurile chimice descrise în conținut sunt destinate să includă compuși care diferă numai în prezența unui sau a mai multor atomi îmbogății izotopic. De exemplu, compuși în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu deuteriu sau tritium sau în care unul sau mai mulți atomi de carbon sunt înlocuiți de atomi de carbon îmbogății în  $^{13}\text{C}$ - sau  $^{14}\text{C}$ , se află în sfera de aplicare a acestei invenții.

Atunci când intervalele sunt utilizate în conținut pentru a descrie, de exemplu, proprietățile fizice sau chimice, cum ar fi greutatea moleculară sau formulele chimice, toate combinațiile și subcombinațiile de intervale și realizări specifice ale acestora sunt destinate să fie incluse. Utilizarea termenului "aproximativ" sau "circa" atunci când se referă la un număr sau un interval numeric înseamnă că numărul sau intervalul numeric la care se face referire este o aproximare în cadrul variabilității experimentale (sau în cadrul unei erori experimentale statistice) și, astfel, numărul sau intervalul numeric poate varia de la 1% la 15% din numărul menționat sau intervalul numeric. Termenul "cuprinzând" (și termeni înrudiți precum "cuprinde" sau "cuprinzând" sau "are" sau "având") include acele variante de realizare, cum ar fi, de exemplu, o realizare a oricărei compoziții de materie, metodă sau proces care "constau în" sau "constau în esență din" caracteristicile descrise.

"Puritatea enantiomerică", așa cum este utilizat în conținut, se referă la cantitățile relative, exprimate în procente, din prezența unui enantiomer specific în raport cu celălalt enantiomer. De exemplu, dacă un compus, care poate avea o configurație izomerică (R)- sau (S)-, este prezentă ca un

amestec racemic, puritatea enantiomerică este de aproximativ 50% în raport cu izomerul (R)- sau (S)-. Dacă acel compus are o formă izomerică predominantă asupra celuilalt, de exemplu, 80% izomer (S) și 20 % izomer (R), puritatea enantiomerică a compusului în raport cu forma izomerică (S) este de 80%. Puritatea enantiomerică a unui compus poate fi determinată într-o serie de moduri, incluzând, dar fără a se limita la cromatografie folosind un suport chiral, măsurarea polarimetrică a rotației luminii polarizate, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară folosind reactivi de schimb chiral care includ, dar nu sunt limitate la lantanide care conțin complecși chirali sau reactivi Pirkle sau derivatizarea unui compus folosind un compus chiral cum ar fi acidul Mosher, urmată de cromatografie sau spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară.

În realizări preferate, compoziția îmbogățită enantiomeric are o activitate mai mare în ceea ce privește utilitatea terapeutică per unitate de masă decât amestecul racemic al compoziției respective. Enantiomerii pot fi izolați din amestecuri prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, incluzând cromatografia lichidă de înaltă presiune chirală (HPLC) și formarea și cristalizarea sărurilor chirale; sau enantiomerii preferați pot fi preparați prin sinteze asimetrice. Vezi, de exemplu, Jacques, și colab., Enantiomers, Racemates and Resolutions, Wiley Interscience, New York, 1981; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, NY, 1962; and Eliel and Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York, 1994.

Termenii "îmbogățit enantiomeric" și "non-racemic", așa cum sunt folosiți în conținut, se referă la compoziții în care procentul în greutate al unui enantiomer este mai mare decât cantitatea acelui enantiomer într-un amestec de control al compoziției racemice (*de exemplu*, mai mare de 1: 1 în greutate). De exemplu, un preparat îmbogățit enantiomeric al enantiomerului (S), înseamnă un preparat al compusului având mai mult de 50% din greutatea enantiomerului (S- în raport cu enantiomerul (R), cum ar fi cel puțin 75% din greutate sau, de exemplu, cel puțin 80% din greutate. În unele realizări, îmbogățirea poate fi semnificativ mai mare de 80% în greutate, oferind un preparat "substanțial enantiomeric îmbogățit" sau un preparat "substanțial non-racemic", care se referă la preparate din compoziții care au cel puțin 85% în greutate un enantiomer în raport cu alți enantiomeri, cum ar fi cel puțin 90% în greutate sau cum ar fi cel puțin 95% în greutate. Termenii "enantiomeric pur" sau "substanțial enantiomeric pur" se referă la o compoziție care cuprinde cel puțin 98% dintr-un singur enantiomer și mai puțin de 2% din enantiomerul opus.

"Fragment" se referă la un segment specific sau un grupare funcțională a unei molecule. Fragmentele chimice sunt adesea entități chimice recunoscute încorporate sau anexate la o moleculă.

"Tautomerii" sunt izomeri structural diferiți care se interconectează prin tautomerizare. "Tautomerizarea" este o formă de izomerizare și include tautomerizare prototrop sau cu schimbare de protoni, care este considerată un subset de chimie acid-bazică. "Tautomerizarea prototrop" sau "tautomerizarea cu schimb de proton" implică migrarea unui proton însoțit de modificări în ordinea legăturilor, adesea schimbul unei legături unice cu o legătură dublă adiacentă. Acolo unde tautomerizarea este posibilă (*de exemplu*, în soluție) se poate ajunge la un echilibru chimic al tautomerilor. Un exemplu de tautomerizare este tautomerizarea ceto-enolului. Un exemplu specific de tautomerizare a ceto-enolului este interconversia tautomerilor pentan-2,4-dionă și 4-hidroxipent-3-en-2-onă. Un alt exemplu de tautomerizare este tautomerizarea fenol-ceto. Formarea de forme solide în

diferite stări de tautomerizare este cunoscută sub numele de "dezmotropie" și astfel de forme sunt cunoscute sub numele de "dezmotrope".

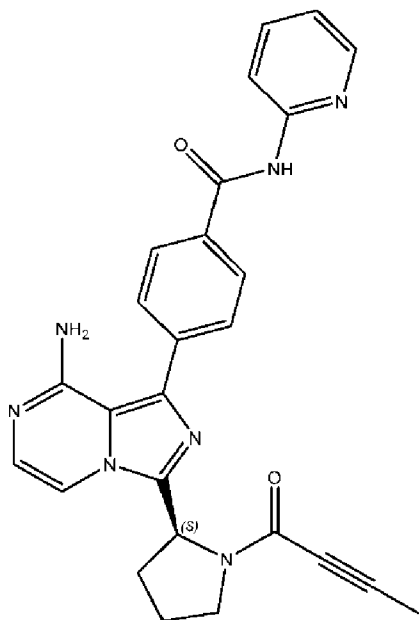
Compozițiile invenției includ de asemenea solvați și hidrați, precum și amestecuri ale acestora. "Formă cristalină", "formă" și "polimorf" sunt destinate să includă toate formele cristaline ale compusului, incluzând, de exemplu, polimorfi, pseudopolimorfi, solvați, hidrați, polimorfi non-solvați (inclusiv anhidrați) și polimorfi conformaționali sub formă de amestecuri ale acestora, cu excepția cazului în care se face referire la o formă cristalină particulară.

"Solvat" se referă la o fază cristalină a unui compus în asociere fizică cu una sau mai multe molecule ale unui solvent. Faza cristalină a unui compus în asociere fizică cu una sau mai multe molecule de apă este denumită "hidrat".

"Formă amorfă" se referă la o formă a unui compus, sau a unei sări sau a unui complex molecular al unui compus, căreia îi lipsește ordinea cristalină de lungă durată.

### Forme cristaline

(S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (Formula (1)) are următoarea structură chimică:



Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere, care cuprinde varfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și 15,7 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost obținută folosind sursa de radiații Cu-K<sub>α1</sub>. Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere, care

cuprinde varfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și 15,7 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ și vârfuri la 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 și 18,2 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost obținută folosind sursa de radiații Cu-K<sub>α1</sub>. Într-o realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere

(S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină, în care Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este caracterizată printr-o diagramă a difracției de raze X pe pulbere în mod substanțial în concordanță cu diagrama difracției de raze X pe pulbere din Fig. 1, care poate fi măsurată folosind modul de transmisie sau modul de reflexie, în care diagrama de difracție cu raze X pe pulbere a fost obținut folosind sursa de radiații Cu-K<sub>α1</sub>. Într-o realizare, diagrama difracției de raze X pe pulbere din oricare dintre variantele de mai sus este măsurată în modul de transmisie. Într-o variantă de realizare, diagrama difracției de raze X pe pulbere din oricare dintre variantele de mai sus este măsurat în modul de reflexie.

Se cunoaște în domeniu că se poate obține o diagramă a difracției cu pulbere cu raze X care are una sau mai multe erori de măsurare în funcție de condițiile de măsurare (cum ar fi echipamentul, pregătirea probei sau instrumentul utilizat). În particular, se știe în general că intensitățile unei diagrame a difracției de raze X pe pulbere cu pot varia în funcție de condițiile de măsurare și de prepararea probei. De exemplu, specialiștii în domeniul difracției de raze X pe pulbere vor realiza că intensitățile relative ale vârfurilor pot varia în funcție de orientarea probei testate și în funcție de tipul și setările instrumentului utilizat. O persoană de specialitate își va da seama, de asemenea, că poziția reflexiilor poate fi afectată de înălțimea precisă la care proba se află în difractometru, de planitatea suprafeței probei și de calibrarea zero a difractometrului. Prin urmare, o persoană de specialitate în domeniu va aprecia că datele diagramei difracției prezentată în conținut nu trebuie interpretate ca fiind absolute și orice formă cristalină care furnizează o diagramă a difracției substanțial aceeași cu cele dezvăluite în conținut se încadrează în scopul prezentei dezvăluiri. Pentru informații suplimentare, consultați Jenkins și Snyder, Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, 1996.

Este cunoscut și în domeniu că se pot obține spectre IR și Raman, care pot varia în funcție de condițiile de măsurare. Instrumentul, modul de analiză (de exemplu, analiză IR de reflexie totală atenuată versus analiză IR de transmisie) și calibrarea instrumentului pot afecta pozițiile și intensitățile de vârf. O persoană de specialitate în domeniu va aprecia că spectrele prezentate în conținut nu trebuie interpretate ca fiind absolute și orice formă cristalină care furnizează un spectru în mod substanțial identic cu cele dezvăluite în conținut intră în sfera de aplicare a prezentei dezvăluiri. Pentru informații suplimentare, consultați Colthup și colab., Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 3rd Ed., Academic Press, 1990.

Forma I a bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă cristalină oferă numeroase avantaje surprinzătoare asupra bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă amorfă din stadiul tehnicii, incluzând stabilitatea chimică îmbunătățită și higroscopicitatea redusă considerabil. În ceea ce privește alte forme noi ale bazei libere (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină dezvăluită în conținut, Forma I oferă avantaje surprinzătoare, inclusiv stabilitate termodinamică îmbunătățită, viteză

de dizolvare mai rapidă, performanță îmbunătățită în stomac și mediul gastric (inclusiv evitarea sau reducerea precipitării din soluție la o schimbare la pH mai mare), expunere îmbunătățită la mamifere și procesabilitate superioară pentru formularea medicamentului în produse finite adecvate pentru pacienți.

5

### **Compoziții farmaceutice**

Intr-o realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând Forma I a bazei libere cu Formula (1).

10 Compozițiile farmaceutice sunt formulate în mod tipic pentru a furniza o cantitate eficientă terapeutică dintr-o formă solidă a inhibitorului BTK cu Formula (1), ca ingredient activ, sau o sare, ester, prometabolit, solvat, hidrat sau derivat al acestuia acceptabili farmaceutic. Atunci când se dorește, compozițiile farmaceutice conțin o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și unul sau mai mulți excipienți, purtători acceptabili farmaceutic, incluzând diluanți și umpluturi solide inerte, diluanți, intensificatori de permeație, solubilizatori sau adjuvanți. Compozițiile farmaceutice pot  
15 conține, de asemenea, un acidulant, așa cum este descris în conținut, pentru reducerea sau depășirea efectelor agenților de reducere acizi la expunerea inhibitorului BTK cu Formula (1).

În unele realizări, concentrația Formei I a bazei libere cu Formula (1) furnizată în compozițiile farmaceutice conform invenției este în mod independent mai mică decât, de exemplu, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50 %, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%,  
20 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002% sau 0,001% în g/g, g/v sau v/v, în raport cu masa totală sau volumul compoziției farmaceutice.

In unele exemple de realizare, concentrația Formei I a bazei libere cu Formula (1) furnizată  
25 în compozițiile farmaceutice conform invenției este în mod independent mai mare de 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%,  
30 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25 % 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002% sau 0,001% în g/g, g/v sau v/v, relativ la masa totală sau volumul compoziției farmaceutice.

35 În unele variante de realizare, concentrația Formei I a bazei libere cu Formula (1) conform invenției este independentă în domeniul de la aproximativ 0,0001% până la aproximativ 50%, aproximativ 0,001% până la aproximativ 40%, aproximativ 0,01% până la aproximativ 30% aproximativ 0,02% până la aproximativ 29%, aproximativ 0,03% până la aproximativ 28%, aproximativ 0,04% până la aproximativ 27%, aproximativ 0,05% până la aproximativ 26%,  
40 aproximativ 0,06% până la aproximativ 25%, aproximativ 0,07% până la aproximativ 24%, aproximativ 0,08% până la aproximativ 23%, aproximativ 0,09% până la aproximativ 22%,

aproximativ 0,1% până la aproximativ 21%, aproximativ 0,2% până la aproximativ 20%, aproximativ 0,3% până la aproximativ 19%, aproximativ 0,4% până la aproximativ 18%, aproximativ 0,5% la aproximativ 17%, aproximativ 0,6% până la aproximativ 16%, aproximativ 0,7% până la aproximativ 15%, aproximativ 0,8% până la aproximativ 14%, aproximativ 0,9% până la aproximativ 12% sau  
5 aproximativ 1% până la aproximativ 10% g/g, g/v sau v/v, raportat la masa sau volumul total al compoziției farmaceutice.

În unele variante de realizare, concentrația Formei I a bazei libere cu Formula (1) conform invenției este independentă în domeniul de la aproximativ 0,001% până la aproximativ 10%, aproximativ 0,01% până la aproximativ 5%, aproximativ 0,02% până la aproximativ 4,5%  
10 aproximativ 0,03% până la aproximativ 4%, aproximativ 0,04% până la aproximativ 3,5%, aproximativ 0,05% până la aproximativ 3%, aproximativ 0,06% până la aproximativ 2,5%, aproximativ 0,07% până la aproximativ 2%, aproximativ 0,08% până la aproximativ 1,5%, aproximativ 0,09% până la aproximativ 1%, aproximativ 0,1% până la aproximativ 0,9% în g/g, g/v sau v, în raport cu masa totală sau volumul compoziției farmaceutice.

În unele realizări, cantitatea de Formă I a bazei libere cu Formula (1) conform invenției este independent egală sau mai mică de 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g,  
15 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g sau 0,0001 g.

În unele realizări, cantitatea de Formă I a bazei libere cu Formula (1) conform invenției este în mod independent mai mult de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g,  
20 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 sau 3 g.

Forma I a bazei libere cu Formula (1) conform invenției este eficientă într-o gamă largă de dozare. De exemplu, în tratamentul oamenilor adulți, dozele variază în mod independent de la 0,01 la  
30 1000 mg, de la 0,5 la 100 mg, de la 1 la 50 mg pe zi, de la 2 la 40 mg pe zi și de la 5 la 25 mg pe zi sunt exemple de doze care pot fi utilizate. Doza exactă va depinde de calea de administrare, de forma în care se administrează compusul, de sexul și vârsta subiectului care trebuie tratat, de greutatea corporală a subiectului care trebuie tratat și de preferința și experiența medicului curant.

În realizări selectate, invenția furnizează o compoziție farmaceutică pentru administrare orală  
35 care conține Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un excipient farmaceutic potrivit pentru administrare orală.

În realizări selectate, invenția furnizează o compoziție farmaceutică solidă pentru administrare orală care conține: (i) o cantitate eficientă de Forma I a bazei libere cu Formula (1) și (ii)  
40 un excipient farmaceutic potrivit pentru administrarea orală. În realizări selectate, compoziția conține în plus (iii) o cantitate eficientă dintr-un alt ingredient farmaceutic activ.

În realizări selectate, compoziția farmaceutică poate fi o compoziție farmaceutică lichidă potrivită pentru consum oral. Compozițiile farmaceutice conform invenției potrivite pentru administrare orală pot fi prezentate ca forme de dozare discrete, cum ar fi capsule, pliculețe sau tablete, sau lichide sau spray-uri aerosol conținând fiecare o cantitate predeterminată de ingredient activ sub formă pe pulbere sau granule, o soluție, sau o suspensie într-un lichid apos sau non-apos, o emulsie ulei în apă sau o emulsie apă în ulei. Compozițiile farmaceutice conform invenției includ, de asemenea, pulbere pentru reconstituire, pulberi pentru consumuri orale, sticle (cum ar fi pulbere sau lichid în sticlă), pelicule de dizolvare orală, pastile, paste, tuburi, gume și ambalaje. Astfel de forme de dozare pot fi preparate prin oricare dintre metodele farmaceutice, dar toate metodele includ etapa de asociere a ingredientului activ (ingredientelor) în asociere cu purtătorul, care constituie unul sau mai multe ingrediente necesare. În general, compozițiile sunt preparate amestecând uniform și intim ingredientul (ingredientele) activ cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii, și apoi, dacă este necesar, modelând produsul în prezentarea dorită. De exemplu, o tabletă poate fi preparată prin compresie sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente accesorii. Comprimatele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă cu flux liber, cum ar fi pulbere sau granule, opțional amestecate cu un excipient cum ar fi, dar fără a se limita la, un liant, un lubrifianț, un diluant inert și/sau un agent activ de suprafață sau de dispersie. Tabletele turnate pot fi realizate prin modelarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus pulbere umezit cu un diluant lichid inert.

Invenția cuprinde suplimentar compoziții farmaceutice și forme de dozare anhidre, deoarece apa poate facilita degradarea unor compuși. De exemplu, se poate adăuga apă (*de exemplu, 5%*) în domeniul farmaceutic, ca mijloc de a simula depozitarea pe termen lung, pentru a determina caracteristici precum durata de valabilitate sau stabilitatea formulărilor în timp. Compozițiile farmaceutice și formele de dozare anhidre conform invenției pot fi preparate folosind ingrediente anhidre sau cu conținut de umiditate scăzută și condiții de umiditate scăzută sau umiditate scăzută. Compozițiile farmaceutice și formele de dozare conform invenției care conțin lactoză pot fi făcute anhidre dacă se așteaptă un contact substanțial cu condițiile de umiditate și/sau umiditatea în timpul fabricării, ambalării și/sau depozitării. O compoziție farmaceutică anhidră poate fi preparată și păstrată astfel încât natura sa anhidră să fie menținută. În consecință, compozițiile anhidre pot fi ambalate folosind materiale cunoscute pentru a preveni expunerea la apă, astfel încât să poată fi incluse în truse cu formulare adecvate. Exemple de ambalaje adecvate includ, dar nu se limitează la, folii închise ermetic, plastic sau altele asemenea, recipiente pentru doze unitare, ambalaje cu blister și pachete cu bandă.

Fiecare dintre formele solide ale inhibitorului BTK cu Formula (1) poate fi combinată într-un amestec intim cu un purtător farmaceutic conform tehnicilor convenționale de compunere farmaceutică. Purtătorul poate lua o mare varietate de forme în funcție de forma de preparare dorită pentru administrare. În prepararea compozițiilor pentru o formă de dozare orală, oricare dintre mediile farmaceutice uzuale pot fi folosite ca purtători, cum ar fi, de exemplu, apă, glicoli, uleiuri, alcoolii, agenți aromatizanți, conservanți, agenți de colorare și altele asemenea. Preparate lichide orale (cum ar fi suspensii, soluții și elixiri) sau aerosoli; sau purtători, cum ar fi amidonuri, zaharuri, celuloză microcristalină, diluanți, agenți de granulare, lubrifianți, alunecări, lianți și agenți de dezintegrare pot

fi folosiți în cazul preparatelor solide orale, în unele variante de realizare fără a utiliza utilizarea lactozei. De exemplu, purtătorii potriviți includ pulberi, capsule și tablete, cu preparate orale solide. Dacă se dorește, comprimatele pot fi acoperite prin tehnici apoase sau neapoase standard.

Lianții adecvați pentru utilizare în compoziții farmaceutice și forme de dozare includ, dar nu se limitează la, amidon de porumb, amidon de cartofi sau alte amidonuri, gelatină, gume naturale și sintetice, cum ar fi acacia, alginat de sodiu, acid alginic, alți algi, pudre tragacanth, gumă guar, celuloză și derivații săi (*de exemplu*, etil celuloză, acetat de celuloză, carboximetil celuloză de calciu, carboximetil celuloză de sodiu), polivinil piroolidonă, metil celuloză, amidon pre-gelatinizat, hidroxiopropil metil celuloză, celuloză microcristalină și amestecuri ale acestora.

Exemple de materiale de umplură adecvate pentru utilizare în compozițiile farmaceutice și formele de dozare dezvoltate în conținut includ, dar nu sunt limitate la talc, carbonat de calciu (*de exemplu*, granule sau pulbere), celuloză microcristalină, celuloză pudră, dextrat, caolin, manitol, acid silicic, sorbitol, amidon, amidon pre-gelatinizat și amestecuri ale acestora.

Dezintegranții pot fi folosiți în compozițiile invenției pentru a furniza tablete care se dezintegrează atunci când sunt expuse unui mediu apos. O cantitate prea mare parte din dezintegrant poate produce tablete care se dezintegrează în recipient. Prea puțin poate fi insuficient pentru a se produce dezintegrarea, modificand astfel rata și întinderea eliberării ingredientelor active a formei de dozare. Astfel, o cantitate suficientă de dezintegrant care nu este nici prea mică, nici prea mare pentru a modifica în mod dăunător eliberarea ingredientului (ingredientelor) activ(i) poate fi utilizată pentru a forma formele de dozare ale compușilor dezvoltăți în conținut. Cantitatea de dezintegrant utilizată poate varia în funcție de tipul cu formulare și modul de administrare și poate fi ușor de decis de către specialiștii în domeniu. În compoziția farmaceutică pot fi utilizate aproximativ 0,5 până la 15% în greutate din dezintegrant, sau aproximativ 1 până la aproximativ 5 procente în greutate din dezintegrant. Dezintegranții care pot fi folosiți pentru a forma compoziții farmaceutice și forme de dozare conform invenției includ, dar nu sunt limitați la, agar-agar, acid alginic, carbonat de calciu, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, crospovidona, polacrilin de potasiu, amidon glicolat de sodiu, amidon de cartof sau amidon tapioca, alte amidonuri, amidon pre-gelatinizat, alte amidonuri, argile, alte algi, alte celuloze, gume sau amestecuri ale acestora.

Lubrifianții care pot fi folosiți pentru a forma compoziții farmaceutice și forme de dozare conform invenției includ, dar nu se limitează la, stearat de calciu, stearat de magneziu, ulei mineral, ulei mineral clar, glicerină, sorbitol, manitol, polietilenglicol, alți glicoli, acid stearic, fumarat de stearil de sodiu, lauril sulfat de sodiu, talc, ulei vegetal hidrogenat (*de exemplu*, ulei de arahide, ulei de semințe de bumbac, ulei de floarea soarelui, ulei de susan, ulei de măsline, ulei de porumb și ulei de soia), stearat de zinc, oleat de etil, etil oleat, agar sau amestecuri ale acestora. Lubrifianții suplimentari includ, de exemplu, un gel de silice siloid, un aerosol coagulat de silice sintetică, celuloză microcristalină silicifiată sau amestecuri ale acestora. Se poate adăuga în mod opțional un lubrifiant, într-o cantitate mai mică de aproximativ 1% în greutate din compoziția farmaceutică.

Atunci când suspensiile apoase și/sau elixirurile sunt dorite pentru administrare orală, ingredientul activ esențial din acesta poate fi combinat cu diverși agenți de îndulcire sau aromatizanți, coloranți sau vopseluri și, dacă se dorește, agenți emulsionanți și/sau de agenți de suspendare,

împreună cu astfel de diluanți ca apă, etanol, propilenglicol, glicerină și diferite combinații ale acestora.

Comprimatele pot fi neacoperite sau acoperite prin tehnici cunoscute pentru a întârzia dezintegrarea și absorbția în tractul gastrointestinal și, prin urmare, să furnizeze o acțiune susținută pe o perioadă mai lungă. De exemplu, poate fi folosit un material cu întârziere de timp, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril. Formulările pentru utilizare orală pot fi, de asemenea, prezentate sub formă de capsule de gelatină dură în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid inert, de exemplu, carbonat de calciu, fosfat de calciu sau caolin sau ca și capsule moi de gelatină în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau un mediu de ulei, de exemplu, ulei de arahide, parafină lichidă sau ulei de măsline.

Surfactanții care pot fi folosiți pentru a forma compoziții farmaceutice și forme de dozare conform invenției includ, dar nu sunt limitați la, agenți tensioactivi hidrofilii, agenți tensioactivi lipofili și amestecuri ale acestora. Adică, poate fi folosit un amestec de agenți tensioactivi hidrofilii, un amestec de agenți tensioactivi lipofili sau poate fi folosit un amestec de cel puțin un agent tensioactiv hidrofil și cel puțin un agent tensioactiv lipofil.

Un parametru empiric utilizat pentru a caracteriza hidrofilicitatea și hidrofobicitatea relativă a compușilor amifili neionici este echilibrul hidrofil-lipofil (valoarea "HLB"). Un agent tensioactiv hidrofil adecvat poate avea, în general, o valoare HLB de cel puțin 10, în timp ce agenții tensioactivi lipofili adecvați pot avea, în general, o valoare HLB de sau mai puțin de aproximativ 10, în timp ce surfactanții cu valori mai mari de HLB sunt mai hidrofilii și au o solubilitate mai mare în soluții apoase. Surfactanții hidrofilii sunt considerați în general acei compuși cu o valoare HLB mai mare de aproximativ 10, precum și compuși anionici, cationici sau zwitterionici pentru care balanța HLB nu este în general aplicabilă. În mod similar, agenți tensioactivi lipofili (*adică*, agenți tensioactivi hidrofobi) sunt compuși cu o valoare HLB egală sau mai mică de aproximativ 10. Cu toate acestea, valoarea HLB a unui agent tensioactiv este doar un ghid brut, utilizat în general pentru a permite formularea emulsiilor industriale, farmaceutice și cosmetice.

Surfactanții hidrofilii pot fi ionici sau neionici. Surfactanții ionici adecvați includ, dar nu sunt limitați la săruri alchilamonice; săruri de acid fusidic; derivați ai acizilor grași ai aminoacizilor, oligopeptidelor și polipeptidelor; derivații gliceridici ai aminoacizilor, oligopeptidelor și polipeptidelor; lecitine și lecitine hidrogenate; lizolecitine și lizolecitine hidrogenate; fosfolipide și derivați ai acestora; lizofosfolipide și derivați ai acestora; săruri de esteri cu acid gras carnitină; săruri de alchilsulfați; săruri ale acizilor grași; docusat de sodiu; acilacilați; esteri mono- și di-acetilați de acid tartric al mono- și di-gliceridelor; mono- și di-gliceride succinilat; esteri de acid citric al mono- și di-gliceridelor; și amestecuri ale acestora.

În cadrul grupului menționat mai sus, surfactanții ionici includ, ca exemplu: lecitine, lizolecitină, fosfolipide, lizofosfolipide și derivați ai acestora; săruri de esteri cu acid gras carnitină; săruri de alchilsulfați; săruri ale acizilor grași; docusat de sodiu; acilactilați; esteri mono- și di-acetilați de acid tartric al mono- și di-gliceridelor; mono- și di-gliceride succinilat; esteri de acid citric al mono- și di-gliceridelor; și amestecuri ale acestora.

Surfactanții ionici pot fi forme ionizate de lecitină, lizolecitină, fosfatidilcolină, fosfatidiletanolamină, fosfatidilglicerol, acid fosfatidic, fosfatidilserină, lizofosfatidilcolină,

lizofosfatidiletanolamină, lizofosfatidilglicerol, acid lizofosfatidic, lizofosfatidilserină, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamină, esteri ai acizilor grași, lactilic, stearoil- 2-lactilat, stearoil lactilat, monogliceride succinilat, esteri de acid tartric mono/diacetil de mono/digliceride, esteri de acid citric de mono/digliceride, colilsarozină, caproat, caprilat, caprat, laurat, miristat, 5 palmitat, oleat, ricinoleat, linolat, stearat, lauril sulfat, sulfat de teracicil, docusat, lauroil carnitine, palitoil carnitine, miristoil carnitine și săruri și amestecuri ale acestora.

Surfactanți non-ionici hidrofilii pot include, dar fără a se limita la, alchilglucozide; alchilmaltozide; alchiltioglucozide; lauril macrogolgliceride; polioxialchilen eteri cum ar fi polietilenglicoli eter alchil; polioxialchilen alchilfenoli cum ar fi polietilenglicol alchil fenoli; esteri ai 10 acizilor grași polioxialchilen alchil-fenol, cum ar fi monoesterii acizilor grași din polietilen glicol și esterii acizilor grași din polietilenglicol; esteri ai acizilor grași din polietilen glicol glicerol; esteri ai acizilor grași din poliglicerol; esteri ai acizilor grași polioxialchilen sorbitan cum ar fi esterii acizilor grași din polietilen glicol sorbitan; produse de transesterificare hidrofilă a unui polioliol cu cel puțin un membru al grupului constand din gliceride, uleiuri vegetale, uleiuri vegetale hidrogenate, acizi grași și 15 steroli; polioxietilen steroli, derivați și analogi ai acestora; vitamine polioxietilate și derivați ai acestora; bloc copolimeri polioxietilen-polioxipropilenă; și amestecuri ale acestora; esteri de acizi grași din polietilen glicol sorbitan și produse de transesterificare hidrofilă a unui polioliol cu cel puțin un membru al grupului constand din trigliceride, uleiuri vegetale și uleiuri vegetale hidrogenate. Polioliolul poate fi glicerol, etilen glicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol sau o zaharidă.

Alți agenți tensioactivi hidrofilii-non-ionici includ, fără limitare, PEG-10 laurat, PEG-12 laurat, PEG-20 laurat, PEG-32 laurat, PEG-32 diluat, PEG-12 oleat, PEG-15 oleat, PEG-20 oleat, PEG-20 dioleat, PEG-32 oleat, PEG-200 oleat, PEG-400 oleat, PEG-15 stearat, PEG-32 distearat, PEG-40 stearat, PEG-100 stearat, PEG-20 diluat, PEG-25 gliceril trioleat, PEG-32 dioleat, PEG-20 25 gliceril laurat, PEG-30 gliceril laurat, PEG-20 gliceril stearat, PEG-20 gliceril oleat, PEG-30 gliceril oleat, PEG-30 gliceril laurat, PEG-40 gliceril laurat, Ulei de sambure de palmier PEG-40, ulei de ricin hidrogenat PEG-50, ulei de ricin PEG-40, ulei de ricin PEG-35, ulei de ricin PEG-60, ulei de ricin hidrogenat PEG-40, ulei de ricin hidrogenat PEG-60, porumb PEG-60 ulei, gliceride PEG-6/caprilat, gliceride PEG-8/caprilat, gliceride poligliceril-10, colesterol PEG-30, PEG-25 fito sterol, PEG-30 sterol de soia, PEG-20 trioleat, PEG-40 sorbitan oleat, laurat sorbitan PEG-80, polisorbitat 20, 30 polisorbitat 80, eter lauril POE-9, eter lauril POE-23, eter oleilic POE-10, eter oleilic POE-20, eter stearil POE-20, succinat tocoferil PEG-100, colesterol PEG-24, poligliceril-10-oleat, Tween 40, Tween 60, monostearat de zaharoză, monolaurat de zaharoză, monopalmitat de zaharoză, seria PEG 10-100 nonil fenol, seria PEG 15-100 octil fenol și poloxameri.

Surfactanții lipofili adecvați includ, cu titlu de exemplu, doar: alcoolii grași, esteri ai acizilor 35 grași glicerol, esteri ai acizilor grași glicerol acetilați, esteri ai acizilor grași alcoolici inferiori, esteri ai acizilor grași propilenglicol, esteri ai acizilor grași sorbitan, esteri ai acizilor grași din polietilen glicol, sorbitan și derivați de sterol, steroli polioxietilați și derivați de sterol, eter de alchil polietilenglicol, esteri de zahăr, eter de zahăr, derivați de acid lactic de mono- și di-gliceride și produse de transesterificare hidrofobă a unui polioliol cu cel puțin un membru al grupului format din gliceride, 40 uleiuri vegetale, uleiuri vegetale hidrogenate, acizi grași și steroli, vitamine solubile în ulei/derivați de vitamine și amestecuri ale acestora. În cadrul acestei grupări, surfactanții lipofili preferați includ esteri

ai acizilor grași glicerol, esterii ai acizilor grași propilenglicol și amestecuri ale acestora sau sunt produse de transesterificare hidrofobă a unui polioli cu cel puțin un membru al grupului constând din uleiuri vegetale, uleiuri vegetale hidrogenate și trigliceride.

Intr-o realizare, compoziția poate include un solubilizator pentru a asigura o bună solubilizare și/sau dizolvare a compusului conform prezentei invenții și pentru a minimiza precipitarea compusului conform prezentei invenții. Acest lucru poate fi important în special pentru compoziții pentru utilizare non-orală - de exemplu, compoziții pentru injecție. Se poate adăuga, de asemenea, un solubilizant pentru a crește solubilitatea medicamentului hidrofil și/sau a altor componente, cum ar fi agenți tensioactivi, sau pentru a menține compoziția ca o soluție sau dispersie stabilă sau omogenă.

Exemple de solubilizanți adecvați includ, dar nu sunt limitate la următoarele: alcoolii și polioli, cum ar fi etanol, izopropanol, butanol, alcool benzilic, etilenglicol, propilenglicol, butandiolii și izomerii ai acestora, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, xilitol, transcitol, dimetil izosorbid, polietilenglicol, polipropilen glicol, polivinilalcool, hidroxipropil metilceluloză și alți derivați de celuloză, ciclodextrine și derivați de ciclodextrină; eterii de polietilen glicoli cu o greutate moleculară medie de aproximativ 200 până la aproximativ 6000, cum ar fi eter PEG alcool tetrahidrofurfuril (glicofurol) sau metoxi PEG; amide și alți compuși care conțin azot, cum ar fi 2-pirolidona, 2-piperidona,  $\epsilon$ -caprolactama, *N*-alchilpirolidona, *N*-hidroxialchilpirolidonă, *N*-alchilpiperidonă, *N*-alchilcaprolactamă, dimetilacetamidă și polivinilpirolidonă; esterii cum ar fi propionat de etil, tributilcitrát, acetil trietilcitrát, acetil tributil citrat, trietilcitrát, oleat de etil, caprilat de etil, butirát de etil, triacetina, monoacetat de propilen glicol, diacetat de propilen glicol, epsilon-caprolactonă și izomerii acestora,  $\delta$ -valerolactona și izomerii acesteia,  $\beta$ -butirolactona și izomerii acesteia; și alți solubilizanți cunoscuți în domeniu, cum ar fi dimetilacetamidă, dimetil izosorbid, *N*-metil pirolidonă, monoctanoină, dietilen glicol monoetil eter și apă.

De asemenea, pot fi utilizate amestecuri de solubilizanți. Exemple includ, dar fără a se limita la, triacetină, trietilcitrát, oleat de etil, caprilat de etil, dimetilacetamidă, *N*-metilpirolidonă, *N*-hidroxietilpirolidonă, polivinilpirolidonă, hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropil ciclodextrine, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofurol, transcitol, propilenglicol și dimetil izosorbid. Solubilizanții preferați în special includ sorbitol, glicerol, triacetină, alcool etilic, PEG-400, glicofurol și propilenglicol.

Cantitatea de solubilizator care poate fi inclusă nu este în special limitată. Cantitatea unui solubilizator dat poate fi limitată la o cantitate bio-acceptabilă, care poate fi ușor determinată de către un specialist în domeniu. În unele circumstanțe, poate fi avantajos să includă cantități de solubilizanți care depășesc cantitățile bio-acceptabile, de exemplu pentru a maximiza concentrația medicamentului, cu excesul de solubilizant eliminat înainte de a furniza compoziția unui pacient folosind tehnici convenționale, cum ar fi distilarea sau evaporare. Astfel, dacă este prezent, solubilizatorul poate fi într-un raport masic de 10%, 25%, 50%, 100% sau până la aproximativ 200% în greutate, pe baza greutății combinate a medicamentului și a altor excipienți. Dacă se dorește, se pot utiliza și cantități foarte mici de solubilizator, cum ar fi 5%, 2%, 1% sau chiar mai puțin. De obicei, solubilizatorul poate fi prezent într-o cantitate de la aproximativ 1% până la aproximativ 100%, mai tipic de la 5% la aproximativ 25% în greutate.

Compoziția poate include în plus unul sau mai mulți aditivi și excipienți acceptabili farmaceutic. Acești aditivi și excipienți includ, fără limitare, agent reducător de aderență, agenți antispumă, agenți de tamponare, polimeri, antioxidanți, conservanți, agenți de chelare, viscomodulatori, tonifianți, aromatizanți, coloranți, odorizanți, agenți de opacifiere, agenți de suspendare, lianți, umpluturi, plastifianți, lubrifianți și amestecuri ale acestora.

În plus, un acid sau o bază poate fi încorporat în compoziția farmaceutică pentru a facilita prelucrarea, pentru a spori stabilitatea sau din alte motive. Exemple de baze acceptabile farmaceutic includ aminoacizi, esteri de aminoacizi, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu, hidroxid de sodiu, carbonat acid de sodiu, hidroxid de aluminiu, carbonat de calciu, hidroxid de magneziu, silicat de aluminiu și magneziu, silicat de aluminiu sintetic, hidrocalcit sintetic, hidroxid de aluminiu și magneziu, diizopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triizopropanolamina, trimetilamina, tris (hidroximetil) aminometan (TRIS) și altele asemenea. De asemenea potrivite sunt baze care sunt săruri ale unui acid acceptabil farmaceutic, cum ar fi acidul acetic, acidul acrilic, acidul adipic, acidul alginic, acidul alcansulfonic, aminoacizii, acidul ascorbic, acidul benzoic, acidul boric, acidul butiric, acidul carbonic, acidul citric, acizi grași, acid formic, acid fumaric, acid gluconic, acid hidrochinosulfonic, acid izoascorbic, acid lactic, acid maleic, acid oxalic, acid para-bromfenilsulfonic, acid propionic, acid p-toluenesulfonic, acid salicilic, acid stearic, acid succinic, acid tanic, acid tartric, acid tioglicolic, acid toluensulfonic, acid uric și altele asemenea. De asemenea, pot fi utilizate săruri de acizi polipotici, cum ar fi fosfat de sodiu, fosfat acid disodic și fosfat diacid sodic. Când baza este o sare, cationul poate fi orice cation convenabil și acceptabil farmaceutic, cum ar fi amoniu, metale alcaline și metale alcalino pământoase. Exemplul poate include, fără a se limita la, sodiu, potasiu, litiu, magneziu, calciu și amoniu.

Acizii adecvați sunt acizii organici sau anorganici acceptabili farmaceutic. Exemple de acizi anorganici adecvați includ acid clorhidric, acid bromhidric, acid ionhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid boric, acid fosforic și altele asemenea. Exemple de acizi organici adecvați includ acid acetic, acid acrilic, acid adipic, acid alginic, acizi alcansulfonici, aminoacizi, acid ascorbic, acid benzoic, acid boric, acid butiric, acid carbonic, acid citric, acizi grași, acid formic, acid fumaric, acid gluconic, acid hidrochinosulfonic, acid izoascorbic, acid lactic, acid maleic, acid metansulfonic, acid oxalic, acid-para bromfenilsulfonic, acid propionic, acid p-toluenesulfonic, acid salicilic, acid stearic, acid succinic, acid tanic, acid tartric, acid tioglicolic, acid toluensulfonic și acid uric.

### **Dozări și regimuri de dozare**

Cantitățile de Forma I a bazei libere cu Formula (1) administrată vor depinde de mamiferul tratat, de severitatea afecțiunii sau de afecțiune, de rata de administrare, de disponerea compușilor și de decizia medicului curant. Cu toate acestea, o doză eficientă este cuprinsă între aproximativ 0,001 și aproximativ 100 mg per kg greutate corporală pe zi, cum ar fi aproximativ 1 până la aproximativ 35 mg/kg/zi, în doze unice sau divizate. Pentru un om de 70 kg, aceasta ar însemna aproximativ 0,05 până la 7 g/zi, cum ar fi aproximativ 0,05 până la aproximativ 2,5 g/zi. În unele cazuri, nivelurile de dozare sub limita inferioară a intervalului menționat mai sus pot fi mai mult decât adecvate, în timp ce în alte cazuri pot fi folosite doze încă mai mari, fără a provoca nici un efect secundar dăunător, de

exemplu, prin împărțirea acestor doze mai mari în câteva doze mici pentru administrare. pe parcursul zilei.

În realizări selectate, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată într-o singură doză. De obicei, o astfel de administrare va fi prin injecție, de exemplu prin injecție intravenoasă, pentru a introduce rapid ingredientele farmaceutice active. Cu toate acestea, alte rute pot fi utilizate după caz. O doză unică de Formă I a bazei libere cu Formula (1) poate fi, de asemenea, utilizată pentru tratamentul unei afecțiuni acute.

În realizări selectate, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată în doze multiple. Dozarea poate fi de aproximativ o dată, de două ori, de trei ori, de patru ori, de cinci ori, de șase ori sau de mai mult de șase ori pe zi. Dozarea poate fi de aproximativ o dată pe lună, o dată la două săptămâni, o dată pe săptămână sau o dată la două zile. În alte realizări, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată aproximativ o dată pe zi la aproximativ 6 ori pe zi. Într-o altă realizare, administrarea Formei I a bazei libere cu Formula (1) continuă timp de mai puțin de aproximativ 7 zile. În încă o realizare, administrarea continuă mai mult de aproximativ 6, 10, 14, 28 de zile, două luni, șase luni sau un an. În unele cazuri, dozarea continuă este atinsă și menținută atât timp cât este necesar.

Administrarea ingredientelor farmaceutice active conform invenției poate continua atât timp cât este necesar. În realizări selectate, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată timp de mai mult de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 sau 28 de zile. În unele realizări, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată timp de mai puțin de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 sau 1 zi. În realizări selectate, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată cronic pe o bază continuă - *de exemplu*, pentru tratamentul efectelor cronice.

În unele variante de realizare, o doză eficientă de Forma I a bazei libere cu Formula (1) este în intervalul de la aproximativ 1 mg la aproximativ 500 mg, aproximativ 10 mg la aproximativ 300 mg, aproximativ 20 mg la aproximativ 250 mg, aproximativ 25 mg la aproximativ 200 mg, aproximativ 10 mg la aproximativ 200 mg, aproximativ 20 mg la aproximativ 150 mg, aproximativ 30 mg la aproximativ 120 mg, aproximativ 10 mg la aproximativ 90 mg, aproximativ 20 mg la aproximativ 80 mg, aproximativ 30 mg la aproximativ 70 mg, aproximativ 40 mg până la aproximativ 60 mg, aproximativ 45 mg până la aproximativ 55 mg, aproximativ 48 mg până la aproximativ 52 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 60 mg până la aproximativ 140 mg, aproximativ 70 mg până la aproximativ 130 mg, aproximativ 80 mg până la aproximativ 120 mg, aproximativ 90 mg până la aproximativ 110 mg, aproximativ 95 mg până la aproximativ 105 mg, aproximativ 150 mg până la aproximativ 250 mg, aproximativ 160 mg până la aproximativ 240 mg, aproximativ 170 mg până la aproximativ 230 mg, aproximativ 180 mg până la aproximativ 220 mg, aproximativ 190 mg până la aproximativ 210 mg, aproximativ 195 mg până la aproximativ 205 mg sau aproximativ 198 până la aproximativ 202 mg. În unele exemple de realizare, o doză eficientă de Forma I a bazei libere cu Formula (1) este de aproximativ 25 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 175 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 225 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 275 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 325 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 375 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 425 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 475 mg sau aproximativ 500 mg. În unele realizări, o doză

eficientă de Forma I a bazei libere cu Formula (1) este 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg sau 500 mg.

5 În unele variante de realizare, o doză eficientă de Forma I a bazei libere cu Formula (1) este în intervalul de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 4,3 mg/kg, aproximativ 0,15 mg/kg până la aproximativ 3,6 mg/kg, aproximativ 0,3 mg/kg la aproximativ 3,2 mg/kg, aproximativ 0,35 mg/kg până la aproximativ 2,85 mg/kg, aproximativ 0,15 mg/kg până la aproximativ 2,85 mg/kg, aproximativ 0,3 mg până la aproximativ 2,15 mg/kg, aproximativ 0,45 mg/kg la aproximativ 1,7 mg/kg, aproximativ 0,15 mg/kg la aproximativ 1,3 mg/kg, aproximativ 0,3 mg/kg până la aproximativ 10 1,15 mg/kg, aproximativ 0,45 mg/kg la aproximativ 1 mg/kg, aproximativ 0,55 mg/kg la aproximativ 0,85 mg/kg, aproximativ 0,65 mg/kg la aproximativ 0,8 mg/kg, aproximativ 0,7 mg/kg la aproximativ 0,75 mg/kg, aproximativ 0,7 mg/kg până la aproximativ 2,15 mg/kg, aproximativ 0,85 mg/kg la aproximativ 2 mg/kg, aproximativ 1 mg/kg la aproximativ 1,85 mg/kg, aproximativ 1,15 mg/kg la aproximativ 1,7 mg/kg, aproximativ 1,3 mg/kg până la aproximativ 1,6 mg/kg, aproximativ 1,35 15 mg/kg la aproximativ 1,5 mg/kg, aproximativ 2,15 mg/kg la aproximativ 3,6 mg/kg, aproximativ 2,3 mg/kg până la aproximativ 3,4 mg/kg, aproximativ 2,4 mg/kg la aproximativ 3,3 mg/kg, aproximativ 2,6 mg/kg la aproximativ 3,15 mg/kg, aproximativ 2,7 mg/kg la aproximativ 3 mg/kg, aproximativ 2,8 mg/kg până la butuc 3 mg/kg sau aproximativ 2,85 mg/kg până la aproximativ 2,95 mg/kg. În unele variante de realizare, o doză eficientă a Formei I a bazei libere cu Formula (1) este de aproximativ 20 0,35 mg/kg, aproximativ 0,7 mg/kg, aproximativ 1 mg/kg, aproximativ 1,4 mg/kg, aproximativ 1,8 mg/kg, aproximativ 2,1 mg/kg, aproximativ 2,5 mg/kg, aproximativ 2,85 mg/kg, aproximativ 3,2 mg/kg sau aproximativ 3,6 mg/kg.

În unele realizări, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată într-o doză de 10 până la 400 mg o dată pe zi (QD), incluzând o doză de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 25 100 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg și 500 mg o dată pe zi (QD).

În unele realizări, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată într-o doză de 10 până la 400 mg BID, incluzând o doză de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 30 450 mg, 475 mg și 500 mg BID.

În unele exemple de realizare, Forma I a bazei libere cu Formula (1) este administrată într-o doză de 10 până la 400 mg TID, incluzând o doză de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg și 500 mg TID.

35 O cantitate eficientă de Formă I a bazei libere cu Formula (1) poate fi administrată în doze unice sau multiple prin oricare dintre modurile de administrare acceptate de ingrediente farmaceutice active având utilități similare, inclusiv căi rectale, bucale, intranazale și transdermice, prin injecție intra-arterială, intravenos, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutanat, oral, topic sau ca 40 inhalant.

**Compoziții farmaceutice utilizate pentru eliminarea efectelor agenților reducători de acid**

Compozițiile descrise în conținut pot fi utilizate pentru a depăși efectele agenților reducători de acid. Agenții de reducere a acidului pot limita foarte mult expunerea medicamentelor slab acide (cum ar fi baza liberă cu Formula (1)) la mamifere. Smelick, și colab., Mol. Pharmaceutics 2013,10, 4055-4062. Agenții de reducere a acidului includ inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol și ilaprazol; antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, cum ar fi cimetidina, ranitidina și famotidina; și antiacide cum ar fi bicarbonați, carbonați și hidroxizi de aluminiu, calciu, magneziu, potasiu și sodiu, precum și amestecuri de antiacide cu agenți care țintesc mecanisme de secreție gastrică. Depășirea efectelor agenților reducători de acid este o problemă semnificativă în tratamentul pacienților cu cancer, boli inflamatorii, boli imune și boli autoimune, deoarece acestor pacienți li se administrează în mod obișnuit agenți de reducere a acidului pentru iritarea gastrică care însoțește adesea afecțiunile lor. Agenții reducători de acid sunt cele mai frecvent prescrise medicamente din America de Nord și Europa de Vest. Cele mai recente terapeutice contra cancerului oral aprobate au solubilitate dependentă de pH și, prin urmare, o interacțiune potențială medicament-medicament în ceea ce privește agenții care reducere a acidității.

La pacienții cu cancer, se estimează că 20-33% din toți pacienții utilizează o formă de agent de reducere a acidului. În special, cancerul, cum ar fi cancerul pancreatic sau cancerul gastro-intestinal, utilizarea de agenți reducători de acid este ridicată la 60-80% dintre pacienți. Smelick și colab., Mol. Pharmaceutics 2013,10, 4055-4062.

Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant selectat din grupul format din acid fumaric, acid tartric, acid ascorbic, acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu și Carbopol 971P (carbopolimetilenă). Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub numele de Kelacid NF), Carbomer 941 (acid poli-acrilic) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen). Într-o realizare, acidulantul este extragranular. Într-o realizare, acidulantul este intragranular.

Acidul algic este un copolimer polizaharidic, acid  $\beta$ -D-mannuronic (M) și acid  $\alpha$ -L-guluronic (G) legat de 1-4 legături glicozidice. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant care este un acid alginic sau o sare a acestuia, în care acidul alginic sau sarea acestuia prezintă un raport M/G selectat din grupul format din între 0,1 și 0,5, între 0,2 și 0,6, între 0,3 și 0,7, între 0,4 și 0,8, între 0,5 și 0,9, între 0,6 și 1,0, între 0,7 și 1,1, între 0,8 și 1,2, între 0,9 și 1,3, între 1,0 și 1,4, între 1,1 și 1,5, între 1,2 și 1,6, între 1,3 și 1,7, între 1,4 și 1,8, între 1,5 și 1,9, între 1,6 și 2,0, între 1,7 și 2,1, între 1,8 și 2,2, între 1,9 și 2,3, între 2,0 și 2,4, și între 2,1 și 2,5. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant care este un acid alginic sau o sare a acestuia, în care acidul alginic sau sarea acestuia prezintă un raport M/G selectat din grupul format din mai puțin de 0,5, mai puțin de 1,0, mai puțin de 1,5, mai puțin de 2,0 și mai puțin de 2,5. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant care este un acid alginic sau o sare a acestuia, în care acidul alginic sau sarea acestuia prezintă un raport M/G selectat din grupul format din mai mare de

0,5, mai mare de 1,0, mai mare de 1,5, mai mare de 2,0 și mai mare de 2,5. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant care este un acid alginic sau o sare a acestuia, în care acidul alginic sau sarea acestuia prezintă un raport M/G selectat din grupul format din 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 și 2,5. Raportul M/G, precum și fracția grupelor M și G, fracțiunile "diadelor" MM și GG, fracțiile "triadelor" (*de exemplu*, MGG) și fracțiunile secvențelor mai mari ale grupărilor M și G pot fi determinate prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, incluzând spectroscopie cu rezonanță magnetică nucleară (RMN) (cu sau fără digestie) și spectrometrie de masă. Larsen și colab., Carbohydr. Res., 2003, 338, 2325-2336.

10           Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând între 1% și 5%, între 5% și 10%, între 10% și 15%, între 15% și 20%, între 20% și 25%, între 25% și 30% și între 30% și 35%. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând între 1% și 5%, între 5% și 10%,  
15           între 10% și 15%, între 15% și 20%, între 20% și 25%, între 25% și 30% și între 30% și 35%, în care acidul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, Acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub numele de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub denumirea de Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen).

20           Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând din mai puțin de 1%, mai puțin de 5%, mai puțin de 10%, mai puțin de 15%, mai puțin de 20%, mai puțin de 25%, mai puțin de 30% și mai puțin de 35%. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând din mai puțin de 1%, mai puțin de 5%, mai puțin de 10%, mai puțin de 15%, mai puțin de 20%, mai puțin de 25%, mai puțin de 30% și mai puțin de 35%, în care acidul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, L-tartric acid, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub denumirea de Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen).  
25             
30           

              Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând din mai mult de 1%, mai mare de 5%, mai mare de 10%, mai mare de 15%, mai mare de 20%, mai mare de 25%, mai mare de 30% și mai mare de 35%. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând din mai mult de 1%, mai mare de 5%, mai mare de 10%, mai mare de 15%, mai mare de 20%, mai mare de 25%, mai mare de 30% și mai mare de 35%, în care acidul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, L-tartric acid, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub numele de Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen).  
35             
40

Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constând din aproximativ 1%, aproximativ 2%, aproximativ 3%, aproximativ 4%, aproximativ 5%, aproximativ 6%, aproximativ 7%, aproximativ 8%, aproximativ 9%, aproximativ 10%, aproximativ 11%, aproximativ 12%,  
5 aproximativ 13%, aproximativ 14%, aproximativ 15%, aproximativ 16%, aproximativ 17%, aproximativ 18%, aproximativ 19%, aproximativ 20%, aproximativ 21%, aproximativ 22%, aproximativ 23%, aproximativ 24%, aproximativ 25%, aproximativ 26%, aproximativ 27%, aproximativ 28%, aproximativ 29%, aproximativ 30%, aproximativ 31%, aproximativ 32%, aproximativ 33%, aproximativ 34%, aproximativ 35%, aproximativ 36%, aproximativ 37%,  
10 aproximativ 38%, aproximativ 39% și aproximativ 40%. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant într-o concentrație (% masic) selectată din grupul constand din aproximativ 1%, aproximativ 2%, aproximativ 3%, aproximativ 4%, aproximativ 5%, aproximativ 6%, aproximativ 7%, aproximativ 8%, aproximativ 9%, aproximativ 10%, aproximativ 11%, aproximativ 12%, aproximativ 13%, aproximativ 14%, aproximativ 15%,  
15 aproximativ 16%, aproximativ 17%, aproximativ 18%, aproximativ 19%, aproximativ 20%, aproximativ 21%, aproximativ 22%, aproximativ 23%, aproximativ 24%, aproximativ 25%, aproximativ 26%, aproximativ 27%, aproximativ 28%, aproximativ 29%, aproximativ 30%, aproximativ 31%, aproximativ 32%, aproximativ 33%, aproximativ 34%, aproximativ 35%, aproximativ 36%, aproximativ 37%, aproximativ 38%, aproximativ 39% și aproximativ 40%, în care  
20 acidulantul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub denumirea de Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen).

25 Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, in care acidul extragranular este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de potasiu, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub denumirea de  
30 Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen) și combinații ale acestora. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, in care acidulantul extragranular este acid fumaric la o concentrație între aproximativ 15% și aproximativ 33% in greutate. Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este acid alginic sau o  
35 sare a acestuia (cum ar fi alginat de sodiu sau alginat de potasiu) la o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 33% în greutate. Într-o variantă de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, in care acidulantul extragranular este acid L-tartric la o concentrație între aproximativ 25% și aproximativ 33% în greutate. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant  
40 extragranular, in care acidul extragranular este acid ascorbic la o concentrație între aproximativ 20% și aproximativ 50% în greutate și Carbopol 971P (carboxipolimetilen ) la o concentrație cuprinsă între

aproximativ 2,5% și aproximativ 10% în greutate. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este acid fumaric la o concentrație între aproximativ 5% și aproximativ 15% în greutate și acid alginic sau un sarea acestuia la o concentrație de aproximativ 15% până la aproximativ 33% în greutate. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant extragranular, în care acidul extragranular este acid L-tartric la o concentrație între aproximativ 5% și 15% în greutate și acid alginic la o concentrație cuprinsă între aproximativ 15% și aproximativ 33% în greutate.

Intr-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant, în care acidul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid maleic, acid fosforic, acid L-tartric, acid citric, acid gentisic, acid oxalic și acid sulfuric. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un acidulant, în care acidul este selectat din grupul format din acid fumaric, acid maleic, acid fosforic, acid L-tartric, acid citric, acid gentisic, acid oxalic și acid sulfuric și în care acidul este un contraion de sare inclus într-o singură fază cristalină cu Formula (1).

Intr-o realizare, pe lângă un acidulant, o compoziție farmaceutică include un excipient pentru a prelungi expunerea Formei I a bazei libere cu Formula (1) la micromediul acid. Într-o realizare, acest excipient este un polimer cu origini naturale, sintetice sau semisintetice. Polimerul poate conține monomeri acizi, anionici sau neionici, oligomeri sau polimeri sau un amestec de monomeri sau copolimeri acizi, anionici și neionici. Într-o realizare, excipientul este selectat din grupul constând din hidroxipropilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, hidroxipropilceluloză, succinat de polietilenoxid de tocoferol (D- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol succinat, TPGS sau vitamina E TPGS), metilcelulaciloză, carboximetilceluloză acetat de etil, co-polimeri de metil și acrilat de etil, acetat de hidroxipropilmetilceluloză, gelatină, amidon de porumb, amidon de mazăre, amidon de porumb modificat, amidon de cartofi, amidon de cartof modificat, amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză, crospovidonă, copovidonă, polienglicol copolimeri de polietilenă și polipropilen glicol, polivinilalcool, polivinilalcool și copolimeri de oxid de polietilenă. Se pot utiliza, de asemenea, copolimeri ai polimerilor de mai sus. Copolimerii pot fi bloc copolimeri, ramificați sau terminali. Într-o realizare, polimerul prezintă proprietăți de umflare, legare sau gelifiere care inhibă dezintegrarea, dizolvarea și eroziunea compoziției farmaceutice pentru a prelungi dizolvarea sau pentru a crește dizolvarea totală. Într-o realizare, includerea polimerului crește rata de dizolvare și gradul de dizolvare decât utilizarea unui acidulant singur. Proprietățile de umflare, legare sau gelifiere sunt dependente de pH într-o realizare, în care polimerul se umflă, se leagă sau se gelifică la un pH sau un interval de pH într-o manieră diferită decât la un alt pH. Într-o variantă, aceasta poate scădea dizolvarea la un pH mai mic decât la un pH mai ridicat sau *viceversa*. Într-o altă realizare, aceasta duce la dizolvarea similară a Formei I în pH acid, neutru sau bazic. Aceasta duce la o expunere plasmatică similară, independent de pH-ul stomacului.

Profilul de dizolvare a unei formulări care conține unul sau mai mulți excipienți de umflare, gelifiere sau legare poate prezenta o viteză diferențială de ordinul zero, unu sau doi la una sau mai multe valori de pH sau un amestec de ordine de viteză diferite la valori de pH diferite. Într-o realizare, o compoziție farmaceutică va oferi un nivel constant de medicament în tractul gastrointestinal al unui

mamifer prin dizolvare. În cazul în care Formula (1) este absorbită, acest lucru duce la un nivel plasmatic susținut de medicament într-o perioadă, întârzie  $T_{max}$ , și reduce  $C_{max}$  a unei doze echivalente dintr-o formulare cu eliberare imediată cu Formula (1). Într-o altă realizare, aceasta conduce la o expunere similară la un mamifer indiferent de pH-ul stomacului.

5

**Compoziții pentru utilizare în tratarea tumorilor canceroase solide, afecțiuni hematologice, boli inflamatorii, tulburări autoimune, tulburări imune și alte boli.**

Compozițiile farmaceutice descrise în conținut pot fi utilizate pentru tratarea bolilor. În realizări preferate, sunt utilizate în tratarea tulburărilor hiperproliferative. Ele pot fi, de asemenea, utilizate în tratarea altor tulburări descrise în conținut și în alineatele următoare.

În unele realizări, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I cristalină a bazei libere cu Formula (1), sau o compoziție farmaceutică cuprinzând Forma I cristalină a bazei libere Formula (1) pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni hiperproliferative la un mamifer. În realizări preferate, mamiferul este un om. În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este cancerul. În realizări preferate, cancerul este selectat din grupul constând din leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular și macroglobulinemia Waldenström. În realizări preferate, cancerul este selectat din grupul constând din limfoame non-Hodgkin (cum ar fi limfomul difuz cu celule B mari), leucemie mieloidă acută, cancer de timus, creier, plămâni, celule scuamoase, piele, ochi, retinoblastom, melanom intraocular, cavitatea bucală și orofaringian, vezica urinară, gastrică, stomacală, pancreatică, vezică, sân, col uterin, cap, gât, renală, rinichi, ficat, ovarian, prostată, colorectal, osos (*de exemplu*, osos metastatic), esofagian, testicular, ginecologic, tiroidian, SNC, PNS, SIDA (*de exemplu*, limfom și sarcom Kaposi), cancere induse viral, cum ar fi carcinomul de col uterin (papilomavirus uman), boala limfoproliferativă cu celule B și carcinom nazofaringian (virus Epstein-Barr), sarcomul Kaposi și limfoamele de efuziune primară (sarcoma Kappes, hepatocelul) (virusuri hepatitei B și hepatitei C) și leucemii cu celule T (virusul leucemiei umane T-1), leucemie limfoblastică acută a celulelor B, leucemie Burkitt, leucemie mielomonocitară juvenilă, leucemie cu celule păroase, boala Hodgkin, mielom multiplu, leucemie mastocitară și mastocitoză. În realizări selectate, utilizarea se referă la tratamentul unei afecțiuni hiperproliferative necanceroase, cum ar fi hiperplazia benignă a pielii (*de exemplu*, psoriazis), restenoză sau afecțiuni ale prostatei (*de exemplu*, hipertrofie benignă de prostată (BPH)). În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este o tulburare inflamatorie, imună sau autoimună. În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este selectată din grupul constând din angiogeneză tumorală, boală inflamatorie cronică, artrită reumatoidă, ateroscleroză, boli inflamatorii intestinale, boli de piele, cum ar fi psoriazisul, eczema și sclerodermia, diabetul, retinopatia diabetică, retinopatia de prematuritate, degenerare maculară legată de vârstă, hemangiom, gliom și melanom, colită ulceroasă, dermatită atopică, puchită, spondilartrite, uveite, boala Behcet, polimialgie reumatică, arterită cu celule gigant, sarcoidoză, boala Kawasaki, artrite juvenile idiopatică, sindartrite, artrita psoriazică, artrita reumatoidă juvenilă, spondilită anchilozantă, boala Crohn, lupus și lupus nefritis. Într-o realizare, utilizarea oricăreia dintre variantele de mai sus include în plus etapa de administrare a unui agent de reducere a acidului la mamifer. Într-o realizare, agentul de reducere a acidului este selectat din grupul constând din inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi omeprazol, esomeprazol,

40

lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol și ilaprazol; antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, cum ar fi cimetidina, ranitidina și famotidina; și antiacide cum ar fi bicarbonați, carbonați și hidroxizii de aluminiu, calciu, magneziu, potasiu și sodiu.

In unele variante de realizare, invenția furnizează compoziții farmaceutice de Forma I a bazei libere cu Formula (1) descrise în conținut pentru utilizare în tratamentul cancerului cum ar fi cancerul de timus, cancerul de creier (*de exemplu*, gliom), cancer pulmonar, cancer de celule scuamoase, cancer de piele (*de exemplu*, melanona), cancer de ochi, cancer de retinoblastom, cancer de melanom intraocular, cancer de cavitate orală, cancer orofaringian, cancer de vezică, cancer gastric, cancer de stomac, cancer de pancreas, cancer de vezică, cancer de sân, cancer de col uterin, cancer de cap și gât, cancer renal, rinichi cancer, ficat, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer colorectal, cancer de colon, cancer esofagian, cancer testicular, cancer ginecologic, cancer ovarian, cancer tiroidian, cancer SNC, cancer PNS, cancer asociat SIDA (*de exemplu*, limfom și sarcom Kaposi), cancer indus viral și cancer epidermoid. In unele exemple de realizare, invenția furnizează compoziții farmaceutice de Forma I a bazei libere pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni hiperproliferative necanceroase cum ar fi hiperplazia benignă a pielii (*de exemplu*, psoriazis), restenoză sau de prostată (*de exemplu*, hipertrofie benignă de prostată (BPH)). În unele realizări, invenția furnizează compoziții farmaceutice de Forma I a bazei libere cu Formula (1) descrise în conținut pentru utilizare în tratamentul tulburărilor precum tulburări mieloproliferative (MPD), neoplasme mieloproliferative, policitemie vera (PV), trombocitemie esențială (ET), mielofibroză primară (PMF), sindrom mielodisplazic, leucemie mielogenă cronică (BCR-ABL1-pozitivă), leucemie neutrofilă cronică, leucemie eozinofilică cronică sau mastocitoză. Invenția furnizează, de asemenea, compoziții pentru utilizarea în tratarea unei boli legate de vasculogeneză sau angiogeneză la un mamifer care se poate manifesta sub formă de angiogeneză tumorală, boală inflamatorie cronică, cum ar fi artrita reumatoidă, boala inflamatorie a intestinului, ateroscleroză, boli de piele, cum ar fi psoriazisul, eczema și sclerodermia, diabet, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate, degenerare maculară legată de vârstă și hemangiom.

In unele variante de realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizarea în tratarea unui cancer de tumoră solidă. În unele exemple de realizare, invenția furnizează o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizare în tratarea cancerului pancreatic, cancerului de san, cancerului ovarian, melanomului, cancerului pulmonar, carcinomului cu celule scuamoase incluzand cancerul de cap și de gât. Într-o realizare, invenția oferă o combinație care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) și un al doilea agent pentru utilizare în tratarea cancerului pancreatic, cancerului de san, cancerului ovarian, melanomului, cancerului pulmonar, cancerului de cap și gât și colorectal cancer, în care cel de-al doilea agent selectat din grupul constând din bendamustină, venetoclax, gemcitabină, paclitaxel legat de albumină, rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab și atezolizumab. Într-o variantă de realizare, invenția oferă o combinație pentru utilizare în tratarea cancerului pancreatic, cancerului de san, cancerului ovarian, melanomului, cancerului pulmonar, cancerului de cap și gâtului și cancerului colorectal, în care combinația cuprinde forma I a bazei libere cu Formula (1) și bendamustină, venetoclax, gemcitabină, paclitaxel legat de albumină, rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab și atezolizumab.

În unele realizări, invenția se referă la o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni inflamatorii, imune sau autoimune la un mamifer. În realizări selectate, invenția se referă, de asemenea, la o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizarea în tratarea unei boli, în care boala este selectată din grupul constând din angiogeneză tumorală, boală inflamatorie cronică, artrită reumatoidă, ateroscleroza, boli inflamatorii intestinale, boli de piele, cum ar fi psoriazis, eczeme și sclerodermie, diabet, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate, degenerare maculară legată de vârstă, hemangiom, gliom și melanom, colită ulceroasă, dermatită atopică, puchită, spondilatră, uveită Boala Behcets, polimialgie reumatică, arterită cu celule gigant, sarcoidoză, boala Kawasaki, artrită idiopatică juvenilă, supratensiune hidratică, sindromul Sjögren, artrită psoriazică, artrită reumatoidă juvenilă, spodilită anchilozantă, lupus, lupus nefritis.

În unele variante de realizare, invenția se referă la o compoziție care cuprinde o Formă I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizare în tratarea unei tulburări hiperproliferative la un mamifer, în care tulburarea hiperproliferativă este o malignitate hematologică a celulelor B aleasă din grupul format din leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie limfocitară mică (SLL), limfom non-Hodgkin (NHL), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom folicular (FL), limfom cu celule de manta (MCL), limfom Hodgkin leucemie limfoblastică (B-ALL), limfom Burkitt, macroglobulinemia Waldenström (WM), limfom Burkitt, mielom multiplu, sindroame mielodisplazice sau mielofibroză. În unele exemple de realizare, invenția se referă la o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni hiperproliferative la un mamifer, în care tulburarea hiperproliferativă este selectată din grupul constând din leucemie mielocitară cronică, leucemie mieloidă acută, DLBCL (inclusiv subtipul celulelor B activate (ABC) și subtipuri ale celulelor B ale centrului germinal (GCB)), limfomul centrului foliculilor, boala Hodgkin, mielom multiplu, limfom indolent non-Hodgkin și ALL cu celule B mature.

În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este un subtip de CLL. Au fost caracterizate o serie de subtipuri de CLL. CLL este adesea clasificată pentru starea mutațională în regiunea variabilă a lanțului greu de imunoglobulină (IgV<sub>H</sub>) în celulele leucemice. R. N. Damle, și colab., Blood 1999, 94, 1840-47; T. J. Hamblin și colab., Blood 1999, 94, 1848-54. Pacienți cu mutațiile IgV<sub>H</sub>, în general, supraviețuiesc mai mult decât pacienții fără mutații IgV<sub>H</sub>. Expresia ZAP70 (pozitivă sau negativă) este de asemenea folosită pentru a caracteriza LLC. L. Z. Rassenti, și colab., N. Engl. J. Med. 2004, 351, 893-901. Metilarea ZAP-70 la CpG3 este de asemenea folosită pentru a caracteriza CLL, de exemplu prin pirosecvențiere. R. Claus și colab., J. Clin. Oncol. 2012, 30, 2483-91; J. A. Woyach și colab., Blood 2014, 123, 1810-17. CLL este, de asemenea, clasificat după stadiul bolii, după criteriile Binet sau Rai. J. L. Binet și colab., Cancer 1977, 40, 855-64; K. R. Rai, T. Han, Hematol. Oncol. Clin. Nord Am. 1990, 4, 447-56. Alte mutații comune, cum ar fi ștergerea de 11q, ștergerea de 13q și ștergerea de 17p pot fi evaluate utilizând tehnici cunoscute precum hibridizare *in situ* cu fluorescența (FISH). Într-o realizare, invenția se referă la o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizarea în tratarea unui CLL la un om, în care CLL este selectat din grupul format din mutație CLL IgV<sub>H</sub> negativă, CLL ZAP-70 pozitivă, ZAP-70 metilată la CpG3 CLL, CLL CD38 pozitivă, leucemie limfocitară cronică caracterizată printr-o ștergere 17p13.1 (17p) și CLL caracterizată printr-o ștergere de 11q22.3 (11q).

În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este o CLL în care CLL a suferit o transformare a lui Richter. Sunt descrise metodele de evaluare a transformării Richter, care este cunoscut și sub numele de sindromul Richter Jain și O'Brien, Oncologie, 2012, 26, 1146-52. Transformarea Richter este un subtip de CLL observat la 5-10% dintre pacienți. Ea implică dezvoltarea limfomului agresiv de la CLL și are un prognostic în general slab.

În unele realizări, tulburarea hiperproliferativă este un CLL sau SLL la un pacient, în care pacientul este sensibil la limfocitoză. Într-o realizare, invenția se referă la o compoziție care cuprinde Forma I a bazei libere cu Formula (1) pentru utilizarea în tratarea CLL sau SLL la un pacient, în care pacientul prezintă limfocitoză cauzată de o afecțiune selectată din grupul constând dintr-o infecție virală, o infecție bacteriană, o infecție cu protozoare sau o stare post-splenectomie. Într-o realizare, infecția virală în oricare dintre variantele de mai sus este selectată din grupul constând din mononucleoză infecțioasă, hepatită și citomegalovirus. Într-o realizare, infecția bacteriană din oricare dintre variantele de realizare anterioare este selectată din grupul constând din pertussis, tuberculoză și bruceloză.

## EXEMPLE

### **Exemplul 1. Forma I a (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă (bază liberă) cristalină anhidrat**

#### **Exemplul 1.1. Prepararea Anhidratului Cristalin al Formei I**

Un studiu de cristalizare a fost realizat folosind (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridină-2-il)benzamidă amorfă ca material de start. Caracterul amorf al acestui lot a fost confirmat prin PXRD. Pentru experimentele de cristalizare la răcire, 25 mg de Formulă (1) amorfă au fost dizolvate în 300 μl solvent, încălzite la 60 °C cu o viteză de 5 °C/oră, menținute timp de 1 oră la acea temperatură și apoi răcite la 5 °C în același ritm. Pentru experimentele în suspensie, 25 mg de Formulă (1) amorfă au fost suspendate în 150 μl de solvent la 20 °C timp de 3 zile. Toate solidele au fost izolate pentru analiza PXRD. Solvenții s-au evaporat sub vid (200 mbar) când s-a obținut o soluție limpede. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 1.

## MD/EP 3317281 T2 2020.07.31

32

**Tabelul 1.** Rezultatele experimentelor de cristalizare și suspensie pentru (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă.

Probă	Solvent	Tip	Aspect	Aspect după evaporare	PXRD	DSC	TGA
1	metanol	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-	-
2	etanol	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-	-
3	2propanolul	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-	-
4	N, N-dimetilacetamidă	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-	-
5	acetonă	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-	-
6	2-butanone	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-	-
7	ciclohexanonă	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-	-
8	sulfoxid de dimetil	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-	-
9	clorbenzen	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-	-
10	diclormetan	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-	-
11	metanol - apă 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-	-
12	metanol - apă 1:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-	-
13	metanol - apă 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-	-
14	etanol - apă 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-	-
15	etanol - apă 1:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-	-

**MD/EP 3317281 T2 2020.07.31**

33

<b>Probă</b>	<b>Solvent</b>	<b>Tip</b>	<b>Aspect</b>	<b>Aspect după evaporare</b>	<b>PXRD</b>	<b>DSC</b>
16	etanol - apă 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
17	2-propanol - apă 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-
18	2-propanol - apă 1:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-
19	2-propanol - apă 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
20	N,N-dimetilacetamida - apă 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-
21	N,N-dimetilacetamidă - apă 1:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-
22	N,N-dimetilacetamidă - apă 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
23	acetona - heptan 3:1	Cristalizare la răcire	Solid	-	Forma I	-
24	acetona - heptan 1:1	Cristalizare la răcire	Solid	-	Forma I	-
25	acetona - heptan 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
26	2-butanonă - heptan 3:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
27	2-butanonă - heptan 1:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
28	2-butanonă - heptan 1:3	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-
29	ciclohexanonă - heptan 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Gel	-	-
30	ciclohexanonă - heptan 1:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
31	ciclohexanonă - heptan 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-

**MD/EP 3317281 T2 2020.07.31**

34

<b>Probă</b>	<b>Solvent</b>	<b>Tip</b>	<b>Aspect</b>	<b>Aspect după evaporare</b>	<b>PXRD</b>	<b>DSC</b>
32	sulfoxid de dimetil - apă 3:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
33	sulfoxid de dimetil - apă 1:1	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
34	sulfoxid de dimetil - apă 1:3	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-
35	clorobenzen - heptan 3:1	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-
36	clorobenzen - heptan 1:1	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-
37	clorobenzen - heptan 1:3	Cristalizare la răcire	Solid	-	Amorf	-
38	diclormetan - heptan 3:1	Cristalizare la răcire	dizolvat	Solid	Amorf	-
39	diclormetan - heptan 1:1	Cristalizare la răcire	Solid	-	Forma I	207°
40	diclormetan - heptan 1:3	Cristalizare la răcire	Gel	Gel	-	-
41	eter de terț-butil metil	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
42	tetrahidrofuran	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Solid	Amorf	-
43	diizopropil eter	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
44	2-metiltetrahidrofuran	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-

**MD/EP 3317281 T2 2020.07.31**

35

Probă	Solvent	Tip	Aspect	Aspect după evaporare	PXRD	DSC
		zile)				
45	eter ciclopentil metilic	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
46	metanol - apă 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Solid	Amorf	-
47	metanol - apă 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
48	metanol - apă 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
49	etanol - apă 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Solid	Amorf	-
50	etanol - apă 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
51	etanol - apă 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
52	2-propanol - apă 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Solid	Amorf	-
53	2-propanol - apă 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Forma II	~105

## MD/EP 3317281 T2 2020.07.31

36

Probă	Solvent	Tip	Aspect	Aspect după evaporare	PXRD	DSC
		zile)				~150 ~220
54	2-propanol - apă 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
55	N,N-dimetilacetamida - apa 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Gel	-	-
56	N,N-dimetilacetamidă - apă 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Gel	-	-
57	N,N-dimetilacetamidă - apă 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
58	acetona - heptan 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Forma I	-
59	acetona - heptan 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
60	acetona - heptan 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
61	2-butanonă - heptan 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-

**MD/EP 3317281 T2 2020.07.31**

37

<b>Probă</b>	<b>Solvent</b>	<b>Tip</b>	<b>Aspect</b>	<b>Aspect după evaporare</b>	<b>PXRD</b>	<b>DSC</b>
62	2-butanonă - heptan 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
63	2-butanonă - heptan 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
64	ciclohexanonă - heptan 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Gel	-	-
65	ciclohexanonă - heptan 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
66	ciclohexanonă - heptan 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
67	sulfoxid de dimetil - apă 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Slab cristalin	-
68	sulfoxid de dimetil - apă 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
69	sulfoxid de dimetil - apă 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Forma II	-
70	clorobenzen - heptan 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-

**MD/EP 3317281 T2 2020.07.31**

38

<b>Probă</b>	<b>Solvent</b>	<b>Tip</b>	<b>Aspect</b>	<b>Aspect după evaporare</b>	<b>PXRD</b>	<b>DSC</b>
71	clorobenzen - heptan 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
72	clorobenzen - heptan 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-
73	diclormetan - heptan 3:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	dizolvat	Solid	Amorf	-
74	diclormetan - heptan 1:1	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Gel	Gel	-	-
75	diclormetan - heptan 1:3	suspensie (20 °C timp de 3 zile)	Solid	-	Amorf	-

Rezultatele indică faptul că, atunci când sunt obținute solide, forma amorfă a Formulei (1) este obținută din majoritatea solvenților și că Forma I este dificil de cristalizat, dar poate fi preparată dintr-un set foarte limitat de solvenți, în special anumite amestecuri cu *n*-heptan (*de exemplu*, cu acetona). Forma I poate fi, de asemenea, cristalizată sau recristalizată din etanol la rate mai mari, inclusiv la 60 g.

Experimentele de adiție anti-solvent au fost efectuate prin adăugarea treptată a anti-solventului până la cristalizare, la o soluție clară cu Formula (1) din solventul prezentat în Tabelul 2. Rezultatele evidențiază din nou dificultatea de preparare a Formulei (1) cristaline.

10 **TABELUL 2.** Rezultatele experimentelor de adiție anti-solvent pentru (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă.

Probă	Solvent	Tip	Anti-solvent	Aspect <sup>1</sup>	PXRD
76	metanol	Anti-solvent	Apă	FFP	Amorf
77	etanol	Anti-solvent	Apă	FFP	Amorf
78	2-propanol	Anti-solvent	Apă	Fără solide	
79	N, N-	Anti-solvent	Apă	FFP	Amorf
80	acetona	Anti-solvent	heptan	Solidele aderente	Amorf
81	2-butanona	Anti-solvent	heptan	Solidele aderente	Amorf
82	ciclohexanona	Anti-solvent	heptan	FFP	Amorf
83	sulfoxid de dimetil	Anti-solvent	Apă	FFP + solide aderente	Amorf
84	clorbenzen	Anti-solvent	heptan	FFP + solid aderent	Amorf
85	diclormetan	Anti-solvent	heptan	FFP	Amorf

1. FFP se referă la pulberea care curge liber.

### **Exemplul 1.2. Caracterizarea fizică a anhidratului cristalin Forma I**

15 Caracterizarea Formei I a bazei libere cu Formula (1) produsă prin cristalizarea din acetona în prezența metanolului (denumită Probă PP502-P1 în conținut) a fost efectuată folosind diverse tehnici, inclusiv: PXRD de transmisie (FIG. 1), spectroscopia Raman (Fig. 2) și spectroscopia IR (fig. 3), spectroscopie RMN în stare soluție după dizolvarea Formei I, TG-FTIR, calorimetrie cu scanare diferențială (DSC), testare de solubilitate semicantitativă și absorbție dinamică a vaporilor (DVS; cunoscut sub numele de sorbție gravimetrică de vapori sau GVS).

20 Diagrama PXRD de transmisie a Formei I a fost obținută cu un instrument de înaltă precizie cu două cercuri Stoe Stadi P, echipat cu un detector Mythen1K și o sursă de radiație Cu-K<sub>α1</sub> care funcționează în condiții de măsurare standard de: tensiunea tubului de 40 kV și curentul tubului de 40 mA; monocromator Ge curbat; pas 0,02 ° 2θ; Timp de pas de 48 de secunde, 1,5-50,5 ° 2θ interval de scanare; și modul de detectare, inclusiv o scanare în trepte la 1 ° 2θ. Probele au fost preparate prin plasarea a 10 până la 20 mg de material între două folii de acetat în suportul probei de transmisie Stoe,

25

care a fost rotit în timpul măsurării. Măsurătorile cu difractometrul Stoe Stadi au fost efectuate în modul de transmisie (Debye-Scherrer). Acest instrument poate fi, de asemenea, acționat în modul de reflexie (Bragg-Brentano).

FIG. 1 prezintă diagrama PXRD pentru Forma I măsurat folosind geometria de transmisie.

5 Următoarele vârfuri au fost identificate în diagrama PXRD din FIG. 1: 6,4, 8,7, 10,5, 11,0, 11,4, 11,6, 12,8, 13,5, 14,3, 14,9, 15,1, 15,5, 15,7, 16,1, 17,3, 18,2, 19,1, 19,2, 19,5, 19,8, 20,6, 20,8, 21,2, 21,4, 21,6, 22,0, 22,2, 22,3, 22,6, 22,8, 23,3, 23,7, 24,9, 25,2, 25,4, 25,8, 26,1, 26,5, 26,8, 27,0, 27,1, 27,7, 28,7, 29,2, 29,9, 30,5, 31,7, 32,0, 32,6, 33,1, 33,2, 33,5, 34,5 și 35,1 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Forma I prezintă  
10 varfuri distinctiv (în raport cu celelalte forme) la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și 15,7 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ și prezintă alte varfuri distinctiv (în raport cu celelalte forme) la 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 și 18,2 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Diagrama PXRD din Fig. 1 împreună cu birefringența observată în imaginile de microscopie optică polarizată a Formei I (proba PP502-P1), ilustrează că anhidratul Formei I a Formulei (1) este cristalin.

Măsurătorile PXRD de reflexie au fost, de asemenea, efectuate utilizând un al doilea  
15 instrument, un difractometru cu raze X Bruker D8 Advance pulbere echipat cu un detector LynxEye și care funcționează în modul de geometrie a reflexiei Bragg-Brentano. Valorile 2θ sunt în general exacte până la o eroare de ± 0,2 °. Probele au fost, în general, preparate fără alt tratament special, în afară de aplicarea unei presiuni ușoare pentru a obține o suprafață plană. Probele au fost măsurate descoperite, cu excepția cazului în care s-a menționat altfel. Condițiile de operare includeau o tensiune  
20 a tubului de 40 kV și un curent de 40 mA. O fanta de divergență variabilă a fost utilizată cu o fereastră de 3 °. Mărimea pasului a fost de 0,02 ° 2θ cu un timp de pas de 37 de secunde. Proba a fost rotită la 0,5 rps în timpul măsurării. Când este calibrat, diagrama PXRD în modul de reflexie al Formei I poate fi comparat cu diagrama PXRD de transmisie a Formei I, deși persoana de specialitate în domeniu va aprecia că diagramele difracției pot varia, în special în ceea ce privește intensitățile de vârf, așa cum  
25 este descris în conținut.

S-a măsurat diagrama PXRD de reflexie pentru Forma I a Formulei (1), iar în diagrama  
PXRD de reflexie au fost identificate următoarele vârfuri: 6,36, 8,60, 10,50, 10,90, 11,32, 11,57, 12,73, 13,4, 14,27, 14,86, 15,08, 15,66, 16,09, 17,28, 18,17, 19,15, 19,39, 19,76, 20,70, 21,10, 21,36, 21,56, 21,94, 22,59, 23,3, 23,63, 24,87, 25,19, 25,37, 25,72, 26,05, 26,42, 26,77, 26,93, 27,68, 28,62,  
30 29,11, 29,42, 30,14, 30,49, 31,69, 31,90, 32,22, 32,57, 33,05, 33,39, 34,45, 35,87, 36,09, 36,80, 37,42, 38,08, 38,86 și 39,54 ° 2θ ± 0,20 ° 2θ.

Spectrul Raman cu transformare Fourier (FT) de Forma I a fost achiziționat folosind un  
spectrofotometru Bruker RFS 100 FT-Raman echipat cu un detector de germaniu răcit cu azot lichid și un laser apropiat IR Nd: YAG care funcționează la 1064 nm cu o putere de 100 mW. Spectrele au fost  
35 rezultatul a 64 de scanări colectate cu o rezoluție de 2 cm<sup>-1</sup> în intervalul cuprins între 3500 și 50 cm<sup>-1</sup>. Spectrul FT-Raman al Formei I este prezentat în FIG. 2 și prezintă vârfuri la 1680, 1620, 1609, 1574, 1547, 1514, 1495, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406 și 280 (schimbare Raman, cm<sup>-1</sup> ± 2 cm<sup>-1</sup>).

Spectrul IR al Formei I (proba PP502-P1) a fost obținută utilizând spectroscopie IR.  
40 Spectrele au fost obținute prin înregistrarea a 32 de scanări folosind o probă de reflectanță totală atenuată (ATR) și un spectrometru Perkin Elmer BXII IR la o rezoluție de 2 număr de undă (cm<sup>-1</sup>).

Pentru spectrul prezentat în conținut, spectrele originale în modul de transmisie au fost transformate în modul de absorbție folosind software-ul OPUS 7.0 de la Bruker și s-au generat tabele de varf. Spectrul IR al Formei I este ilustrat în Fig. 3. Varfurile caracteristice pentru Forma I sunt observate la 3367, 3089, 2246, 1682, 1621, 1608, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1403, 1345, 1303, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 858, 842, 816, 764, 734, 729, 701, 689, 665, 623 și 612 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ).

Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al Formei I înregistrat în sulfoxid de dimetil deuterat ( $d_6$ -DMSO) a confirmat structura moleculară a (*S*)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-*N*-(piridin-2-il) benzamidă prezentă în acest anhidrat cristalin.

Analiza TGA și TG-FTIR au fost efectuate utilizând un dispozitiv Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 cuplat la un spectrometru Bruker FTIR (diagrama de instrument Vector 22). Tăvile cu probă cu un orificiu de prindere au fost tăiate înainte de introducerea probei și apoi încălzite la 350 °C la o rată de pantă de temperatură de 10 °C/minut sub un flux constant de azot. Analiza TG-FTIR a probei Formei I a evidențiat o pierdere în masă de aproximativ 0,8% la încălzire la 250 °C. Spectroscopia TG-FTIR a arătat că pierderea de masă observată până la 250 °C este, în esență, atribuită solventului de acetonă, care pare a fi puternic reținut de pulberile de Forma I, deoarece pierderea în masă are loc la peste 200 °C. Pierderea în greutate de peste 250 °C este în cea mai mare parte atribuită descompunerii.

DSC a fost efectuat cu un Perkin Elmer DSC-7 sau cu un instrument TA Instruments Q2000. Probele au fost preparate într-un vas de probă de aur închis, la rate de pantă de temperatură de 10 °C/minut sau 20 °C/minut până la aproximativ 250 °C. Topirea începe la aproximativ 200 °C și un vârf este observat la aproximativ 214,7 °C cu un flux de căldură de aproximativ 16 mW (81,9 J/g) pentru endoterma de topire; cu toate acestea, topirea a fost concomitentă cu descompunerea termică, iar entalpia de fuziune este astfel o estimare. Cu toate acestea, intervalul de temperatură al pierderii în masă observate în analiza TGA sugerează că Forma I trebuie topită pentru a elibera solventul rezidual. Termograma DSC a arătat că după evenimentul de topire la aproximativ 214,7 °C, degradarea exotermă are loc la 226,4 °C.

Forma I a fost, de asemenea, testată cu privire la solubilitățile în diferite amestecuri de solvenți apă și solvenți non-apoși. Studiile de solubilitate au fost realizate printr-o diluție în trepte a unei suspensii de aproximativ 10 mg de Forma I în 0,1 ml solvent de grad analitic. Rezultatele solubilităților aproximative sunt prezentate în Tabelul 3. Valorile solubilității sunt estimate aproximativ și sunt supuse unei erori experimentale variabile.

**TABELUL 3.** Măsurări de solubilitate aproximativă pentru Forma I.

Solvent pur	Solubilitate [S, mg/ml]	Amestec de solvent	Solubilitate [S, mg/ml]
acid acetic	102 <S <204	acid acetic: apă 1:1	104 <S <208
acetonă	S $\square$ 2	acid acetic: acetat de etil 1:1	92 <S <184

Solvent pur	Solubilitate [S, mg/ml]	Amestec de solvent	Solubilitate [S, mg/ml]
acetonitril	S <1	acid acetic: acetat de etil 1:9	60 <S <90
diclormetan, DCM	36 <S <43	acid acetic: MEK 1:9	63 <S <95
<i>N,N</i> -dimetilformamidă, DMF	49 <S <65	acid acetic: izopropanol 1:9	S □ 4
sulfoxid de dimetil, DMSO	39 <S <49	acetona: apă 4:1	26 <S <31
acetat etilic	S <1	etanol: apă 1:1	S □ 6
etanol	S □ 3	etanol: apă 9: 1 la 60 °C	S > 60
acid formic	97 <S <194	etanol: apă 95:5	S □ 8
2-butanonă, MEK	S <1	MEK saturat cu apă	26 <S <30
metanol	S □ 14	metanol: MEK 1: 1 la reflux	S > 90
<i>N</i> -metil-2-pirolidona, NMP	39 <S <49	metanol: apă 9:1	S □ 15
2-propanol	S <1	THF: apă 9:1	S > 50
tetrahidrofuran, THF	S □ 5		
trifluoretan	97 <S <194		

Solubilitatea apoasă a Formei I a fost determinată după echilibrarea la 25 °C timp de trei zile. Cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) a fost utilizată pentru a determina concentrația în soluție filtrată, ceea ce a dus la S □ 68 μg/ml. PXRD al rezidului solid a confirmat că Forma I a fost păstrată.

Un studiu de absorbție gravimetrică a vaporilor a fost efectuat folosind o procedură standard. Probele au fost rulate folosind un analizor dinamic de absorbție a vaporilor (DVS). Mărimile probelor au fost de aproximativ 10 mg. O izotermă de adsorbție-desorbție a umidității a fost efectuată așa cum este prezentat mai jos. Probele au fost expuse la 50% RH de start, scăderea umidității până la 0% RH, creșterea umidității la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH. Rezultatele DVS, inclusiv curbele de izotermă de sorbție și de desorbție, ilustrează că ponderea totală în greutate observată între 0% RH și 80% RH este de aproximativ 0,17%, ceea ce indică faptul că Forma I nu este higroscopică conform clasificării European Pharmacopoeia (EP) (non-higroscopic: <0,2%; ușor higroscopic: ≥ 0,2% și <2%; higroscopic: ≥ 2% și <15%; foarte higroscopic: ≥ 15%; deliquescent: se absoarbe suficientă apă pentru a forma un lichid; toate valorile măsurate pe măsură ce crește greutatea la 80% RH și 25 °C). Curba de desorbție indică faptul că Forma I a pierdut umiditatea într-un ritm similar cu umiditatea obținută în timpul sorbției, cu histerezis limitat. Aproape toată apa adsorbită a

fost eliminată la sfârșitul experimentului DVS. PXRD nu a observat nicio schimbare de formă după experimentul DVS.

**Exemplul 2 (pentru referință). Forma II a (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă (bază liberă) trihidrat**

**Exemplul 2.1. Prepararea trihidratului cristalin Forma II**

Studiul de cristalizare descris mai sus și raportat în Tabelul 1 a condus de asemenea la Forma II într-un set foarte limitat de solvenți.

10 Forma II (proba PP502-P21) a bazei libere cu Formula (1) a fost, de asemenea, produsă prin dizolvarea Formei I într-un amestec acetonă-apă (8: 2) la temperatura de reflux urmată de răcirea soluției și îndepărtarea a 50% din volumul de solvent sub o ușoară purjare de azot. Probele obținute au fost uscate la temperatura camerei în aer și în condiții de mediu (la aproximativ 45% HR). O pierdere în masă de aproximativ 9,7% a fost observată după uscare, corespunzând aproximativ 2,7 molecule de apă per moleculă cu Formula (1) (*adică*, un trihidrat).

15

**Exemplul 2.2. Caracterizarea fizică a trihidratului cristalin Forma II**

Caracterizarea Formei II a bazei libere cu Formula (1) a fost realizată folosind diverse tehnici, inclusiv PXRD (fig. 4), microscopie optică, spectroscopie Raman (Fig. 5), spectroscopie IR, TG-FTIR, DSC, DVS și testare de solubilitate semicantitativă. Metodele de caracterizare utilizate pentru Forma II au fost efectuate așa cum s-a descris anterior pentru caracterizarea Formei I.

20

FIG. 4 prezintă diagrama PXRD pentru Forma II a Formulei (1) măsurată în modul de transmisie. Următoarele vârfuri caracteristice au fost identificate în diagrama PXRD din Fig. 4: 6,6, 9,9, 11,0, 13,6, 14,0, 14,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,3, 20,2, 21,1, 22,0, 22,2, 22,5, 22,7, 22,9, 23,4, 23,5, 23,9, 24,2, 24,6, 25,0, 26,1, 26,6, 26,9, 27,5, 28,2, 31,0, 32,1, 32,4, 32,7, 33,4, 33,9 și 34,4 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. Modelele PXRD a Formei I și Forma II prezintă reflexii distincte pentru fiecare din aceste forme ale bazei libere cu Formula (1). Forma II prezintă vârfuri distinctive (în raport cu celelalte forme) la 5,7, 6,6, 8,2 și 9,8 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ și ilustrează alte vârfuri distinctive (în raport cu celelalte forme) la 11,0, 14,1, 14,3, 18,9, 20,1 și 24,6 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ. O imagine microscopică optică a Formei II a arătat că proba Formei II (PP502-P21) prezintă particule sub formă de tijă cu lungimi de până la aproximativ 50 μm, care pot afecta negativ proprietățile de curgere și procesare ale acestei forme, așa cum este descris în Exemplul 12.

25

30

Spectrul FT-Raman al Formei II este prezentat în FIG. 5 și prezintă vârfuri (schimbare Raman, cm<sup>-1</sup> ± 2 cm<sup>-1</sup>) la 1668, 1611, 1580, 1564, 1537, 1506, 1493, 1454, 1436, 1416, 1401, 1349, 1321, 1287, 1272, 1252, 1244, 1183, 1165, 1097, 1039, 1025, 996, 950, 871, 853, 776, 730, 645, 633, 375, 352, 279 și 247.

35

Spectrul IR al Formei II (proba PP502-P21) a prezentat varfuri caracteristice la 3212, 2206, 1665, 1618, 1577, 1548, 1535, 1504, 1465, 1452, 1432, 1416, 1397, 1348, 1316, 1243, 1208, 1181, 1164, 1149, 1095, 1038, 1004, 948, 891, 869, 821, 776, 736, 716, 643 și 617 (frecvență IR, cm<sup>-1</sup> ± 4 cm<sup>-1</sup>).

40

Prepararea TG-FTIR a probelor de Forma II a constat în expunerea a două probe (PP502-P14 și PP502-P21) la 60% RH timp de aproximativ trei zile, moment în care ambele conțineau cantități identice de apă. Analiza TG-FTIR a probelor Formei II a relevat o pierdere în masă de aproximativ 10,2% la încălzire la aproximativ 130 °C. Această scădere este în esență atribuită eliberării de apă și este de acord cu conținutul teoretic de apă pentru un trihidrat de 10,4%. Pierderea în masă de aproximativ 0,3% la încălzirea ulterior la aproximativ 250 °C s-a datorat în principal descompunerii.

A fost realizată o analiză DSC reprezentativă a unei probe de Forma II. Proba a fost stabilizată la echilibru sub aproximativ 62% RH înainte de analiză folosind rate a pantei de temperatură de 10 °C/minut sau 20 °C/minut până la aproximativ 150 °C. Topirea începe la aproximativ 75 °C și se observă un vârf aproape de 109 °C cu o entalpie de fuziune de aproximativ 127 J/g. Termograma DSC ilustrează un umăr ușor în partea stângă a vârfului care sugerează că o parte din apa hidratată ar fi putut fi eliberată din probă în volumul rezidual al vasului de probă închis ermetic.

Analiza DVS a Formei II (proba PP502-P14) a fost realizată prin expunerea probelor la 50% RH de start, scăderea umidității la 0% RH, creșterea umidității la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH. Rezultatele DVS, inclusiv curbele de absorbție și desorbție, ilustrează că pierderea semnificativă de apă are loc sub aproximativ 10% RH, când conținutul de apă trihidrat scade rapid de la aproximativ 10% la aproximativ 0%. Acest rezultat este în concordanță cu pierderea de masă din analiza TGA. La creșterea RH la 95%, apa a fost resorbită pentru a obține un conținut maxim de apă de aproximativ 10,4%, ceea ce corespunde conținutului de apă preconizat pentru un trihidrat. O formă histerezis a fost, de asemenea, observată între curbele de absorbție și desorbție. Forma II se comportă astfel ca un hidrat variabil. Rezultatele DVS, inclusiv curbele de izotermă de sorbție și de desorbție, ilustrează că ponderea totală în greutate observată între 0% RH și 80% RH este de aproximativ 10%, ceea ce indică faptul că Forma II este higroscopică conform clasificării EP (vezi Exemplul 1.2).

În cele din urmă, Forma II a fost testată cu privire la solubilitățile în diferite amestecuri de solvenți apoși și solvenți non-apoși. Solubilitatea apoasă a Formei II a fost determinată după echilibrarea la 25 °C timp de trei zile. Cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) a fost utilizată pentru a determina concentrația Formei II în soluția filtrată la aproximativ 14 μg/ml, ceea ce se traduce într-o activitate critică a apei ( $a_w$ ) de aproximativ 0,59. În comparație, solubilitatea apoasă pentru Forma I este de aproximativ 68 μg/ml.

Activitatea critică a apei este o măsură a stabilității termodinamice relative a Formei I în comparație cu forma II trihidrat. Sub o valoare  $a_w$  de aproximativ 0,59, Forma I este mai stabilă la temperatura camerei, în timp ce peste această valoare Forma II este mai stabilă. Acest lucru indică faptul că în amestecurile de solvent cu conținut scăzut de apă, care sunt preferabile pentru cristalizarea Formulei (1), Forma I este forma mai stabilă. Experiențele de echilibrare în suspensie în amestecuri de etanol-apă, fiecare având o activitate diferită a apei, au afirmat această concluzie. Activitățile apei incluse în experimente au fost menținute la: aproximativ 0,35 (raport etanol-apă de 95: 5, PP502-P32), aproximativ 0,53 (raport etanol-apă de 9: 1, PP502-P33) și aproximativ 0,77 (etanol-apă raport de 7: 3, PP502-P34). La o  $a_w$  de aproximativ 0,53, experimentele de suspensie având amestecuri de Forma I și Forma II au condus la Forma I pură și la  $a_w$  de aproximativ 0,77, rezultatul a fost Forma II pură.

**Exemplul 3. Forma III a (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo [1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă (bază liberă)dihidrat - Exemplu de referință**

Forma III a bazei libere cu Formula (1) a fost preparată din experimente de cristalizare cu germinație folosind germeni de Forma I. Soluțiile saturate cu Formula (1) au fost preparate la 60 °C.

- 5 Soluțiile au fost răcite și s-au adăugat germeni de Forma I înainte de cristalizarea spontană. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 4.

**TABELUL 4.** Rezultatele experimentelor de cristalizare cu germeni pentru (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă.

Probă	Solvent	Tip	Aspect	PXRD	DSC	TGA
86	metanol - apă 1:1	germinație	Solid	Forma III	147°C (-23,7 J/g) 215 °C (141 J/g)	-4,8% (40-130 °C)
87	etanol - apă 1:3	germinație	Solid	Forma III	-	-
88	2-propanol - apă 1:3	germinație	Solid	Forma III	-	-
89	N,N-dimetilacetamidă - apă 1:2	germinație	Solid	Slab cristalin	-	-
90	Acetonă - heptan 1:1	germinație	Solid	Forma I	-	-
91	2-butanonă - heptan 1:1	germinație	Gel	-	-	-
92	ciclohexanonă - heptan 1:1	germinație	Solid	Forma I	-	-
93	sulfoxid de dimetil - apă 1:3	germinație	Solid	Slab cristalin	-	-
94	eter de metil terț-butil	germinație	Solid	Amorf	-	-
95	tetrahidrofuran - apă 1:6	germinație	Solid	Forma III	-	-
96	diizopropil eter	germinație	Solid	Amorf	-	-
97	2-metiltetrahidrofuran	germinație	Solid	Slab cristalin	-	-
98	ciclopentil eter metilic	germinație	Solid	Slab cristalin	-	-
99	clorbenzen	germinație	Solid	Slab cristalin	-	-
100	diclormetan - apă 1:3	germinație	Gel	-	-	-

10

Forma III poate fi preparată prin cristalizarea bazei libere cu Formula (1) amorfă în apă pură. De exemplu, proba PP502-P120 a fost rezultatul unei suspensii de bază liberă cu Formula (1) amorfă (probă PP502-P107A) în apă. După o zi, Forma III a fost găsită în suspensie și după o perioadă de

agitare prelungită de trei zile, Forma III a fost păstrată în continuare. Cu toate acestea, deoarece Forma II poate fi obținută și în alte experimente în condiții similare, au fost dezvoltate proceduri suplimentare pentru prepararea Formei III.

Forma III poate fi, de asemenea, preparată din Formula (1) amorfă suspendată în apă. La 5 aproximativ 160 mg de Formulă (1) amorfă, se adaugă 5,0 ml de apă și suspensia rezultată se agită la temperatura ambiantă. Cercetarea solidului după aproximativ 24 de ore de echilibrare la temperatura camerei a dus la cristalizarea Formei III.

Forma III poate fi de asemenea preparată prin precipitare directă prin ajustarea pH-ului. 940 mg Forma I cu Formula (1) este dizolvată în 4,0 ml soluție apoasă 1 N de acid clorhidric. Soluția este 10 neutralizată cu aceeași cantitate de soluție apoasă de 1 N de hidroxid de sodiu. O diluare suplimentară cu 8,0 mL de apă duce la o suspensie groasă din care solidul este separat prin filtrare. Recipientul de sticlă este clătit cu 16 ml apă și lichidul de spălare este turnat pe filtrul fritei de sticlă și atras prin unitatea de filtrare prin aplicarea vidului. Materialul solid obținut este uscat într-un uscător de aer la 40 °C timp de aproximativ 24 de ore. Difracția de raze X pe pulbere confirmă faptul că Forma III a 15 Formulei (1) este obținută și termogravimetria cuplată cu spectroscopie în infraroșu ilustrează că proba conține aproximativ 6% apă, ceea ce sugerează că materialul a fost ușor uscat. Conținutul de apă găsit este în continuare consecvent cu rezultatul testării DVS, deoarece acest conținut de apă se găsește aproape de 40% RH.

### 20 **Exemplul 3.2. Caracterizarea fizică a dihidratului cristalin Forma III - Exemplu de referință**

Studiile de caracterizare inițiale TGA și DSC ale Formei III a bazei libere cu Formula (1) au fost efectuate utilizând un sistem Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe System cu un autoempler cu 34 de poziții. Probele au fost preparate folosind creuzete din aluminiu (40  $\mu$ l) În mod tipic, 5 - 10 mg probă a fost încărcată într-un creuzet de aluminiu pre-cântărit și a fost menținut la 30 °C timp de 5 25 minute, după care a fost încălzit la 10 °C/min de la 30 °C la 300 °C. S-a menținut o purjare cu azot de 40 ml/min peste probă. Ca verificare a adecvării sistemului, indiu și zinc sunt utilizate ca referințe. Programul folosit pentru colectarea și evaluarea datelor este STARe Software v10.00 build 2480. Nu se aplică corecții la termogramă. Caracterizarea DSC ulterioară a Formei III a fost efectuată așa cum este descris în Exemplele 1 și 2, folosind o rată de încălzire de 20 °C/min și o configurație cu panou 30 deschis.

Diagrama PXRD de transmisie a Formei III este prezentată în Fig. 6 (proba PP502-P120). Următoarele vârfuri au fost identificate în diagrama PXRD din FIG. 6: 10,4, 12,6, 12,8, 17,9, 21,3, 21,7, 23,1, 24,2, 25,2 și 27,0 ° 2 $\theta$   $\pm$  0,2 ° 2 $\theta$ . Forma III prezintă vârfuri distinctive (în raport cu celelalte forme) la 7,6, 8,5, 12,6, 12,8, 14,6, 16,8 și 23,2 ° 2 $\theta$   $\pm$  0,2 ° 2 $\theta$ . Natura slabă a diagramei 35 PXRD indică faptul că Forma III este slab cristalină. O imagine obținută prin microscopie optică a Formei III a arătat prezența unor materiale cristaline cu un aspect neregulat.

Spectrul Raman al Formei III a fost obținut în mod similar descris în Exemplul 1.2 pentru Forma I, este prezentat în FIG. 7 și prezintă vârfuri (schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ) la 1668, 1609, 1562, 1535, 1494, 1450, 1350, 1324, 1306, 1264, 1245, 1190, 997 și 272.

40 Spectrul IR al Formei III a fost obținut utilizând aceeași metodă descrisă în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Spectrul IR al Formei III (proba PP502-P120) prezintă vârfuri caracteristice la 3446,

2248, 1667, 1592, 1531, 1504, 1428, 1349, 1305, 1243, 1189, 1158, 1089, 1001, 896, 862, 829, 780, 759, 736 și 699 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ).

O termogramă DSC a Formei III a prezentat evenimente la 147 °C (-23,7 J/g) și 215 °C (141 J/g) atribuite pierderii și respectiv topirii solventului. Folosind o tigaie deschisă și o viteză de încălzire de 20 °C/minut, a fost obținută o termogramă DSC care a prezentat o endotermă la 128,8 °C. Prin TGA, Forma III a pierdut o masă de 4,8% în intervalul de temperatură de 40-130 °C. Experimente suplimentare TGA au confirmat că Forma III a pierdut o masă de 6,9% în intervalul de temperatură de aproximativ 25-200 °C.

Au fost găsite modificări foarte ușoare ale diagramei PXRD a Formei III când o probă de Forma III a fost supusă uscării sub vid la 40 °C timp de aproximativ 20 de ore. Modificările au fost minime, iar diagrama era încă caracteristică pentru Forma III. Cu toate acestea, la uscarea între 90 și 100 °C într-un uscător de aer a fost observată o schimbare substanțială a vârfului în diagrama PXRD.

Deoarece se știa că Forma III este un hidrat metastabil, analiza DVS a Formei III (proba PP502-P120) a fost programată pentru a începe cu creșterea umidității relative în loc să scadă umiditatea relativă. Experimentul a început la 50% RH, care a fost crescut la 95% RH, a scăzut la 0% RH, iar în final a crescut înapoi la 50% RH. DVS rezultat ilustrează un conținut maxim de apă de aproximativ 8,5% la 95% RH și aproape toată apa este eliminată la 0% RH. Rezultatele DVS, incluzând curbele de izotermă de sorbție și de desorbție, ilustrează că ponderea totală în greutate observată între 0% RH și 80% RH este de aproximativ 8%, ceea ce indică faptul că Forma III este higroscopică conform clasificării PE (vezi Exemplul 1.2). Se observă o formă mai redusă de histeris între curbele de absorbție și desorbție. Rezultatele DVS, combinate cu datele PXRD prelevate înainte și după experimentele DVS, indică faptul că Forma III este un hidrat cu canale non-stoichiometrice, mai degrabă decât un dihidrat, deoarece conținutul de apă poate varia continuu pe întregul interval de umiditate relativă. Ca și Forma II, Forma III se comportă, de asemenea, ca un hidrat variabil.

#### **Exemplul 4. Forme preparate din Forma II (Formele IV-VIII ale bazei libere cu Formula (1))-**

##### **Exemplu de referință**

În plus față de Forma II, care este un trihidrat cu un conținut tipic de apă de aproximativ 10%, au fost cercetați și alți câțiva derivați ai Formei II. De exemplu, atunci când Forma II este deshidratată sub aproximativ 20% umiditate relativă (RH), se obține o altă formă non-solvat. Această formă este desemnată Forma IV. Caracterizarea Formei IV a fost realizată folosind diferite tehnici, inclusiv PXRD și DSC, care au fost efectuate așa cum s-a descris anterior pentru caracterizarea Formelor I și II.

Pentru a evalua starea Formei II deshidratate, s-a introdus o probă de trihidrat (Forma II) într-un suport de probă PXRD de 1,0 mm și s-a menținut peste noapte peste azot uscat. După 24 de ore, suportul probei a fost acoperit cu o cupolă de poli (metacrilat de metil) (PMMA) pentru a menține proba sub azot și s-a înregistrat o diagramă a PXRD. FIG. 8 prezintă diagrama PXRD pentru Forma IV. Următoarele vârfuri au fost identificate în diagrama PXRD din FIG. 8: 7,0, 8,5, 9,6, 10,3, 11,5, 11,9, 14,3, 14,9, 16,1, 17,0, 18,2, 19,3, 20,2, 20,6, 21,1, 21,6, 22,1, 22,8, 23,1, 24,0, 25,4, 26,9, 27,6, 28,4, 28,7, 29,3, 30,4, 31,8, 32,5, 33,5, 33,9 și  $34,9 \pm 0,2 \pm 0,2$ .

Deoarece rezultatele DVS ale Formei II indică un comportament reversibil de sorbție-desorbție a umidității (vezi mai sus), testele au fost efectuate pentru a confirma că depozitarea probei

Formei II deshidratată (*adică*, Forma IV) la aproximativ 60% RH ar duce din nou la forma trihidrat (Forma II). Reexaminarea prin PXRD confirmă faptul că Forma IV deshidratată revine la Forma II după depozitare la 60% RH timp de trei zile.

Analiza DSC a Formei IV a fost realizată după ce proba a fost echilibrată sub azot uscat timp de aproximativ 60 de ore. Proba deshidratată a fost expusă la rate de pante de temperatură de 10 °C/minut sau 20 °C/minut până la aproximativ 240 °C. Termograma DSC ilustrează un vârf de topire la aproximativ 159 °C cu o entalpie de fuziune de aproximativ 57 J/g. Descompunerea termică începe imediat după topire.

O altă formă deshidratată a fost obținută atunci când Forma II a fost uscată la 100 °C sub vid timp de 2 ore. Această formă este denumită Forma V. Din analiza DVS a Formei II (vezi mai sus), se știe că Forma II pierde apa atunci când este păstrată sub azot uscat. Forma V a fost identificată în timp ce s-a studiat comportamentul Formei II după expunerea la temperaturi ridicate. Caracterizarea formei V a fost realizată folosind diferite tehnici, inclusiv: PXRD (fig. 9); TG-FTIR; DSC; și spectroscopie Raman. Forma V prezintă o diagramă a PXRD distinctă și un nou spectru Raman, care au fost realizate așa cum s-a descris anterior pentru caracterizarea Formelor I și II. Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN a confirmat integritatea chimică a compusului.

FIG. 9 prezintă diagrama PXRD pentru Forma V și, în mod specific, Proba PP502-P44. Următoarele vârfuri au fost identificate în diagrama PXRD din FIG. 9: 4,5, 5,5, 5,9, 8,1, 10,6, 11,1, 11,9, 13,2, 17,9, 19,2, 19,9, 20,4, 21,3, 21,8, 22,6, 23,9, 24,3, 24,7, 25,0, 26,0, 26,3, 27,6, 28,6 și 30,0 ° 20 ± 0,2 ° 20, Comparățiile dintre diagrama PXRD pentru Forma II și diagrama PXRD pentru Forma V prezintă vârfuri suprapuse la 11,0, 19,3, 22,0, 22,5, 22,7, 23,9, 24,2, 24,6, 25,0, 26,1, 27,5 ° 20 ± 0,2 ° 20 pentru Forma II și 11,1, 19,2, 21,8, 22,6, 23,9, 24,3, 24,7, 25,0, 26,0, 27,6 ° 20 ± 0,2 ° 20 pentru Forma V cu următoarele vârfuri ale Formei II, fie dispărând în întregime, fie în scădere în intensitate: 9,9, 11,0, 14,3, 18,1, 18,4, 18,9, 20,2, 22,0, 22,2, 22,5, 22,7, 22,9, 23,9, 24,6, 26,1, 26,6, 28,2 și 32,7 ° 20.

Caracterizarea termoanalitică a Formei V a fost realizată folosind tehnici analitice TG-FTIR și DSC. Termograma TG-FTIR a arătat că proba pierde imediat aproximativ 5% din masa sa de apă la încălzire cu o rată de 10 °C pe minut până la aproximativ 100 °C până la 120 °C. Proba rămâne stabilă până la aproximativ 200 °C, moment în care se observă o schimbare suplimentară de masă de aproximativ 17% datorită descompunerii probei la încălzirea continuă până la aproximativ 340 °C la 350 °C.

DSC pentru o probă de Forma V a fost efectuat într-un vas de probă sigilat în condiții de mediu. Termograma DSC a arătat o endotermă foarte largă, cu un vârf la aproximativ 125 °C. O parte substanțială a acestui semnal endotermic corespunde la eliberarea de apă din probă în volumul gol al panoului de probă închis ermetic, deoarece termograma TG-FTIR ilustrează că eliberarea de apă începe chiar peste temperatura mediului, ceea ce indică faptul că apa este probabil să fie legată în structura cristalului.

Spectrul FT-Raman al Formei V în regiunea de amprentă relevantă (200 cm.<sup>-1</sup>) până la 1800 cm.<sup>-1</sup>) prezintă vârfuri (schimbare Raman, cm.<sup>-1</sup> ± 2 cm.<sup>-1</sup>) la 1686, 1613, 1574, 1540, 1504, 1488, 1349, 1314, 1288, 1266, 1193, 1153, 1052, 1027, 852, 775, 708 și 378. Diferențe în spectrele Raman a Formei V și Formei II sunt evidențiate de vârfurile de la 1686, 1574, 1488, 1314, 1266, 1193, 1153,

1052 și 708  $\text{cm}^{-1}$  din spectrele Formei V, toate acestea nu apar în spectrul Formei II. Mai mult, varfuri apărute la 1668, 1580, 1564, 1493, 1454, 1436, 1416, 1401, 1321, 1272, 1252, 1244, 1183, 1165, 1097, 1039, 996, 950, 871, 730, 645, 633, 352, 279 și 247  $\text{cm}^{-1}$  din spectrul Formei II nu sunt prezente în spectrele Formei V, ceea ce indică prezența fazelor distincte.

5           Cristalizarea Formulei (1) în amestecuri de metanol și metanol-apă (95: 5) a condus la probe cu noi diagrame PXRD (probele P502-P26 și, respectiv, PP502-P16). Forma VI a fost produsul dintr-un experiment de cristalizare realizat într-un amestec metanol-apă (95: 5) la 5 °C (proba PP502-P16). Forma VI prezintă o diagramă PXRD (fig. 10) și un spectru Raman unice. Comparația diagramei PXRD pentru Forma VI cu cele ale Formei I și Formei II ilustrează că nici Forma I și Forma II nu sunt  
10           prezente în Proba PP502-P16. Următoarele vârfuri caracteristice au fost identificate în diagrama PXRD din formularul VI: 6,5, 6,8, 8,5, 11,8, 12,6, 13,5, 13,8, 14,8, 15,0, 16,2, 16,4, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9, 20,6, 21,6, 22,1, 22,7, 23,6, 24,5, 24,8, 25,3, 26,0, 27,2, 27,8, 28,5, 28,9, 30,2 și 34,3 ° 20 ± 0,2 ° 20. Varfurile caracteristice Raman pentru Forma VI sunt observate la 1667, 1609, 1580, 1562, 1535, 1495, 1450, 1350, 1323, 1306, 1264, 1245, 1190, 1161, 1042, 997, 838, 762, 717, 630 și 272  $\text{cm}^{-1} \pm 2$   
15            $\text{cm}^{-1}$ ,

Forma VII a fost obținută din experimentul de cristalizare efectuat în metanol pur unde proba solidă PP502-P26 a precipitat atunci când a fost păstrată la 4 °C, Forma VII prezintă un model unic PXRD (Fig. 11) și spectru Raman. Comparația diagramei PXRD pentru Forma VII cu cele ale Formei I și Formei II ilustrează că nici Forma I și Forma II nu sunt prezente în proba PP502-P26.  
20           Următoarele vârfuri caracteristice au fost identificate în diagrama PXRD din formularul VII: 5,9, 6,5, 6,9, 7,8, 8,5, 9,6, 9,9, 10,4, 13,4, 13,9, 15,0, 16,5, 16,9, 17,7, 18,5, 19,0, 19,9, 20,8, 21,6, 22,4, 23,7, 23,9, 24,8, 25,2, 27,5, 28,3 și 30,0 ° 20 ± 0,2 ° 20. Varfurile caracteristice Raman pentru Forma VII sunt observate la 1687, 1663, 1604, 1578, 1561, 1534, 1486, 1462, 1443, 1397, 1361, 1348, 1327, 1305, 1251, 1234, 1184, 1163, 1037, 1001, 835, 774, 757, 717, 653, 606, 422, 348 și 268  $\text{cm}^{-1} \pm 2$   
25            $\text{cm}^{-1}$ .

Spectroscopia  $^1\text{H}$  RMN ilustrează că atât Forma VI cât și VII conțin aproximativ 0,7 echivalenți de metanol, iar în conformitate cu TG-FTIR, ambele forme conțin și cantități substanțiale de apă. Formele VI și VII sunt probabil solvați de metanol metastabili sau solvați-hidrați amestecați (*adică*, metanol-hidrat). Experimentele de echilibrare în suspensie efectuate la 5 °C în metanol cu un amestec de Forme I, VI și VII ilustrează că Forma I a fost recuperată după cinci zile, ceea ce sugerează că, chiar și în metanolul pur, Forma I este probabil să fie mai stabilă decât oricare dintre  
30           Forme VI sau Forma VII.

Forma VIII (proba PP502-P23) este un dizolvat de acid acetic putativ. Diagrama PXRD a Formei VIII este prezentată în Fig. 12. Următoarele vârfuri au fost identificate în diagrama PXRD  
35           pentru Forma VIII: 4,3, 6,2, 6,6, 8,6, 11,8, 12,0, 12,4, 15,6, 17,2, 18,0, 18,6, 19,4, 20,0, 20,9, 22,1, 22,7, 23,7, 25,1, 26,0, 26,4 și 27,5 ° 20 ± 0,2 ° 20. Varfurile caracteristice Raman pentru Forma VIII sunt observate la 1681, 1580, 1529, 1497, 1456, 1437, 1349, 1313, 1302, 1268, 1243, 1193, 1157, 1047, 1025, 1006, 951, 896, 851, 775 și 264  $\text{cm}^{-1} \pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ .

O prezentare generală a formelor este prezentată în Tabelul 5.

40

**TABELUL 5.** Prezentare generală a formelor cristaline ale bazei libere cu Formula (1).

Forma	Descriere	Stabilitate la temperatura camerei	Comentarii
Forma I	anhidră, nesolvată	stabilă în raport cu forma II sub $a_w = 0.6$	Stabilitate la $a_w$ nivel inferior permite izolarea Formei I de solvenții organici
Forma II	trihidrat	stabilă în raport cu forma I de mai sus $a_w = 0.6$	Hidrat variabil; conține până la aproximativ 10% apă la niveluri variabile
Forma III	dihidrat	metastabilă	Hidrat variabil de energie mai mare; conține până la aproximativ 8% apă la niveluri variabile
Formularul IV	anhidră, nesolvată	metastabilă	Forma II deshidratată de umiditate scăzută
Forma V	anhidră, nesolvată	metastabilă	Forma II deshidratată de căldură
Formularul VI	Solvat metanol	metastabilă	Solvat organic
Forma VII	Solvat metanol	metastabilă	Solvat organic
Forma VIII	acid acetic dizolvat	metastabilă	Solvat organic

**Exemplul 5. Prepararea și caracterizarea (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă amorfă - Exemplu de referință**

(S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă amorfă poate fi preparată prin diferite metode, inclusiv procedura descrisă în Exemplul 6 din Publicația cererii de Brevet U.S. 2014/0155385 A1 și publicația cererii internaționale de brevet de invenție. WO 2013/010868 A1 a cărei dezvăluire este încorporată în conținut prin referință. Evaporarea rapidă a solventului dintr-o soluție în diclormetan sau într-un amestec de diclormetan cu un co-solvent, *de exemplu*, acetona sau un alcool, pot fi utilizate pentru a prepara forma amorfă. În plus, forma amorfă poate fi produsă prin uscarea prin congelare a unei soluții apoase care conține o cantitate mică de acid, *de exemplu*, acid formic sau acid acetic, pentru solubilizarea bazei libere Forma I.

(S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă amorfă poate fi preparată prin adăugarea a 3,0 ml de apă la 200 mg de Formă I cristalină. Acidul formic este apoi adăugat prin picurare până la dizolvarea solidului. Aproximativ 50 de microlitri de acid formic este de obicei suficient pentru a obține dizolvarea completă a Formei I. Soluția limpede este filtrată într-un balon rotund de 100 ml printr-un filtru de 0,22  $\mu\text{m}$  micropori politetrafluoretilen (PTFE) (de exemplu folosind o seringă) și soluția în balonul rotund se usucă prin congelare. Produsul rezultat (proba PP502-P107) este forma amorfă. Caracterizarea produsului după uscare prin congelare prin difracție de raze X pe pulbere relevă că se obține forma amorfă. Diagrama PXRD rezultată este prezentată în Fig. 13. Nu se observă reflexe Bragg, iar diagrama PXRD este caracterizată prin împrăștiere difuză tipică pentru un material amorf.

Spectrul Raman al unei Probe preparată în mod similar cu Formula (1) amorfă (proba PP502-P118) este prezentat în FIG. 14. Spectrul este distinct de spectrele altor forme cristaline cu Formula (1). Varfurile caracteristice Raman sunt observate la 1674, 1608, 1577, 1537, 1492, 1449, 1348, 1307, 1238, 1188 și 992  $\text{cm}^{-1}$  +/- 2  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Spectrul IR al unei Probe preparată cu Formula (1) similară amorfă (numărul de probă P502-P148) obținut cu prelevarea ATR ilustrează un spectru distinct de spectrele altor forme cristaline cu Formula (1). Varfurile IR caracteristice sunt observate la 1668, 1605, 1505, 1428, 1302, 1237, 1200, 1153, 1091, 997, 944, 894, 863, 776 și 735  $\text{cm}^{-1}$  +/- 4  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Caracterizarea suplimentară a produsului după uscare prin congelare prin TG-FTIR a relevat faptul că există o cantitate mică de acid formic. Prin urmare, proba amorfă obținută a fost uscată în continuare la vid la 80 °C timp de aproximativ 20 de ore și testată prin TG-FTIR și DSC (probă PP502-P107A). TG-FTIR din proba uscată a arătat că a fost prezentă doar foarte puțină apă și solvent rezidual. DSC, pentru formă amorfă, esențial, fără solvent, ilustrează o temperatură de tranziție vitrosă la aproximativ 130 °C cu o  $\Delta C_p$  de aproximativ 0,3 J/(g K). O modificare mai mică a capacității calorice la aproximativ 120 °C s-ar putea datora unei alte fracțiuni de material amorf care  
15 ar putea conține urme de solvenți, arătând astfel o temperatură de tranziție vitrosă redusă. Degradarea termică începe peste 160 °C.

Rezultatele DVS pentru o probă preparată în mod similar cu Formula (1) amorfă (proba P502-P148), incluzând curbele de absorbție și desorbție, au fost realizate prin expunerea probelor la  
20 un început de 50% RH, scăzând umiditatea la 0% RH, crescând umiditatea la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH. Rezultatele DVS, incluzând curbele de sorbție și de desorbție, ilustrează că un câștig semnificativ de apă apare în timpul absorbției începând cu aproximativ 20% RH. Câștigul total de apă observat între 0% RH și 80% RH este de aproximativ 6% în greutate, ceea ce indică faptul că Forma II este higroscopică conform clasificării EP (vezi Exemplul 1.2). Mai mult,  
25 masa totală obținută până la 95% RH este de aproximativ 13%, iar masa este obținută ireversibil după sorbție (cu scăderea finală la 50% RH eliminând doar 5% din umiditatea 10% obținută în domeniul 50 până la 95% RH). Rezultatele ilustrează natura higroscopică a formei amorfă, inclusiv absorbția ireversibilă a unei cantități mari de apă la expunerea la RH ridicat.

30 **Exemplul 6. Săruri (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristaline - Exemplu de referință**

Un screening cu bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă (proba PP502-P1, preparată așa cum s-a descris mai sus) a cuprins experimente de cristalizare cu 11 acizi diferiți, incluzând: acid benzoic, acid benzensulfonic,  
35 acid citric, acid fumaric, acid clorhidric, acid maleic, acid nicotinic, acid fosforic, zaharina, acid succinic și L-tartric. Dintre acestea, probe cristaline au fost obținute cu acid citric, acid fumaric, acid maleic, acid fosforic, acid succinic și L-tartric.

Un rezumat al materiilor prime pentru preparatele săruri este prezentat în Tabelul 6. Fiecare produs preparat a primit un identificator de probă după cum urmează: SP221-XXX-Pn (XXX = cod de  
40 identificare a sării și n = număr de experiment/probă).

TABELUL 6. Rezumatul materiilor prime pentru prepararea sării.

Compus	pK <sub>A</sub>	m [g/mol]	Sursa/Număr	Denumire probă
Baza liberă	□5,7	-	Formula (1)/CML1476, lot CS13-083 HB873-98	PP502-P1
Acid fumaric	3,0 (4,4)	116,07	Sigma # 240745	SP221-FUM-Pn
Acid maleic	1,9 (6,2)	116,1	Fluka # 63180	SP221-MLE-Pn
Acid fosforic	2,0 (7,1)	98,0	Fluka # 79606	SP221-PO4-Pn
acid L-tartric	3,0 (4,4)	150,09	Fluka # 95310	SP221-LTA-Pn

S-au caracterizat sarea fumarat, sarea maleat, sarea fosfat și sarea L-tartrat folosind spectroscopia <sup>1</sup>H RMN, TG-FTIR, DSC, sorbție dinamică a vaporilor, microscopie optică, puritate cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), difracție cu laser, densitate aproximativă în vrac și tasată și tehnici de analiză a solubilității apoase.

Odată obținute cristale de germinare, formarea sărurilor cristaline s-a dovedit a fi reproductibilă, diferitele săruri prezentând o bună tendință spre cristalizare. Un rezumat al proprietăților sării este detaliat în Tabelul 7.

TABELUL 7. Rezumatul proprietăților sărurilor cu Formula (1) în comparație cu baza liberă.

Sare	Solubilitate (3 ore)	Pt topire./Stabilitate termică (Punct de descompunere)	Comportament in DVS	Evaluare formă solidă
Baza liberă	S <1 mg/ml	215 °C, (Forma I)	Forma I nu este higroscopică; punct de topire mai mare	Forma I anhidrat și Forma II trihidrat
fumarat	□ 1,8 mg/ml	□ 170 °C/170 °C	Formarea reversibilă de anhidrat-hidrat, Δm □ 0,8% (20-80% HR)	Sescvihadrat, posibil forme multiple
maleat	2.2 mg/ml	□ 161 °C/170 °C	Apa legată mai puternic decât in fumarat, Δm □ 0,7% (20-80% HR)	Posibil sescvihadrat, forme multiple
Fosfat	9.8 mg/ml	□ 157 °C/180 °C	Formare reversibilă de anhidrat-hidrat, Δm □	Cel puțin două forme, anhidrat și

Sare	Solubilitate (3 ore)	Pt topire./Stabilitate termică (Punct de descompunere)	Comportament in DVS	Evaluare formă solidă
			0,7% (20-80% HR)	hidrat
L-Tartrat	5.3 mg/ml	□ 158 °C/165 °C	Nu se deshidratează complet la 0% HR, Δm □ 0,7% (20-80% RH)	Posibil sescvihadrat, posibil forme multiple

Deoarece solubilitatea a fost măsurată după un timp de echilibrare de numai trei ore și fără ajustarea pH-ului, solubilitatea tuturor sărurilor este crescută dramatic în comparație cu baza liberă. În timp ce baza liberă este un medicament slab solubil în apă, sărurile erau mai solubile în apă.

- 5 Toate sărurile descrise mai sus par a forma hidrați. Experimentele preliminare de test au constatat dintr-una până la trei experimente de echilibrare a suspensiei pentru fiecare sare. Rezultatele ilustrează că toate cele patru săruri pot exista în mai multe forme solide, inclusiv în forme polimorfe.

#### **Exemplul 6.1. Forma A a sării fumarat cu Formula (1) - Exemplu de referință**

- 10 Forma A cristalină a sării fumarat cu Formula (1) a fost preparată prin dizolvarea 16,294 g de bază liberă PP502-P1 și 4,065 g acid fumaric în 500 ml acetonă. Amestecul a fost încălzit ulterior la 50 °C, la care s-au adăugat 50 ml de apă. Adăugarea de apă a dus la o soluție clară la care, soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, în timp ce se agită la aproximativ 300 rpm. La temperatura camerei, soluția limpede a fost însământată cu aproximativ 20 mg de SP221-FUM-P5 și  
15 după aproximativ 48 de ore, suspensia a fost filtrată pentru a obține un solid care a fost uscat în aer la 40 °C timp de aproximativ 24 de ore. Caracterizarea inițială a solidului obținut a dus la un randament de aproximativ 13,6 grame (aproximativ 64%) la o puritate de aproximativ 99,9%, măsurată prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC).

- Forma A a sării fumarat a fost caracterizată prin spectroscopia <sup>1</sup>H;RMN microscopie optică, difracție laser Fraunhofer, PXRD de reflexie (Fig. 15), TG-FTIR, DSC și sorbție dinamică de vapori (DVS).  
20

- Identitatea chimică a sării fumarat a fost confirmată prin Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN. Spectrul <sup>1</sup>H RMN al sării fumarat (proba SP221-FUM-P9) înregistrată în solventul acetonic este în concordanță cu o sare fumarat 1: 1. Un varf de aproape 2,1 ppm a indicat o urmă de acetonă ca solvent rezidual, care este încă prezent după uscare.  
25

- Sarea fumarat a fost obținută ă sub formă de particule mici. Deoarece sarea obținută a fost aglomerată, materialul uscat a fost cernut printr-o sită de 500 μm înainte de caracterizarea ulterioară. Examinarea prin microscopie optică cu lumină polarizată a fost realizată prin dispersarea compusului in heptan și ulterior prin sonicarea pentru o perioadă scurtă de timp suficientă pentru a dispersa  
30 cristalele. Microscopia optică a evidențiat particule cristaline foarte mici care, după setare și dispersie, sunt încă în mare parte aglomerate.

Testarea distribuției mărimii particulelor a fost realizată folosind difracția cu laser Fraunhofer cu valori pentru mărimea maximă a particulelor pentru un volum procentual dat al probei prezentat în Tabelul 8 de mai jos. De exemplu, dimensiunea particulei la x 50 (42 μm) reprezintă diametrul maxim al particulei sub care există 50% din volumul probei. Acest parametru este, de asemenea, cunoscut sub numele de volumul median al particulelor în funcție de volum.

**Tabelul 8.** Rezultatele distribuției mărimii particulelor pentru sarea fumarat.

Probă	X 10	X 50 (median)	X 90
SP221-FUM-P9a	3,6 μm	42 μm	329 μm

Prin monitorizarea acestor trei parametri (x10, x50, x90), este posibil să se stabilească dacă există modificări semnificative în dimensiunea principală a particulelor, precum și modificări la extremele distribuției, posibil datorită prezenței particulelor fine sau a particulelor supradimensionate sau aglomerate în distribuția mărimii particulelor. Rezultatele constau din microscopie optică, care ilustrează o funcție de distribuție a mărimii particulelor unde există o proporție semnificativă de aglomerate.

Tehnicile statice de împrăștiere a luminii, cum ar fi difracția cu laser, oferă o distribuție ponderată în volum, în care contribuția fiecărei particule din distribuție se raportează la volumul acelei particule (echivalent cu masa dacă densitatea este uniformă). Acest lucru este extrem de util, deoarece distribuția reprezintă compoziția probei din punct de vedere al volumului/masei sale.

PXRD, împreună cu microscopia optică, au confirmat natura cristalină a sării. Diagrama PXRD de reflexie a probei de sare fumarat SP221-FUM-P9 este prezentată în Fig. 15 și ilustrează următoarele vârfuri reprezentative la: 4,9, 5,4, 7,0, 9,8, 10,8, 11,5, 12,1, 14,1, 16,1, 16,6, 17,8, 18,5, 19,4, 20,3, 20,5, 21,8, 22,1, 22,5, 23,1, 24,0, 24,8, 26,6, 26,8, 27,3 și  $28,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

Caracterizarea termoanalitică a formei A a sării fumarat a fost realizată folosind TG-FTIR (proba SP221-FUM-P9) și DSC (proba SP221-FUM-P9a). Analiza TG-FTIR a unei probe de fumarat reprezentativ cu Formula (1) cristalină a relevat o pierdere în masă de aproximativ 4,5%; acest lucru este esențial atribuibil pierderilor de apă. Cantitatea de apă atribuită pierderii de masă se potrivește strans cu conținutul teoretic de apă al unui sescvihadrat la 4,6%. Pierderea în masă de aproximativ 12,75% la încălzirea ulterior până la aproximativ 300 °C s-a datorat în principal descompunerii. DSC din același Probă ilustrează un vârf endotermic aproape de 162 °C, care se abate de la nivelul de bază peste aproximativ 120 °C și crește lent. Cu toate acestea, din cauza unei degradări exotermice care începe la aproximativ 170 °C, entalpia fuziunii nu poate fi evaluată în mod fiabil.

Comportamentul higroscopic al sării fumarat (proba SP221-FUM-P9a) a fost măsurat utilizând sorbția dinamică a vaporilor. Rezultatele de absorbție și desorbție DVS indică faptul că sarea pierde aproape tot conținutul de apă în condiții de umiditate scăzută, atingând o saturație maximă de aproximativ 6% la un RH de aproximativ 95%. Conținutul de apă se modifică între 20% și 80% RH este de aproximativ 0,8%. Similar cu izotermele de adsorbție-desorbție a umidității descrise anterior, probele au fost expuse la 50% RH de start, scăderea umidității până la 0% RH, creșterea umidității până la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH.

**Exemplul 6.2. Forma A a sării maleat cu Formula (1) - Exemplu de referință**

O sare maleat Formă A cristalină (proba SP221-MLE-P9) a fost preparată prin dizolvarea a 16,296 g de bază liberă PP502-P1 într-un amestec de 350 ml acetona și 35 ml amestec de apă. Amestecul a fost apoi încălzit la 50 °C, ceea ce a dus la o soluție clară. După aceea, s-au adăugat 20 ml de soluție apoasă conținând 4,043 g de acid maleic. Mai mult, vasul și pipeta care dețin soluția apoasă de acid maleic au fost spălate cu 1,0 ml apă și soluția de spălare a fost de asemenea inclusă în amestec. Soluția a fost lăsată să se răcească agitând la aproximativ 300 rpm. La aproximativ 45 °C, soluția a fost înșământată cu aproximativ 20 mg de SP221-MLE-8 și s-a răcit în plus la aproximativ 20 °C. După aproximativ 24 de ore, suspensia a fost filtrată pentru a obține un solid care a fost uscat în aer la 40 °C timp de aproximativ 20 de ore. Caracterizarea inițială a solidului obținut a avut ca rezultat un randament de aproximativ 14,1 grame (aproximativ 66%).

Sarea maleat a fost caracterizată prin Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN, microscopie optică, difracție laser Fraunhofer, PXRD cu reflexie (Fig. 16), TG-FTIR, DSC și DVS.

Identitatea chimică a sării maleat a fost confirmată prin Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN. Spectrul <sup>1</sup>H RMN al sării maleat (proba SP221-MLE-P9) înregistrat în solventul acetonic este în concordanță cu o sare maleat 1: 1. Similar cu spectrul <sup>1</sup>H RMN al sării fumarat cu Formula (1), o urmă (0,7%) de acetona ca solvent rezidual este de asemenea prezentă în spectre.

Examinarea prin microscopie optică polarizată a arătat că sarea maleat este formată din particule mici cristaline care au dimensiuni cuprinse între aproximativ 10 μm și aproximativ 100 μm. Sarea maleat preparată a fost substanțial mai mare decât particulele sării fumarat (discutată mai sus), sarea fosfat și sarea L-tartrat (ultimele două discutate mai jos). Pulberea fină a arătat proprietăți favorabile de curgere și nu a fost necesară setarea după uscare.

Testarea distribuției mărimii particulelor a fost efectuată folosind difracția cu laser Fraunhofer cu valori pentru mărimea maximă a particulelor pentru un volum procentual dat al probei prezentat în Tabelul 9 de mai jos.

**TABELUL 9.** Rezultă distribuția mărimii particulelor pentru sarea maleat.

Probă	X 10	X 50 (median)	X 90
SP221-MLE-P9	10,7 μm	38 μm	73 μm

Funcția de distribuție a mărimii particulelor pentru sarea maleat a confirmat analiza microscopiei optice în ilustrarea unei distribuții a mărimii particulelor cuprinse aproximativ între 10 μm și 100 μm.

Difracția de raze X pe pulbere, împreună cu imaginile de microscopie optică, au confirmat natura cristalină a sării. Diagrama PXRD de reflexie a probei de sare maleat SP221-MLE-P9 este ilustrată în Fig. 16 și ilustrează următoarele vârfuri reprezentative la: 5,3, 9,8, 10,6, 11,6, 13,5, 13,8, 13,9, 14,3, 15,3, 15,6, 15,8, 15,9, 16,6, 17,4, 17,5, 18,7, 19,3, 19,6, 19,8, 20,0, 20,9, 21,3, 22,1, 22,3, 22,7, 23,2, 23,4, 23,7, 23,9, 24,5, 24,8, 25,2, 25,6, 26,1, 26,4, 26,7, 26,9, 27,1, 27,6, 28,8, 29,5, 30,0, 30,3, 30,9, 31,5, 31,9, 32,5, 34,0 și 35,1 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ.

Caracterizarea termooanalitică a sării maleat a fost realizată folosind TG-FTIR și DSC. Analiza TG-FTIR a probei maleat cu Formula (1) cristalină reprezentativă a relevat o pierdere în masă de aproximativ 5,3%; acest lucru este esențial atribuibil pierderilor de apă. Cantitatea de apă atribuită pierderii de masă se potrivește strâns cu conținutul teoretic de apă al sescvihadratelor la 4,6%. Cu toate acestea, nu a fost detectată acetonă. Pierderea în masă de aproximativ 10,1% la încălzirea ulterioară până la aproximativ 300 °C s-a datorat în principal descompunerii. DSC din aceeași probă ilustrează un varf endotermic aproape de 174 °C, urmat de descompunere.

Comportamentul higroscopic al sării maleat (proba SP221-MLE-P9) a fost măsurat utilizând sorbția dinamică a vaporilor. Rezultatele de absorbție și desorbție DVS indică faptul că sarea pierde foarte puțină apă la 0% RH. Proba atinge o saturație maximă de aproximativ 5,8% la un RH de aproximativ 95%. Conținutul de apă se modifică între 20% și 80% RH este de aproximativ 0,5%. Probele au fost expuse la 50% RH de start, scăderea umidității până la 0% RH, creșterea umidității la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH.

### 15 **Exemplul 6.3. Forma A a sării fosfat cu Formula (1)- Exemplu de referință**

Prepararea Formei A a sării fosfat cu Formula (1) a fost realizată după cum urmează. Mai întâi, s-au adăugat 350 ml de acetonă și 35 ml de apă la 16,2998 grame (35 mmoli) de bază liberă cu Formula (1) PP502-P1. După încălzire la 50 °C, s-a obținut o soluție limpede. La această soluție s-a adăugat lent 2,5 ml de 85-90% acid fosforic (35 mmol). Soluția a fost lăsată să se răcească agitând la aproximativ 300 rpm. La aproximativ 38 °C, s-a observat cristalizarea fără germeni. După aproximativ 80 de ore suspensia a fost filtrată și solidul obținut a fost uscat în aer la 40 °C pentru aproximativ 24 de ore. Randamentul a fost de aproximativ 20,48 grame (97%). Sarea fosfat a fost obținută sub formă de particule mici. După uscare, materialul a fost aglomerat și au fost observate particule foarte puternic aglomerate. Pentru a obține o pulbere cu curgere liberă pentru testul de densitate și analiza mărimii particulelor, materialul uscat a fost cernut printr-o sită de 500 μm. Proba după uscare a fost denumită SP221-PO4-P5 și Proba după trecere a fost denumită SP221-PO4-P5a.

Caracterizarea inițială a solidului obținut a dus la o puritate de aproximativ 99,9%, măsurată prin HPLC. Pe baza DVS și TG-FTIR, forma de sare fosfat produsă este probabil să fie un dihidrat având un conținut teoretic de fosfor de aproximativ 5,2%. Conținutul de fosfor a fost examinat prin spectrometrie de emisie optică cu plasmă cuplată inductiv (ICP-OES) și a fost determinat a fi de aproximativ 4,7%, ceea ce este puțin sub conținutul necesar pentru o sare 1: 1.

Sarea fosfat a fost caracterizată prin spectroscopia <sup>1</sup>H RMN, microscopie optică, difracție laser Fraunhofer, PXRD de reflexie (Fig. 17), TG-FTIR, DSC și DVS.

Identitatea chimică a sării fosfat (proba SP221-PO4-P5) a fost confirmată de Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN ca fiind consecventă cu structura unei sări fosfat cristaline. Examinarea prin microscopie optică polarizată a arătat că sarea fosfat era un material cristalin care constă din particule foarte mici, cele mai multe având un diametru mai mic de aproximativ 10 μm. Particulele au fost clar în formă de ac în proba SP221-PO4-P4.

Testarea distribuției mărimii particulelor a fost efectuată folosind difracția cu laser Fraunhofer cu valori pentru dimensiunea maximă a particulelor pentru un volum procentual dat al probei prezentat în Tabelul 10 de mai jos.

**TABEL 10.** Rezultatele distribuției mărimii particulelor pentru sarea fosfat.

Probă	X 10	X 50 (median)	X 90
SP221-PO4-P5	2,8 μm	29 μm	191 μm

PXRD, împreună cu analiza microscopiei optice, au confirmat natura cristalină a sării.

5 Diagrama PXRD de reflexie a unei probe prelevate dintr-un lot de 20 grame (proba SP221-PO4-P5) de sare fosfat este prezentată în Fig. 17 și ilustrează următoarele vârfuri reprezentative la: 4,5, 6,0, 7,2, 10,4, 12,0, 12,5, 13,1, 14,3, 15,5, 17,4, 18,0, 18,3, 18,9, 19,3, 20,2, 20,5, 20,9, 21,4, 21,9, 22,0, 22,6, 22,9, 23,1, 23,3, 24,2, 24,6, 25,0, 25,7, 26,2, 26,4, 26,9, 27,3, 27,5, 29,3, 30,0, 30,3, 30,5, 30,9, 31,2, 31,9 și 35,7 ° 20 ± 0,2 ° 20. Sarea fosfat există în cel puțin două forme cristaline diferite, o formă anhidră a structurii cristaline și o formă hidratată a structurii cristaline, fiecare formă prezentând  
10 modele unice PXRD. Vârful din Fig. 17 corespund formei hidrat a sării fosfat cristalină.

Caracterizarea termoanalitică a sării fosfat a fost realizată folosind TG-FTIR și DSC. Analiza TG-FTIR a sării fosfat cu Formula (1) fosfat cristalină (proba SP221-PO4-P1) a relevat o pierdere în masă de aproximativ 5,9%; acest lucru este esențial atribuit pierderilor de apă. Acest rezultat  
15 sugerează că forma cristalină a fosfatului obținută este un dihidrat, deoarece conținutul de apă de 5,9% din proba de fosfat este apropiat de conținutul preconizat pentru un dihidrat (6,0%). Pierderile de masă suplimentare la încălzire ulterior la aproximativ 250 °C s-au datorat în principal descompunerii. DSC din același probă ilustrează un vârf endotermic larg de aproape 138 °C. Entalpia fuziunii este estimată la aproximativ 134 J/g.

20 Comportamentul higroscopic al sării fosfat (proba SP221-PO4-P1) a fost măsurat folosind DVS. Rezultatele DVS de absorbție și desorbție indică faptul că sarea pierde aproape toată conținutul de apă în condiții de RH scăzute, atingând o saturație maximă de aproximativ 6,6% la un RH de aproximativ 95%. Analiza DVS sugerează că sarea fosfat formează un dihidrat cu un conținut de apă de aproximativ 6,0%. Probele au fost expuse la 50% RH de start, scăderea umidității până la 0% RH,  
25 creșterea umidității la 95% RH și, în final, scăderea umidității înapoi la 50% RH.

#### **Exemplul 6.4. Forma A a sării L-tartrat cu Formula (1)- Exemplu de referință**

Forma A cristalină a sării L-tartrat cu Formula (1) a fost preparată prin dizolvarea a 16,298 g de bază liberă de PP502-P1 într-un amestec de 350 ml de acetonă și 35 ml de amestec de apă.  
30 Amestecul a fost apoi încălzit la 50 °C, ceea ce a dus la o soluție clară. După aceea, la soluția limpede s-au adăugat 20 ml de soluție apoasă conținând 5,257 g de acid L- tartric. Soluția s-a lăsat să se răcească la aproximativ 20 °C în timp ce se agită la aproximativ 300 rpm. După aproximativ 24 de ore, suspensia a fost filtrată pentru a obține un solid care a fost uscat în aer la 40 °C timp de aproximativ 20 de ore. Caracterizarea inițială a solidului obținut a dus la un randament de aproximativ  
35 20,1 grame (aproximativ 89%) la o puritate de aproximativ 99,78%, măsurată prin HPLC.

Sarea L-tartrat a fost caracterizată prin spectroscopie <sup>1</sup>H RMN, microscopie optică, difracție laser Fraunhofer, PXRD de reflexie (Fig. 18), TG-FTIR, DSC și DVS.

Identitatea chimică a sării L-tartrat (proba SP221-LTA-P8) a fost confirmată de Spectroscopia <sup>1</sup> H RMN ca fiind consecventă cu structura unei sări de L-tartrat de 1: 1. Sarea L-tartrat a fost obținută sub formă de material cristalin; examinarea prin microscopie optică polarizată a relevat că materialul este format din ace parțial aglomerate, care variază în lungime de la aproximativ 2 până la aproximativ 40 μm și lățimi de ordinul a câțiva μm.

Testarea distribuției mărimii particulelor a fost realizată folosind difracția cu laser Fraunhofer cu valori pentru mărimea maximă a particulelor pentru un anumit volum procentual al probei prezentat în Tabelul 11 de mai jos.

10 **TABELUL 11.** Rezultatele distribuției mărimii particulelor pentru sarea L-tartrat.

Probă	X 10	X 50 (median)	X 90
SP221-LTA-P8a	1,7 μm	17 μm	59 μm

PXRD, împreună cu imaginile de microscopie optică din Fig. 18, au confirmat natura cristalină a sării. Diagrama PXRD de reflexie a probei de sare L-tartrat SP221-LTA-P8 este ilustrată în Fig. 18 și ilustrează următoarele vârfuri reprezentative la: 4,6, 5,5, 7,2, 9,3, 10,7, 10,9, 11,8, 14,3, 14,9, 16,4, 17,0, 17,7, 19,2, 19,4, 19,5, 20,3, 21,6, 22,4, 23,3, 23,8, 24,3, 24,5, 24,7, 25,1, 25,6, 26,8, 27,2, 27,8, 28,4, 28,7, 29,0, 29,5, 30,0, 30,9, 31,6, 32,1, 32,4, 33,0, 33,5 și 33,9 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ,

Caracterizarea termoanalitică a sării L-tartrat a fost realizată folosind TG-FTIR și DSC. Analiza TG-FTIR a sării L-tartrat a Formulei (1) cristaline (proba SP221-LTA-P8) a relevat o pierdere în masă de aproximativ 4,8%; acest lucru este esențial atribuibil pierderilor de apă. Această cantitate de apă este aproape de cantitatea teoretică de apă pentru un sescvihadrat care este de 4,3%. O pierdere de masă suplimentară de aproximativ 20% la încălzirea ulterior până la aproximativ 300 °C s-a datorat în principal descompunerii. DSC pentru proba SP221-LTA-P8a prezintă un vârf endotermic aproape de 156,5 °C cu o entalpie de fuziune de aproximativ 40,70 J/g.

Comportamentul higroscopic al sării L-tartrat (proba SP221-LTA-P8a) a fost măsurat utilizând sorbția dinamică a vaporilor. Rezultatele de absorbție și desorbție DVS indică faptul că sarea pierde apă în condiții de umiditate scăzută, atingând o saturație maximă de aproximativ 5,4% la un RH de aproximativ 95%. Mai mult, dintr-un conținut inițial de apă de aproximativ 4,8% la 50% RH (confirmat de TG-FTIR, care a arătat un conținut total de apă de aproximativ 4,8%), analiza DVS sugerează că aproximativ 30% din această apă a fost eliminată în timpul măsurătorii. Conținutul de apă se modifică între 20% și 80% RH este de aproximativ 0,7%. Izotermele de adsorbție-desorbție a umidității au fost preparate într-o manieră similară descrisă mai sus.

#### **Exemplul 6.5. Forma A a sării de citrat cu Formula (1)- Exemplu de referință**

Acidul citric are formula moleculară C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub> și o masă moleculară de 192,12 g/mol. Valorile pK<sub>A</sub> ale celor trei grupări de acid carboxilic din acid citric sunt 2,93, 4,76 și 6,40. Cristalizarea sării citrat din amestecuri acetonă-apă a dus la probe care conțineau cantități semnificative de acetonă și cantități reduce de apă, în timp ce cristalizarea din 1-propanol a dus la o probă care conținea o cantitate mare de 1-propanol, ceea ce indică faptul că ambele faze pot fi solvate.

Proba SP221-CIT-P4 a fost preparată după cum urmează: 941 mg bază liberă cu Formula (1) (PP502-P1) și 384,5 mg acid citric s-a dizolvat în 22 ml de acetonă-apă (10: 1) prin încălzirea amestecului la 50 °C. După răcirea la temperatura camerei, s-a format o suspensie diluată care a fost agitată într-un flacon deschis pentru a lăsa să se evapore solvent. S-a adăugat mai multă acetonă, ceea ce a dus la o suspensie mai groasă și care a fost filtrată după agitarea la temperatura camerei timp de aproximativ o oră. Aproximativ 436 mg de produs solid alb au fost obținute după uscarea în aer la temperatura camerei. Produsul din experimentul SP221-CIT-P4 a fost uscat în continuare la aer la 40 °C timp de 24 de ore pentru a furniza proba SP221-CIT-P4A. Loturile produse prin procedurile utilizate pentru SP221-CIT-P4 și SP221-CIT-P4A pot fi expuse suplimentar la umiditate controlată pentru a schimba acetonă cu apă.

Proba SP221-CIT-P6 a fost preparată după cum urmează: 466 mg bază liberă cu Formula (1) (PP502-P1) și acid citric 96,4 mg s-a dizolvat în 10 ml 1-propanol 10: 1 prin încălzirea amestecului la 70 °C. La 50 °C amestecul a fost germinat cu SP221-CIT-P4 și lăsat să se răcească la temperatura camerei. S-a format o suspensie din care produsul solid a fost filtrat după agitare la temperatura camerei timp de aproximativ o oră. Aproximativ 660 mg de produs solid alb au fost obținute după uscarea în aer la temperatura camerei. Loturile produse prin procedura utilizată pentru SP221-CIT-P6 pot fi expuse suplimentar la umiditatea controlată pentru a schimba 1-propanol cu apă.

Spectroscopia <sup>1</sup>H RMN a produsului din experimentul SP221-CIT-P4 a evidențiat un raport dintre Formula (1) și acidul citric de aproximativ 2: 1 (1,83) bazat pe suma integralelor pentru cei 10 protoni aromatici cu Formula (1) împărțiți prin integrala de la cei patru protoni din grupele de metilen ale acidului citric între 2,6 și 2,9 ppm. Acid citric 1: 2: Formula (1) poate fi o fază care conține atât acid citric ionizat (ca într-o sare) cât și acid citric neionizat (ca într-un co-cristal). Formula moleculară a unei sări 2: 1 sau co-cristal cu Formula (1) cu acid citric este  $2 \cdot [C_{26}H_{23}N_7O_2] + C_6H_8O_7$  cu o greutate moleculară de 1123,1 g/mol. În încercarea inițială de a converti solvatul de acetonă într-o probă de hidrat, SP221-CIT-P4 a fost supus echilibrului suspensiei în apă la 25 °C timp de 24 de ore, ceea ce a dus la conversia în Forma III a bazei libere cu Formula (1) (dihidrat).

Diagramele PXRD de reflexie a sării citrat obținute din apă acetonă (SP221-CIT-P4) și 1-propanol (SP221-CIT-P6) sunt prezentate în Fig. 19 și respectiv FIG. 20,. O comparație a celor două diagrame PXRD ilustrează faptul că modelele PXRD ale celor două forme prezintă asemănări remarcabile, indicând o rețea de cristal similară pentru ambele probe, și, astfel, cele două diagrame reprezintă probabil două stări de solvatare diferite ale unei singure structuri gazdă care conțin citrat și Formula (1). Ambele probe sunt, prin urmare, desemnate Forma A. Forma A din sare de citrat cu Formula (1) poate include, de asemenea, alți solvenți organici mici și apă în cantități variabile. Următoarele vârfuri sunt caracteristice Formei A a sării citrat cu Formula (1), atunci când se află în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P4a: 6,1, 6,6, 7,2, 7,9, 8,3, 9,7, 10, 8, 11,1, 12,2, 13,5, 14,1, 14,9, 15,9, 16,6, 17,5, 17,9, 18,3, 18,9, 19,5, 20,3, 21,5, 21,9, 22,7, 23,8, 24,4, 24,8, 26,1, 26,3, 27,2, 27,4, 27,9 și  $29,3 \pm 0,2 \pm 0,2 \pm 0,2$ . Următoarele vârfuri sunt caracteristice Formei A a sării citratat cu Formula (1), atunci când se află în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P6: 6,1, 6,4, 7,2, 7,9, 8,2, 9,6, 10,9, 12,0, 13,4, 13,8, 14,0, 14,9, 15,5, 15,9, 16,4, 17,3, 17,5, 18,2, 18,6, 19,3, 20,1, 20,4, 21,4, 21,6, 22,6, 23,2, 23,7, 24,3, 26,0, 27,0, 27,3, 27,8 și  $29,2 \pm 0,2 \pm 0,2 \pm 0,2$ .

Varfurile caracteristice de mai sus pot varia în poziția lor cu schimbul de solvent în această fază cristalină.

Spectroscopia Raman a Formei A a sării citrat cu Formula (1) a fost efectuată pe probele SP221-CIT-P4a și SP221-CIT-P6. S-a obținut spectrul Raman al unei probe uscate de SP221-CIT-P4a, denumită probă SP221-CIT-P4a. Vârfuri caracteristice spectrului Raman pentru Forma A a sării citrat cu Formula (1), când sunt în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P4a, sunt observate la 3068, 2921, 2237, 1682, 1612, 1551, 1505, 1436, 1332, 1313, 1241, 1188, 993 și 712 (schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ). S-a obținut, de asemenea, spectrul Raman pentru proba SP221-CIT-P6. Vârfuri caracteristice Raman pentru Forma A a sării citrat cu Formula (1), când sunt în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P6, sunt observate la 3055, 2920, 2237, 1685, 1612, 1549, 1504, 1436, 1333, 1313, 1286, 1240, 1187, 993 și 712 schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Varfurile caracteristice de mai sus pot varia în poziția lor cu schimbul de solvent în această fază cristalină.

Spectroscopia ATR-IR a Formei A a sării citrat cu Formula (1) a fost efectuată pe probele SP221-CIT-P4a și SP221-CIT-P6. S-a obținut spectrul IR al Probei SP221-CIT-P4a. Varfurile IR caracteristice pentru Forma A a sării citrat cu Formula (1), când se află în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P4a, sunt observate la 3396, 2234, 1673, 1606, 1537, 1428, 1304, 1264, 1200, 1092, 1008, 893, 866, 773, 735 și 693 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ). S-a obținut și spectrul IR al Probei SP221-CIT-P6. Vârfurile IR caracteristice pentru Forma A a sării citrat cu Formula (1), când se află în starea aproximată de solvatare a Probei SP221-CIT-P6, la 3403, 2960, 2872, 2233, 1678, 1608, 1582, 1538, 1434, 1403, 1352, 1302, 1253, 1201, 1094, 1055, 1010, 967, 895, 813, 772, 750, 735, 693 și 612 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ). Pozițiile caracteristice de vârf de mai sus pot varia în poziția lor cu schimbul de solvent în această fază cristalină.

Analiza TG-FTIR a fost realizată pe trei probe diferite de sare citrat. Termograma TG-FTIR a Probei SP221-CIT-P4 a arătat că proba conține atât apă cât și acetonă și că apa este mai puțin legată decât acetonă. O Probă de SP221-CIT-P4 a fost păstrată timp de trei luni după preparare în condiții ambientale și s-a notat Probă SP221-CIT-P3. Analiza TG-FTIR a acestei Probe a relevat faptul că cea mai mare parte a pierderii în masă s-a datorat apei. Acest lucru oferă dovezi că acetonă a fost înlocuită lent de apă în timp, cu o creștere a conținutului de apă la aproximativ 8%. Această observație este susținută de constatarea că, de obicei, pierderea de masă are loc în două etape. În prima etapă se eliberează apă și o anumită acetonă, iar în a doua etapă, pierderea de masă se datorează în principal acetonei. Conținutul teoretic de acetonă pentru Formula A (1): sare citrat 2: 1 acetonă monosolvat ar fi de 5%, iar conținutul teoretic de apă pentru un pentahidrat ar fi de 8%. Prin urmare, pe lângă un solvat de acetonă (sau un solvat-hidrat de acetonă mixt), se poate prepara o stare hidrat pură a Formei A a sării citrat cu Formula (1). Rezultatul analizei TG-FTIR a solvatului 1-propanol a arătat două etape distincte, ceea ce poate indica faptul că există o a doua fază de solvat de 1-propanol cu o stoechiometrie diferită.

Proba SP221-CIT-P3 a Formei A a sării citrat cu Formula (1) a fost selectată pentru un test DSC într-o tigaie de probă închisă și a fost observat să prezinte o endotermă largă care s-a topit obscur. Pentru un al doilea experiment DSC, proba de citrat SP221-CIT-P3 a fost păstrată sub 33% umiditate relativă timp de câteva zile de echilibrare. Termograma DSC rezultată nu a prezentat

diferențe semnificative. Maximul semnalului endotermic este la 90 °C; cu toate acestea, abaterea de la linia de bază începe chiar sub 60 °C și un umăr pronunțat se găsește la aproximativ 82 °C. O exotermă care începe la aproximativ 140 °C este probabil rezultatul degradării termice.

Analiza de absorbție dinamică a vaporilor (DVS) a sării citrat (proba SP221-CIT-P4) ilustrează că forma de sare dată absoarbe o cantitate substanțială de apă în condiții de umiditate ridicată (până la 12% pe intervalul 0 până la 100% RH) și că la sfârșitul testului, conținutul de apă este de aproximativ 7,5% în greutate. Este probabil ca o parte din acetonă regăsită de TG-FTIR să fi fost schimbată cu apă în timpul testului DVS.

#### 10 **Exemplul 6.6. Forma A și alte forme ale sării gentisat cu Formula (1) - Exemplu de referință**

Acidul gentisic are denumirea chimică de acid 2,5-dihidroxibenzoic, formula moleculară  $C_7H_6O_4$  și o masă moleculară de 154,12 g/mol. Valoarea  $pK_A$  a acidului gentisic este 2,93. Sarea de gentisat a fost identificată pentru prima dată în selecția descrisă mai sus (proba SP221-GEN-P1) și a fost reprodusă prin cristalizare dintr-un amestec acetonă-apă sub formă de hemisolvat de acetonă (SP221-GEN-P2). Echilibrarea suspensiei hemisolvatului de acetonă în acetonitril a dus la o probă cristalină care nu conținea solvent organic rezidual (proba SP221-GEN-P3). TG-FTIR a arătat că această probă conținea aproximativ 2,6% apă. Acest rezultat a fost de acord cu conținutul teoretic de apă pentru un monohidrat gentisat de 2,8%.

Proba SP221-GEN-P1 a fost preparată după cum urmează: 235,6 mg de bază liberă cu Formula (1) (PP502-P1, 0,5 mmol) a fost dizolvată în 4,0 ml acetonă-apă (9: 1) la 57 °C și s-a adăugat 5,0 ml o soluție stoc de 0,1 M de acid gentisic în acetonă. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și agitat în timp ce capacul a fost menținut deschis pentru a lăsa acetona să se evapore. După obținerea unei suspensii cu un volum de aproximativ 3 ml, produsul solid a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-GEN-P2 a fost preparată după cum urmează: 470 mg de bază liberă cu Formula (1) (PP502-P1, 0,5 mmol) a fost dizolvată în 11,0 ml dintr-o soluție stoc de 0,1 M acid gentisic în acetonă. La această soluție s-au adăugat 2,0 ml apă. Soluția a fost înșămânțată cu o cantitate mică de SP221-GEN-P1 și agitată într-un flacon deschis pentru a permite evaporarea solventului. Soluția s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei și s-a agitat în timp ce capacul a fost lăsat deschis pentru a continua să se evapore acetonă. După obținerea unei suspensii cu un volum de aproximativ 3 ml, produsul solid a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-GEN-P3 a fost preparată după cum urmează: 2,0 ml de acetonitril s-au adăugat la 58 mg probă SP221-GEN-P2 și suspensia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de trei zile. Solidele au fost filtrate și uscate în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-GEN-P4 a fost preparată după cum urmează: 466 mg PP502-P1 (0,5 mmol) și 154 mg acid gentisic dizolvat în 10,0 ml 2-propanol prin încălzire la 70 °C. Pentru a facilita dizolvarea, s-au adăugat 0,2 ml acid formic. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și a fost înșămânțată cu SP221-GEN-P2 la aproximativ 45 °C și s-au adăugat 5,0 ml 2-propanol. În aproximativ patru ore s-a obținut o suspensie din care produsul solid a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

Un lot suplimentar (proba SP221-GEN-P5) de sare gentisat cu Formula (1) monohidrat a fost preparat printr-o metodă similară așa cum a fost utilizat pentru prepararea SP221-GEN-P3. La aproximativ 400 mg de probă SP221-GEN-P4 s-au adăugat 4,2 ml acetonitril conținând 5% apă. Suspensia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de o zi. Solidele s-au filtrat și produsul s-a uscat la aer la temperatura camerei. Proba SP221-GEN-P5A a fost preparată prin menținerea probei SP221-GEN-P5 la 33% umiditate relativă timp de două săptămâni.

Un al doilea hidrat, eventual dihidrat, a fost obținut ca reziduu solid după un test de solubilitate (probă SP221-GEN-P6).

Spectroscopia  $^1\text{H}$  RMN a produsului din experimentul SP221-GEN-P5 a relevat un raport dintre baza liberă cu Formula (1) și acidul gentisic de 1: 1 bazat pe suma semnalelor integrate a patru protoni aromatici cu Formula (1) între 7,5 și 8,5 ppm și doi protoni aromatici ai acidului gentisic care apar între 6,6 și 7,0 ppm. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN a arătat, de asemenea, că materialul obținut este esențial lipsit de solvent organic.

În plus, proba SP221-GEN-P5 a fost analizată pentru conținutul de CHNO prin analiza compoziției elementare. Formula moleculară a unei sări 1: 1 de Formula (1) cu acid gentisic este de așteptat să fie  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6$  cu o greutate moleculară de 619,6 g/mol. Un monohidrat de 1: 1 sare cu Formula (1) cu acid gentisic ar avea formula moleculară  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_7$  și o masă moleculară de 637,65 g/mol (cu un conținut de apă de 2,8%). Rezultatele prezentate în Tabelul 12 sunt de acord cu formula prevăzută pentru un monohidrat.

**TABELUL 12.** Rezultate din analiza elementară a compoziției și determinarea conținutului de apă pentru Proba SP221-GEN-P5.

Element	% obținut	$\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_7$
C	60,9	62,16
H	5,1	4,90
N	15,0	15,38
O	16,5	17,56
apă	2,6*	2,82
* Această valoare a fost preluată din analiza TG-FTIR a Probei SP221-GEN-P3, descrisă mai jos.		

Microscopia optică a sării gentisat cu Formula (1) monohidrat (proba SP221-GEN-P5) a arătat material cristalin cu particule predominant în formă de ac, cu lungimi de aproximativ 5 până la 50  $\mu\text{m}$  și lățimi de aproximativ 1 până la 10  $\mu\text{m}$ .

O diagramă PXRD de reflexie al sării gentisat cu Formula (1) monohidrat este prezentată în FIG. 21 (proba SP221-GEN-P3). Diagrama PXRD a Probei SP221-GEN-P5 (nu este prezentat) nu se distinge de diagrama probei SP221-GEN-P3, ceea ce indică faptul că ambele probe sunt reprezentative pentru aceeași fază cristalină. Această fază cristalină este desemnată Forma A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1). Următoarele vârfuri sunt caracteristice Formei A

(monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1): 4,6, 8,2, 9,0, 9,7, 11,8, 12,9, 13,8, 14,5, 15,5, 16,6, 16,8, 18,4, 19,6, 20,5, 21,1, 24,1, 24,5, 25,5, 25,8, 26,0, 26,6, 26,9, 27,4 și 29,8 ° 20 ± 0,2 ° 20.

Spectroscopia Raman a fost realizată folosind o probă de Forma A (monohidrat) de sare gentisat cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P5). Spectrul Raman a fost obținut într-o manieră similară descrisă în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Vârfurile caracteristice Raman pentru Forma A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1) au fost observate la 3057, 2919, 2223, 1681, 1613, 1576, 1552, 1518, 1437, 1333, 1312, 1228, 1192, 1156, 990, 716, 485 și 257 (schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ).

Spectroscopia IR a fost efectuată folosind o probă de Forma A (monohidrat) de sare gentisat cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P5). Spectrul IR a fost obținut într-o manieră similară descrisă în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Vârfurile IR caracteristice pentru Forma A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1) sunt observate la 2957, 1682, 1668, 1602, 1574, 1523, 1504, 1481, 1429, 1377, 1346, 1302, 1274, 1228, 1157, 1092, 1010, 939, 896, 865, 826, 810, 778, 748, 734, 686, 660 și 617 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ).

Termograma TG-FTIR pentru Forma A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P3) a prezentat o pierdere în masă de 2,64% până la 120 °C și o descompunere începând cu 220 °C. DSC a Formei A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P5A) a evidențiat două mici vârfuri endotermice la 106 °C și 121 °C. Este probabil ca aceste vârfuri să corespundă topirii sării, dar pot fi atribuite transformărilor de fază. Abaterea de la valoarea de bază la 180 °C este atribuită începutului unui proces de topire; cu toate acestea, degradarea termică este fenomenul dominant peste 195 °C și un punct distinct de topire nu a putut fi identificat de DSC.

Analiza DVS a Formei A (monohidrat) a sării gentisat cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P5) relevă mai multe etape ale conținutului de apă de aproximativ 2% atunci când scanează RH ridicat. Acest lucru sugerează că ar putea exista mai mult de un hidrat. Chiar dacă forma de histerezis observată nu a fost simetrică, un al doilea test al aceleiași probe a arătat că întregul ciclu de hidratare-deshidratare DVS este reversibil. PXRD a probei recuperate din panoul de probă DVS a arătat același model ca reziduu solid al experimentelor de solubilitate. Conținutul de apă de 5,2% corespunde în esență conținutului de apă al unui dihidrat. Următoarele vârfuri sunt caracteristice sării de gentisat dihidrat din Formula (1) obținute după testul DVS: 4,6, 8,7, 11,7, 12,5, 12,8, 13,1, 14,1, 15,1, 15,6, 16,5, 16,8, 19,7, 24,1, 24,5, 25,3, 25,7, 25,9, 26,6, 26,9 și 29,4 ° 20 ± 0,2 ° 20.

În total, cinci modele diferite de PXRD au fost obținute pentru cele șase probe diferite de sare gentisat cu Formula (1). Modelul PXRD al solvatului acetonă de sare gentisat (proba SP221-GEN-P2) a fost distinct. Analiza TG-FTIR a acestui solvat (proba SP221-GEN-P2) a arătat o pierdere de masă de 5,0% până la 150 °C (corespunzând acetonei și apei) cu descompunerea care începe la 220 °C. Modelul PXRD al sării gentisat a solvatului acid formic cu Formula (1) (proba SP221-GEN-P2) a fost, de asemenea, distinct. Analiza TG-FTIR a acestui solvat (proba SP221-GEN-P4) a arătat o pierdere de masă de 8,6% cu 150 °C (corespunzând acidului formic și apei), cu descompunerea care începe la 220 °C. În cele din urmă, diagrama PXRD al sării gentisat cu Formula (1) dihidrat (proba SP221-GEN-P6) a fost, de asemenea, distinctă de celelalte faze.

#### **Exemplul 6.7. Forma A a sării oxalat cu Formula (1) - Exemplu de referință**

Acidul oxalic are formula moleculară  $C_2H_2O_4$  cu o masă moleculară de 90,04 g/mol. Valorile pKa ale celor două grupări acide sunt 1,27 și 4,27. Sarea oxalat a fost identificată pentru prima dată pe selecția descrisă mai sus.

5 Proba SP221-OXA-P1 a fost preparată după cum urmează: 236 mg de probă PP502-P1 și 45,4 mg de acid oxalic (Sigma Aldrich # 75688) au fost adăugate la 5,0 ml acetonă: apă (95: 5) și amestecul a fost încălzit la aproximativ 55 °C. Compusul nu s-a dizolvat; amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte, după care solidul a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

10 Proba SP221-OXA-P2 a fost preparată după cum urmează: 468,2 mg probă PP502-P1 și 90,9 mg acid oxalic (Sigma Aldrich # 75688) au fost adăugate la 10,0 ml de 1-propanol și încălzite la 70 °C. S-a obținut un gel esențial nedorit la care s-au adăugat alți 15,0 mL de 1-propanol și 1,0 ml apă. Agitarea a fost continuată la temperatura camerei timp de trei zile înainte ca solidul să fie filtrat și examinat prin PXRD după o uscare scurtă în aer la temperatura camerei.

15 Proba SP221-OXA-P3 a fost preparată astfel: 468 mg probă PP502-P1 s-a dizolvat în 10,0 ml metanol la reflux și s-au adăugat 90 mg acid oxalic dizolvat în 2,0 ml metanol. Materialul a fost răcit la temperatura camerei, înșămânțat cu SP221-OXA-P2 și aproximativ jumătate din suspensie a fost luată și agitată la temperatura camerei apoi încălzită din nou la 50 °C; după care toate solidele s-au dizolvat. Soluția a fost lăsată să se răcească din nou la temperatura camerei și a fost agitată înainte ca o parte a probei să fie filtrată și solidul investigat după uscarea în aer la temperatura camerei. Această  
20 probă a fost desemnată SP221-OXA-P3A. La cealaltă jumătate a suspensiei s-au adăugat 3,0 ml de apă. Tot solidul s-a dizolvat imediat, apoi amestecul a fost agitat sub purjare de azot la temperatura camerei până când au fost îndepărtați toți solvenții. La reziduul uscat s-au adăugat 2,0 ml acetonitril, 2,0 ml etanol și 0,2 ml apă și s-a agitat timp de două zile la temperatura camerei. S-a obținut o suspensie din care solidul a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei. Această probă a fost  
25 desemnată SP221-OXA-P3B.

Proba SP221-OXA-P4 a fost preparată după cum urmează: 468 mg probă PP502-P1 s-a dizolvat în 10,0 ml acetonă și 1,0 ml apă la reflux și 45 mg acid oxalic (Sigma Aldrich # 75688) s-a dizolvat în 1,0 mL apă adăugată. Nu s-a observat cristalizare. S-au adăugat 46 mg suplimentari de acid oxalic solid și 5,0 ml acetonă și s-a continuat agitarea la temperatura camerei în timp ce flaconul a fost  
30 menținut deschis. După agitarea peste noapte, s-a obținut o pastă groasă. Încălzirea amestecului la 50 °C a dus la dizolvarea completă și răcirea la temperatura camerei a dus din nou la o suspensie foarte groasă. O parte din suspensie a fost filtrată și solidul uscat în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-OXA-P5 a fost preparată după cum urmează: 470 mg de probă PP502-P1 și 90 mg de acid oxalic (Sigma Aldrich # 75688) au fost combinate în 10,0 mL de tetrahidrofuran și 1,0 mL  
35 de metanol încălzit la reflux pentru a obține dizolvarea solidului. După înșămânțare cu SP221-OXA-P2 și răcire la temperatura camerei, s-a obținut o pastă groasă care a fost încălzită la 60 °C la 65 °C și agitată timp de două zile înainte ca solidul să fie filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-OXA-P7 a fost preparată după cum urmează: produsele rămase din experimentele SP221-OXA-P4 și SP221-OXA-P5 (aproximativ 300 mg) au fost combinate și au fost  
40 suspendate în 5,0 ml apă. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de patru zile. Suspensia a fost filtrată și solidele au fost uscate în aer la temperatura camerei timp de 24 de ore.

Spectroscopia  $^1\text{H}$  RMN a oxalatului nu a fost efectuată din cauza lipsei de atomi de hidrogen ne-transformabili în acid oxalic. Conținutul de CHNO al SP221-OXA-P1 a fost determinat prin analiza compoziției elementare, cu rezultatele prezentate în tabelul 13. Formula moleculară a unei sări de 1: 1 cu Formula (1) cu acid oxalic este prevăzută a fi  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_6$  cu o greutate moleculară de 555,55 g/mol. Un hidrat cu stoichiometrie de 2,5 moli de apă la 1 mol Formula (1) ar avea formula moleculară de  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_{8,5}$  și o masă moleculară de 602,6 g/mol (cu un conținut de apă de 7,5%). Rezultatele prezentate pentru Proba SP221-OXA-P7 sunt de acord cu formula moleculară pentru un astfel de "2,5 hidrat". Un conținut de apă de aproximativ 7,5% se bazează pe rezultatul TG-FTIR care a relevat o pierdere în masă de 8,3% atribuită esențial apei. Un trihidrat ar conține 8,9% apă și, prin urmare, este posibil și un trihidrat.

**TABELUL 13.** Rezultate din analiza compoziției elementare a sărurilor de oxalat și a compozițiilor teoretice.

Element	% găsit pentru SP221-OXA-P1	% găsit pentru SP221-OXA-P7	% teoretic pentru forma anhidră	% teoretic pentru monohidrat	% teoretic pentru 2,5 hidrat
C	57,4	53,8	60,54	58,63	55,81
H	4,9	5,3	4,54	4,74	5,35
N	16,6	15,9	17,65	17,09	16,27
O	17,4	21,1	17,28	19,53	22,57
Sumă	96,3%	96,1%	100%	100%	100%

O diagramă PXRD de reflexie al sării oxalat cu Formula (1) monohidrat este prezentată în Fig. 22 (proba SP221-OXA-P7). Această fază cristalină este desemnată Forma A (2,5 hidrat) a sării oxalat cu Formula (1). Următoarele vârfuri sunt caracteristice Formei A (2,5 hidrat) a sării oxalat cu Formula (1): 5,5, 5,8, 7,4, 9,3, 11,0, 11,5, 12,7, 15,2, 16,5, 17,3, 18,5, 18,7, 19,1, 19,7, 20,2, 20,8, 22,0, 22,3, 23,3, 23,6, 24,8, 27,4, 28,6, 29,3, 29,6, 31,2 și  $33,1 \pm 0,2 \pm 2\theta$ .

Spectroscopia Raman a fost realizată folosind o probă de Forma A (2,5 hidrat) de sare oxalat cu Formula (1) (proba SP221-OXA-P7). Spectrul Raman a fost obținut într-o manieră similară așa cum este descris în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Varfurile caracteristice Raman pentru Forma A (2,5 hidrat) din sarea de oxalat cu Formula (1) sunt observate la 3073, 2992, 2950, 2922, 2247, 1671, 1612, 1584, 1552, 1504, 1469, 1440, 1336, 1311, 1273, 1235, 1191, 1162, 1095, 1012, 897, 718, 633, 409, 370 și 263 (schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ).

Spectroscopia IR a fost efectuată folosind o probă de Forma A (2,5 hidrat) de sare oxalat cu Formula (1) (proba SP221-OXA-P7). Spectrul IR a fost obținut într-o manieră similară așa cum este descris în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Varfurile IR caracteristice pentru Forma A (2,5 hidrat) de sare oxalat cu Formula (1) sunt observate la 3419, 2249, 1670, 1615, 1544, 1503, 1438, 1391, 1334, 1304, 1262, 1195, 1151, 1126, 1093, 1013, 894, 877, 823, 783, 765, 738 și 652 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ).

S-a obținut termograma TG-FTIR pentru Forma A (2,5 hidrat) a sării oxalat cu Formula (1) (proba SP221-OXA-P7). Pierderea de masă observată, probabil datorată apei, este cuprinsă între conținutul preconizat de apă pentru un trihidrat (8,9%) și un dihidrat (6,1%). Apa pare a fi legată slab, deoarece începutul pierderii de masă este în esență la temperatura camerei. Rezultatele calorimetriei de scanare diferențială pentru Forma A (2,5 hidrat) a sării oxalat cu Formula (1) (proba SP221-OXA-P7) au evidențiat o endotermă de topire la 127 °C cu o entalpie de fuziune de aproximativ 70 J/g. Evenimentele termice observate în DSC peste 150 °C se datorează probabil descompunerii termice.

Analiza DVS a Formei A (2,5 hidrat) a sării oxalat cu Formula (1) (proba SP221-OXA-P7) relevă că apa este îndepărtată la 0% RH și este observată o izotermă reversibilă care implică o absorbție de aproximativ 6,5% apă, în intervalul 0% până la 100%. PXRD a probei recuperate din panoul de probă DVS a arătat același model ca diagrama înainte de începerea testului DVS. La 50% HR, conținutul de apă este de aproximativ 5,5% și la 95% HR, conținutul de apă este de aproximativ 6,5%. Acest rezultat sugerează că Forma A poate forma un dihidrat stabil.

Două modele suplimentare de PXRD au fost obținute din celelalte preparate de oxalat (probele SP221-OXA-P3B și SP221-OXA-P4). Pe baza diagramelor lor PXRD, aceste probe reprezintă probabil alte faze cristaline ale sărurilor oxalat cu Formula (1).

#### **Exemplul 6.8. Forma A a sării sulfat cu Formula (1) - Exemplu de referință**

O sare sulfat cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P1) a fost preparată după cum urmează. La 5,0 ml dintr-o soluție stoc 0,1 M de bază liberă cu Formula (1) în acetonă-apă (proba SL20150415FB, 0,1 M) s-a adăugat un echivalent de acid sulfuric sub formă de acid sulfuric concentrat (27,8 μl), care a fost încălzit la 50 °C și lăsat să se răcească la temperatura camerei. Deoarece nu s-a produs cristalizarea, amestecul a fost înșămânțat cu câțiva mg de sare fosfat cristalin. După agitarea peste noapte la temperatura camerei, s-a obținut o suspensie galbenă/albă din care solidul a fost filtrat și uscat în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-SO4-P3 a fost preparată prin repetarea experimentului utilizat pentru a produce SP221-SO4-P1 folosind un raport 1: 1 acid sulfuric cu bază liberă.

Proba SP221-SO4-P4 a fost preparată prin dizolvarea a 941 mg PP502-P1 în 22 ml acetonă-apă 10: 1 la aproximativ 50 °C și adăugarea unui echivalent de acid sulfuric concentrat (112 μL). O suspensie formată la 50 °C; amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi agitat peste noapte la temperatura camerei înainte ca solidul să fie filtrat și uscat în aer. S-au obținut aproximativ 880 mg de solid ușor gălbui.

Proba SP221-SO4-P5 a fost preparată prin adăugarea a 300 mg de SP221-SO4-P4 la 3,0 ml acetonitril și 0,3 ml apă. Suspensia a fost agitată la temperatura camerei timp de o zi. Suspensia a fost filtrată și solidele au fost uscate în aer la temperatura camerei.

Proba SP221-SO4-P6 a fost preparată prin adăugarea a 944 mg de bază liberă cu Formula (1) (proba PP502-P1) la 15,0 ml acetonă: apă (9: 1) și încălzire la reflux pentru a obține dizolvarea. S-a adăugat apoi acid sulfuric (0,8 ml/1 echivalent) sub formă de soluție apoasă 2,5 M. Soluția a fost înșămânțată cu SP221-SO4-P1 și lăsată să se răcească la 35 °C în timp ce agitarea a fost continuată peste noapte. S-a obținut o suspensie care a fost reîncălzită la 50 °C timp de aproximativ trei ore, apoi

s-a lăsat să se răcească din nou la temperatura camerei și s-a agitat timp de două ore înainte ca solidul să fie filtrat și uscat în aer la temperatura camerei. S-a obținut un randament de aproximativ 950 mg.

Spectroscopia  $^1\text{H}$  RMN (spectru nereprezentat) al produsului din experimentul SP221-SO4-P4 a fost în concordanță cu Formula (1). Probele SP221-SO4-P4 și SP221-SO4-P5 au fost analizate prin analiza compoziției elementare CHONS, cu rezultatele prezentate în Tabelul 14. Formula sumei moleculare preconizate pentru o sare sulfat monostoichiometrică fără solvent cu Formula (1) este  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ , cu o greutate moleculară de 563,6 g/mol. O sare monostoichiometrică sulfat trihidrat cu Formula (1) are o formulă moleculară sumă de  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}$  și o greutate moleculară de 617,6 g/mol (cu un conținut de apă de 8,7%). O sare monostoichiometrică sulfat tetrahidrat cu Formula (1) are o formulă moleculară de  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}$  și o greutate moleculară de 635,7 g/mol (cu un conținut de apă de 11,3%). Cea mai bună potrivire la valorile experimentale pentru Proba SP221-SO4-P4 este un tetrahidrat cu un exces de acid sulfuric echivalent cu un raport molar de aproximativ 1,25. Cea mai bună potrivire la valorile experimentale pentru Proba SP221-SO4-P5 a fost găsită pentru o sare tetrahidrat monosulfat, în care s-a găsit un bun acord cu conținutul de hidrogen, oxigen și sulf teoretic așteptate, cu o ușoară discrepantă găsită la carbon și azot.

**TABELUL 14.** Rezultate din analiza compoziției elementare (analiza CHNOS) pentru Probele SP221-SO4-P4 și SP221-SO4-P5 ale sărurilor sulfat cu Formula (1).

Element	SP221-SO4-P4 (%) găsit, experimental	SP221-SO4-P5 (%) găsit, experimental	$\text{C}_{26}\text{H}_{33,5}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_{1,25}$ sare sulfat tetrahidrat (teoretic)	Sare monosulfat tetrahidrat (teoretic)
C	47,4	46,8	47,30	49,13
H	4,9	4,7	5,11	5,23
N	14,9	14,4	14,85	15,42
O	nedeterminat	25,0	26,66	25,17
S	6,2	5,0	6,07	5,04
apă*	10,6	Nu e disponibil	10,9	11,3
* Conținutul de apă a fost determinat prin titrarea Karl Fischer,				

Microscopia optică a probei SP221-SO4-P5 a arătat material cristalin cu particule predominant în formă de ac. Particulele din Proba SP221-SO4-P5 au fost considerabil mai mici decât cele pentru proba SP221-SO4-P6, care au prezentat lungimi ale particulelor până la aproximativ 100  $\mu\text{m}$  și lățimi de aproximativ 5 până la 10  $\mu\text{m}$ .

Diagrama PXRD de reflexie a Probei SP221-SO4-P6 este prezentat în Fig. 23. Această fază cristalină este desemnată Forma A a sării sulfat cu Formula (1). Următoarele vârfuri sunt caracteristice Formei A a sării sulfat cu Formula (1): 4,6, 5,0, 8,0, 9,0, 9,8, 12,0, 12,7, 13,2, 14,6, 15,0, 15,6, 16,2, 17,5, 18,0, 19,8, 20,2, 21,9, 23,8, 24,4, 24,9, 25,7, 26,0, 27,2, 29,5, 30,4, 31,6 și  $32,5^\circ \pm 20 \pm 0,2^\circ$ .

Modelele PXRD pentru alte trei probe (SP221-SO4-P1, SP221-SO4-P3 și SP221-SO4-P4) indică faptul că aceeași formă cristalină a sării sulfatului a fost obținută și în aceste alte experimente.

Spectroscopia Raman a fost realizată folosind o probă de Forma A din sarea sulfat de co-cristal cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P4). Spectrul Raman a fost obținut într-o manieră similară așa cum este descris în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Vârfurile caracteristice Raman pentru Forma A a sării sulfat cu Formula (1) sunt observate la 3115, 2977, 2926, 2224, 1675, 1611, 1537, 1498, 1449, 1409, 1361, 1327, 1310, 1288, 1243, 1198, 1155, 1042, 1009, 978, 948, 906, 849, 771, 713, 652, 632, 464, 370 și 254 (schimbare Raman,  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ).

Spectroscopia IR a fost efectuată folosind o probă de Forma A din sarea sulfat cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P4). Spectrul IR a fost obținut într-o manieră similară așa cum este descris în Exemplul 1.2 pentru Forma I. Vârfurile IR caracteristice pentru Forma A a sării sulfat cu Formula (1) sunt observate la 3430, 3101, 3029, 2225, 1667, 1633, 1615, 1598, 1563, 1557, 1508, 1428, 1350, 1328, 1308, 1276, 1225, 1088, 1036, 1018, 925, 891, 848, 816, 783, 736, 723, 694 și 612 (frecvență IR,  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ).

Termograma TG-FTIR a Formei A a sării sulfat cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P4) a arătat o pierdere în masă observată de 10,1%, care se datora apei. Pierderea de apă începe cu încălzirea și este completă la aproximativ 110 °C folosind o rată de încălzire de 10 °C pe minut. Rezultatele DSC pentru Forma A a sării sulfat cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P4) au arătat o endotermă de topire cu temperatura maximă de 118 °C și o entalpie de fuziune de aproximativ 92 J/g. DSC a relevat o endotermă de topire la 127 °C cu o entalpie de fuziune de aproximativ 70 J/g.

Analiza DVS a fost realizată pentru Forma A a sării sulfat cu Formula (1) (proba SP221-SO4-P4). Rezultatele DVS ilustrează că apa nu este complet eliminată la 0% RH după cinci ore. Conținutul inițial de apă al Probei de sulfat a fost determinat prin titrarea Karl Fischer, iar izoterma DVS a variat de la 2,5% la 12,5% în intervalul de la 0% RH la 100% RH. Sorbția de vapori s-a dovedit a fi în mare parte reversibilă; la sfârșitul testului, conținutul de apă este aproape același ca la începutul măsurării.

## **Exemplul 7. Solubilitatea ca funcție de pH**

### **Exemplul 7.1. Solubilitatea bazei libere**

S-a examinat solubilitatea apoasă a bazei libere cu Formula (1) în funcție de pH. Experimentele au fost efectuate în soluție apoasă de HCl și soluții tampon la pH de 1, 3, 5, 6,8, 7,4 și 9. S-a determinat că la valori scăzute de pH de 1 și 3, solidul s-a dizolvat complet în timpul de echilibrare, în timp ce pH-ul în sistem s-a stabilizat la aproximativ 3 în ambele experimente. S-a constatat că solubilitatea în soluție de HCl având un pH de aproximativ 1 este de cel puțin 150 mg/ml. Solubilitatea bazei libere Forma I (PP502-P1) la diferite valori de pH mai mari de 3 este prezentată în Tabelul 15.

**TABELUL 15.** Date de solubilitate pentru baza liberă cu Formula (1).

PH eficient la sfârșitul testului	Solubilitate (mg/ml)
5,0	0,69

PH eficient la sfârșitul testului	Solubilitate (mg/ml)
6,7	0,056
7,3	0,049
8,9	0,051

Datele ilustrează că solubilitatea apoasă a bazei libere cu Formula (1) (proba PP502-P1) se stabilizează la aproximativ 50  $\mu\text{g/ml}$  la aproximativ pH 6,7. FIG. 24 prezintă speciile posibile cu Formula (1) pe baza valori  $\text{pK}_A$  calculate cuprinse între 2,2 (bazic) și 6,1 (bazic) până la 11,5 (acid).  
 Prin urmare, o moleculă încărcată dublu-pozitivă este înalt solubilă în apă, în timp ce formele singure pozitive și cele neutre sunt slab solubile. Acest lucru evidențiază provocările în administrarea cu succes a Formulei (1) prin stomac în mediul cu pH mai ridicat al duodenului.

Relația de echilibru pH-solubilitate calculată pentru baza liberă cu Formula (1) este prezentată în FIG. 25 în comparație cu măsurătorile experimentale la intervale selectate. La pH 6,7 și mai mare, solubilitatea apoasă atinge un nivel constant de aproximativ 50  $\mu\text{g/ml}$ , ilustrând în continuare provocările cu administrarea Formulei (1).

Valorile  $\text{pK}_A$  pentru baza liberă cu Formula (1) au fost determinate și utilizate pentru a crea reprezentarea speciilor prezentată în Fig. 26, pentru a ilustra că speciile prezente ca Formula (1) trec prin tractul gastro-intestinal. Valorile  $\text{pK}_A$  ale probei au fost determinate folosind o tehnică spectrometrică ultravioletă (UV). Proba a fost inițial titrată într-o triplă titrare rapidă UV între pH 2 - 12 la concentrații de 31 - 19  $\mu\text{M}$ , în condiții apoase. Trei valori,  $\text{pK}_A$  au fost determinate cu valori medii de 3.6, 5.5 și 12.0. Proba a fost apoi titrată în șase titrări, în condiții apoase pe un interval total de pH 1,5 - 12,5 la concentrații de 30 ... 18  $\mu\text{M}$ . Trei valori  $\text{pK}_A$  pentru Formula (1), cu valori medii de  $3,54 \pm 0,01$ ,  $5,77 \pm 0,01$  și  $12,12 \pm 0,03$ , au fost determinate din datele spectroscopice colectate.

LogP a bazei libere cu Formula (1) a fost determinat folosind tehnica potențiomtrică (pH-metric). Proba a fost titrată în diferite rapoarte octanol/apă de la pH 1,9 - 12,1 la concentrații de 1,1 - 0,5 mM la 25 °C într-un mediu ionic de 0,15 M KCl. Datele potențiometrice colectate au fost utilizate pentru a calcula logP speciilor neutre ( $2,03 \pm 0,01$ ) și cationice ( $-0,31 \pm 0,06$ ).

### **Exemplul 8. Optimizarea cristalizării pentru Forma I de bază liberă cu Formula (1)**

Experimentele de cristalizare s-au efectuat pentru producerea optimizată a Formei I de bază liberă cu Formula (1). Materialul inițial pentru experimentele de cristalizare a recristalizat Forma I a Formulei (1) Studiul a fost completat cu cristalizări suplimentare ale bazei libere dintr-o probă de ulei brut. Produsele obținute au fost caracterizate folosind difracția de raze X pe pulbere (PXRD) sau spectroscopie Raman pentru a investiga forma cristalină și prin TG-FTIR sau  $^1\text{H}$  RMN sau ambele pentru a investiga conținutul de solvent rezidual. Imaginile de la microscopie polarizată au fost înregistrate pentru a determina mărimea particulelor.

Acetonă, etanol și 1-propanol sunt cei mai promițători solvenți pentru recristalizarea Formei I. Deoarece Forma I cristalină are o solubilitate scăzută în mulți solvenți ICH clasa 3, adăugarea de

co-solvenți potențial utili a fost explorată. De exemplu, etanolul, apa și acidul acetic sunt solvenți care pot fi folosiți pentru a crește solubilitatea Formei I, ceea ce este important în proiectarea unui proces de cristalizare care maximizează eficiența în volum și randamentul.

5 Datele de solubilitate au fost colectate pentru mai multe sisteme de solvent. Dependența de temperatură a solubilității Formei I a fost estimată pentru acetonă, etanol, etanol-apă 94: 4 (v/v) și 1-propanol. Au fost aplicate profiluri de răcire liniare și neliniare și diferite strategii de ciclizare a temperaturii pentru a îmbunătăți calitatea naturii cristaline a Formei I.

10 O metodă se bazează pe cristalizarea sării maleat dintr-un ulei brut în care sarea maleat cristalină este neutralizată cu baza și baza liberă este extrasă (probabil în formă amorfă). După aceea, baza liberă este cristalizată din acetonă și se obține Forma I cristalină (formă anhidră). Forma I cristalină rezultată conține constant cantități substanțiale de solvent rezidual, deși diagramele PXRD ale tuturor probelor produse sunt identice.

15 De exemplu, o probă de Formă I recristalizată (proba PP502-P1) conține aproximativ 0,9% acetonă, determinată de TG-FTIR. Nu s-a observat nicio pierdere de masă sub aproximativ 200 °C; cu toate acestea, ulterior, încălzirea are ca rezultat o eliberare de solvent de acetonă împreună cu topirea formei solide (punctul de topire al formei solide este de aproximativ 215 °C). Uscarea prelungită la temperaturi convenționale de uscare nu reduce neapărat eficient solvenții reziduali. Cu toate acestea, recristalizarea din alți solvenți (*de exemplu*, etanol) s-a dovedit că elimină solventul rezidual al Formei I.

20 Cristalizarea unui material amorf după conversia unei sări în baza liberă este fundamental diferită de procesul de recristalizare a unei forme polimorfe stabile, cum ar fi Forma I. Forma I este mult mai puțin solubilă decât forma amorfă, deoarece este de obicei recuperată după extracție și evaporarea solventului; cu toate acestea, solubilitatea se poate schimba dacă baza liberă cristalizează spontan după etapa de extracție. S-a crezut că nu se cunoaște diferența specifică de solubilitate între  
25 forma amorfă și forma cristalină stabilă, aceasta variază de la un factor de 10 la 100.

În metodologia actuală, 100 mg/ml de Formă I stabilă sunt de preferință amestecate într-un solvent ICH clasa 3 sau amestec de solvent pentru scopuri de recristalizare. Posibilitățile solventului au fost reduse prin colectarea datelor detaliate de solubilitate pentru cei mai comuni solvenți. Formula (1) nu este cunoscută să cristalizeze în diferite polimorfe, *adică*, nicio altă formă care nu este solvatată  
30 nu a fost obținută dintr-un experiment de cristalizare dintr-o soluție saturată.

Studiul de polimorfism a arătat că Forma I este stabilă și că această formă este obținută în mod constant atunci când activitatea apei era sub limita critică pentru formarea hidratului. Se recomandă un proces de germinare, deoarece germinarea permite un control mai bun al procesului de cristalizare pentru a obține o formă mai reproductibilă, dimensiunea particulelor și distribuția formei.  
35 Probele din Tabelul 18 au fost utilizate în acest studiu.

**TABELUL 18.** Probe utilizate în optimizarea procesului de cristalizare pentru studiul Formei I a bazei libere cu Formula (1).

Denumirea probei	Proba nr.	Cod simplu	Forma
Formula (1) recristalizată	CS13-083 HB873-98	PP502-P1	Forma I

Denumirea probei	Proba nr.	Cod simplu	Forma
Formula (1), ulei brut	CS13-083 HB933-54-4	PP502-P61	Ulei
Formula (1), sare maleat (CML 1476)	CS13-083 HB933-54-5	PP502-P67	Cristalin
Formula (1) recristalizată	CS13-083, Am-1406	PP502-P62	Forma I

### **Exemplul 8.1. Solubilitate prin HPLC**

Solubilitatea Formei I recristalizate cu Formula (1) a fost testată în diferite amestecuri de solvenți apă și solvenți non-apoși. Datele complete de solubilitate generate pentru aceste și alte sisteme de solvent sunt prezentate în Tabelul 19 de mai jos.

**Tabelul 19.** Datele de solubilitate pentru Forma I. MEK se referă la metil etil cetonă și THF se referă la tetrahidrofuran.

Solvent pur	Solubilitate (S, mg/ml)	Amestec de solvent	Solubilitate (S, mg/ml)
acetonă, 25 °C	4,1	etanol - apă 96: 4, 0 °C	6,7
acetonă la RFT	10,0	etanol - apă 96: 4, 25 °C	10,0
acetat de etil, 25 °C	1,5	etanol - apă 96: 4, 60 °C	24,7
etanol, 5 °C	3,6	etanol - apă 9: 1, 25 °C	23,7
etanol, 25 °C	4,4		
etanol, 50 °C	10,2		
MEK, 25 °C	3,7		
metanol, 25 °C	19,9		
1-propanol, 5 °C	3,4		
1-propanol, t.c.	4,7		
1-propanol, 25 °C	4,0		
1-propanol, 60 °C	14,4		
2-propanol, 25 °C	1,3		
THF, 25 °C	20,4		

Acetonă, etanol, etanol 96% și 1-propanol au fost considerate sisteme de solvenți promițătoare. Solubilitatea în etanol 96% este destul de ridicată la temperatura camerei (aproximativ 22 °C) și răcirea la temperatură scăzută ar fi necesară pentru a obține randamente bune. Răcirea sub 0 °C nu a fost explorată în timpul studiului polimorfismului, deoarece cristalizarea la temperaturi sub zero determină formarea de hidrat. Deși prezența apei în amestecuri co-solvent de temperatură ridicată

poate duce la deteriorarea stabilității Formulei (1) (indicată printr-o decolorare roșie), apa continuă să fie un co-solvent la niveluri mici de concentrație de la aproximativ 0,5 până la 4%.

### **Exemplul 8.2. Teste de solubilitate multimax**

5 Experimentele de întindere a zonei metastabile au fost efectuate într-un sistem de optimizare a procesului de cristalizare Mettler-Toledo Multimax echipat cu sonde de turbiditate, pentru a demonstra controlul cristalizării pentru Forma I.

Acetonă, etanol și etanol-apă (96: 4) au fost selectate ca sisteme de solvent. Au fost selectate trei concentrații diferite pentru acetonă și etanol; două concentrații diferite au fost selectate pentru sistemul de solvent cu etanol-apă (96: 4). Datele de solubilitate obținute din experimentele Multimax au fost de acord cu datele obținute anterior; cu toate acestea, valorile din experimentul Multimax sunt puțin mai mici decât valoarea reală datorită naturii cinetice a experimentului Multimax. Dependența de temperatură a solubilității Formei I de bază liberă cu Formula (1) în etanol și acetonă este prezentată în FIG. 27.

15 Etanolul și 1-propanolul prezintă caracteristici de solubilitate similare, având în vedere că punctele de date pentru solventul 1-propanol par să se alinieze bine cu curba potrivită pentru punctele de date cu etanol. Mai mult, deoarece punctul de fierbere al 1-propanolului este de 97 °C comparativ cu un punct de fierbere de 78 °C pentru etanol, 1-propanolul este considerat o alternativă viabilă la etanol, ceea ce duce la o creștere substanțială a eficienței în volum și randamentului.

20 Fără germinare, experimentele de cristalizare prin răcirea soluțiilor suprasaturate nu au condus la cristalizare în niciunul dintre solvenții examinați. În consecință, zonele metastabile din toți solvenții testați sunt foarte largi. Prin urmare, însămănțarea este obligatorie pentru a controla procesul de cristalizare și se aplică la scurt timp după ce s-a obținut suprasaturarea.

### **Exemplul 9. Comparația ratei de dizolvare și a expunerii la câini pentru Forma I de bază liberă și Forma II de bază liberă**

Rata de dizolvare intrinsecă (IDR) a fost măsurată pentru Formele I și II ale bazei libere cu Formula (1). IDR a fost măsurat utilizând o paletă peste aparatul de dizolvare echipat cu disc staționar, cu concentrație determinată folosind analiza cromatografică lichidă în raport cu un standard. Rezultatele normalizate ale interceptării  $y$  sunt prezentate în Fig. 28 cu pantele și coeficientul de regresie afișat. Forma I are un IDR de 6,8 mg/cm<sup>2</sup>/min în lichid gastric simulat (SGF) (pH 1,2) și un IDR de 0,44 mg/cm<sup>2</sup>/min în tampon pH 2,5 HCl/NaCl. Forma II are un IDR de 5,4 mg/cm<sup>2</sup>/min în SGF și un IDR de 0,35 mg/cm<sup>2</sup>/min în tampon pH 2,5 HCl/NaCl. Prin urmare, Forma I arată aproximativ o creștere de 26% a IDR în ambele condiții în raport cu Forma II, ceea ce oferă o rată de dizolvare semnificativ mai mare, care este avantajoasă.

Expunerea plasmatică a Formelor I și II ale bazei libere cu Formula (1) a fost comparată la nouă câini beagle înfomețați, după o singură administrare orală de 6 mg/kg de oricare formă, utilizând loturi cu o distribuție similară a mărimii particulelor. Experimentul a fost realizat în 5 faze săptămânale, cu ultima etapă a Formei II. Zona de sub curba concentrației plasmatice a medicamentului (ASC), prezentată în Fig. 29, reflectă expunerea la medicament după administrarea fiecărui preparat cu Formula (1) și este exprimată în ng \* h/L. Forma II prezintă ASC mai mic decât

Forma I la toți câinii. Forma II prezintă, de asemenea,  $C_{max}$  inferior (concentrație maximă) decât Forma I la toți câinii. S-a ajuns la concluzia că Forma I a avut o expunere mai mare în beagle decât Forma II. A fost bună corelarea ratelor de dizolvare *in vitro in vivo* a Formei I și a Formei II și a performanței fiecărei forme cu Formula (1) atunci când sunt administrate câinilor prin capsulă orală

5 Performanța superioară a Formei I din acest studiu pe câine demonstrează că este posibilă o dozare mai favorabilă la om în raport cu Forma II.

**Exemplul 10. Eliminarea efectelor agenților reducători de acid cu formulările (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă**

10 Agenții de reducere a acidului, cum ar fi omeprazolul, pot limita expunerea bazei libere cu Formula (1) la mamifere din cauza profilului de solubilitate a pH-ului discutat anterior cu Formula (1). Aceasta este o problemă semnificativă în tratamentul pacienților cu cancer, boli inflamatorii, boli imune și boli autoimune, deoarece acestor pacienți li se co-administrează în mod obișnuit agenți de reducere a acidului care reduc iritația gastrică care adesea le însoțește stările. Agenții reducători de

15 acid sunt cele mai frecvent prescrise medicamente din America de Nord și Europa de Vest. Dintre tratamentele terapeutice contra cancerului oral aprobate recent, > 50% au solubilitate dependentă de pH și, prin urmare, au o interacțiune potențială a medicamentului cu agenții de reducere a acidului. La pacienții cu cancer, se estimează că 20-33% din toți pacienții utilizează o formă de agent de reducere a acidului. În special, cancerul, cum ar fi cancerul pancreatic sau cancerul gastro-intestinal, utilizarea de

20 agenți reducători de acid este ridicată la 60-80% dintre pacienți. Smelick și colab., Mol. Pharmaceutics 2013, 10, 4055-4062.

Preocuparea potențialelor interacțiuni medicament-medicament cu agenți de reducere a acidului pentru medicamente slab bazice a dus la dezvoltarea strategiilor de evaluare a riscurilor și a studiilor de interacțiune medicament pentru medicamente noi care prezintă solubilitate și dizolvare

25 dependente de pH. Smelick și colab., Mol. Pharmaceutics 2013, 10, 4055-4062. Agenții de reducere a acidului includ inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol și ilaprazol; antagoniști ai receptorilor  $H_2$ , cum ar fi cimetidina, ranitidina și famotidina; și antiacide cum ar fi bicarbonați, carbonați și hidroxizii de aluminiu, calciu, magneziu, potasiu și sodiu. Amestecuri de antiacide plus agenți care ținesc

30 mecanisme de secreție gastrică pot fi, de asemenea, utilizate ca prescripție sau ca agenți de reducere a acidului fără prescripție medicală. Poate fi de asemenea utilizat orice alt agent de reducere a acidului cunoscut în domeniu. În unele cazuri, efectul unui agent de reducere a acidului este tranzitoriu și depinde de prezența agentului în stomac. În alte cazuri, efectul unui agent de reducere a acidului poate fi pronunțat pe întregul interval de tratament, oferind o creștere constantă a pH-ului gastric la niveluri

35 mai mari decât pH 4.

Termenii hipoclorhidrie și aclorhidrie se referă la stările în care secreția gastrică a acidului clorhidric este mai mică decât în mod normal sau sever redusă la inexistent. PH-ul natural al stomacului este scăzut de secrețiile acide ca răspuns la stimularea alimentelor; în anumite afecțiuni medicale, capacitatea pompei de protoni gastrici de a secreta acid este compromisă. Infecții cu *H. pylori* au fost asociate cu secreția afectată de acid gastric (hipoclorhidrie sau aclorhidrie). Alte stări de

40 boală, inclusiv cele în care celulele parietale gastrice sunt distruse sau epuizate sau semnalizarea către

celulele parietale gastrice este modificată, pot duce la hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor pompei de protoni sau antagoniști ai receptorilor  $H_2$  pot avea ca rezultat și aceste stări. Evaluarea pH-ului gastric pe parcursul unei zile (prin mese) poate fi monitorizată la pacienții cu sonde de pH *in situ*, dacă este necesar, ca ajutor de diagnostic.

5 Dizolvarea Formei 1 cu Formula (1) în medii apoase, cum ar fi lichidul din stomac depinde de pH (vezi, de exemplu, FIG. 30 și FIG. 31, discutat mai detaliat în Exemplul 11). Prin urmare, biodisponibilitatea Formulei (1) poate fi modificată de factori care îmbunătățesc dizolvarea acesteia. S-au testat alte forme cu Formula (1) și acidularea formulării Formei 1 cu Formula (1) la câinii tratați cu omeprazol 10 mg/zi pentru a evalua măsura în care o formă alternativă cu Formula (1) poate  
10 elimina efectele agenților de reducere a acidului.

Câinii au fost tratați cu Formule (1) capsule de 100 mg în mai multe studii înrudite folosind aceleași animale și un program de dozare strict pentru a minimiza variabilitatea intra și inter-animal. Toate dozele au fost urmărite cu 35 ml de  $H_2O$  distilat prin gavaj oral pentru a standardiza volumul de dizolvare cu fiecare administrare de doză. Câinii au fost condiționați să primească capsule tari și să  
15 bea apă în zilele care nu se administrează; alimentele au fost, de asemenea, controlate pentru a reduce variabilitatea asociată cu secrețiile de acid gastric ca răspuns la prezentarea și consumul de hrană. Regimul de condiționare a fost urmat în mod continuu timp de cel puțin șase luni și toți cei 12 câini au fost folosiți pentru toate studiile descrise mai jos.

Studiul 2219-057 a utilizat 100 mg Formula (1) în capsule lichide (hidroxil- $\beta$ -  
20 ciclodextrină/citrat, 2 doze) pentru a seta bara pentru absorbție fără o componentă de dizolvare asociată cu forma solidă. Studiul 2219-059 a utilizat Formula (1) cu formularea F-1 și Studiul 2219-061 au utilizat Formula (1) cu formularea F-2 singură sau după tratamentul prelabil al câinilor cu omeprazol, apoi a procedat la testarea formei de sare cu Formula (1) din formularea F-1 și o formulare acidă cu Forma I a Formulei (1) desemnată FA-3 (vezi Exemplul 11 de mai jos pentru prepararea  
25 formulărilor). Câinii condiționați au fost dozați cu 100 mg cu Formula (1) în faze de dozare secvențiale separate prin perioade de spălare de 4-7 zile. Au fost administrate capsule lichide sau capsule solide care conțin Forma I a Formulei (1); pentru comparație, s-a administrat o formulare clinică sau capsule umplute manual cu un amestec Avicel. După aceste faze de studiu inițiale, câinii  
30 au fost tratați cu 10 mg/zi omeprazol pe tot parcursul restului studiului. După patru zile de tratament cu omeprazol, s-au administrat 100 mg Forma I a Formulei (1) în formularea clinică, într-o formulare care conține acidulanți sau în capsule care conțin echivalent de 100 mg de bază liberă de săruri maleat, fosfat cu Formula (1), fumarat sau tartrat și concentrații plasmatice cu Formula (1) au fost măsurate la mai multe intervale de timp între 0 și 12 ore.

Studiul 2219-061 a utilizat Forma I a Formulei (1) recristalizată din etanol, descrisă în  
35 conținut, și formele maleat, fosfat, fumarat și sare tartrat, cu Formula (1), descrise în conținut. După colectarea datelor de farmacocinetică după administrarea unei doze de 100 mg capsule în formularea F-2, tratamentul cu omeprazol (10 mg/zi) a fost inițiat ca parte a regimului de condiționare. Fazele de studiu rămase au fost efectuate la câinii tratați cu omeprazol. După 4 zile de omeprazol, câinii au fost dozați cu forme de medicament Formula (1) sau cu formulare experimentală în plus față de doza  
40 zilnică continuă de omeprazol. Formele de sare au fost dozate la 100 mg de bază liberă cu Formula (1). Formularea F-1 a fost utilizată pentru dozarea formelor de sare după corectarea conținutului de

contraion și apă. Formularea acidului prototip (FA-3) a utilizat atât acid fumaric cât și acid alginic ca amestec extra-granular cu formula granulată (1) în formularea F-2.

FIG. 32 prezintă modificări ale ASC,  $C_{max}$  și  $T_{max}$  pe faza de studiu, cu fiecare fază de studiu sau de studiu prezentat secvențial. Studiul inițial folosind formularea lichidă în capsule pentru a furniza 100 mg Formula (1) în soluție a fost proiectat pentru a arăta expuneri după această doză (adică, nu dizolvarea limitată) și să caracterizeze variabilitatea la câini atunci când variația asociată dizolvării este eliminată. Expunerea medie mai mare și variabilitatea mai mică în interior și între animale observată după administrarea Formulei complete dizolvate în capsule lichide la câinii condiționați demonstrează că dizolvarea Formei I a Formulei (1) joacă un rol în limitarea absorbției orale, indicând că dizolvarea optimă va spori absorbția.

Variația rămasă în parametrii farmacocinetici observați după administrarea capsulelor lichide se poate datora factorilor intrinseci care variază între câinii beagle rezultați prin încrucișări. Acest efect a fost demonstrat, de asemenea, folosind 25 mg capsule lichide și capsule Forma I a Formulei (1) folosind o versiune scalată în doză de F-1. Variabilitatea între animale după administrarea unei capsule lichide sau potrivirea capsulelor solide care conțin Forma I cu Formula (1) la o doză fixă, poate rezulta din variații mici în doza de mg/kg a articolului de testare, precum și alți factori intrinseci, cum ar fi acei care guvernează metabolismul și eliminarea medicamentelor. Adăugarea unei normalizări bazate în greutate pentru ASC în experimentele de formă solidă cu acest grup de câini va restrange și mai mult variația dintre animale la fiecare interval de dozare. Valorile AUC și  $C_{max}$  ajustate la doză pot fi comparate cel mai precis pentru analiza statistică a rezultatelor experimentale.

După administrarea formelor de sare sau Forma I a Formulei (1) în formulare acidă pentru a depăși efectul omeprazol,  $T_{max}$  a crescut la majoritatea câinilor. Deși a existat o tendință către o medie  $C_{max}$  mai mică în aceste faze de studiu (Fig. 32), diagrama nu a fost observat la fiecare fază sau la toți câinii. O tendință similară a fost observată la câinii și oameni, atunci când Forma I a Formulei (1) este administrată cu alimente. În special, nivelurile medii de ASC la câinii tratați cu forme de sare cu Formula (1) sau cu formularea acidă a Formei I, au fost similare cu ASC observate la câinii după administrarea Formei I fără omeprazol. A existat o tendință de scădere a variabilității între animale atunci când s-au administrat aceste forme de dozare experimentale, în comparație cu capsulele de Forma I administrate la câinii condiționați fără tratament cu omeprazol. Prin urmare, expunerile după administrarea orală cu Formula (1) într-o formă de sare sunt crescute în prezența omeprazolului, iar variabilitatea expunerii este scăzută atât la câinii tratați cu omeprazol, cât și la câinii condiționați fără tratament cu omeprazol. Formularea acidă prototip (FA-3) pentru Forma I a Formulei (1) are un efect similar.

Efectul observat al formelor alternative de sare și acidulanți cu Formula (1) asupra absorbției orale la câinii tratați cu omeprazol este inedit și surprinzător. Dependența de pH a dizolvării cu Formula (1) este asociată cu stabilitatea speciilor acide și bazice în soluții apoase și cu energia liberă de dizolvare în timpul tranziției de fază. Corelațiile *in vitro-in vivo* au demonstrat că limitările de dizolvare au fost asociate cu o absorbție slabă a Formei I a Formulei (1) la câinii tratați cu omeprazol (sau la câinii tratați cu agenți de reducere a acidului gastric alternativ, cum ar fi famotidina, carbonatul de calciu sau alte tratamente enumerate mai sus). Într-un studiu uman de faza 1, un singur centru,

etichetă deschisă, cu secvență fixă, în 2 perioade, în 3 părți, pentru a evalua interacțiunea unidirecțională a carbonatului de calciu, omeprazolului sau rifampinei pe Formula (1) la subiecții adulți sănătoși, tratamentul subiecților cu agenți de reducere a acidului înainte de administrarea Formei I a Formulei (1) a dus la scăderi semnificative ale expunerii. S-a demonstrat rolul pH-ului în dizolvarea Formulei (1) *in vitro* și a fost postulată limitarea dizolvării la absorbție *in vivo*. Adăugarea acidulanților la formulare sau administrarea Formulei (1) complet dizolvate sunt metode de a facilita dizolvarea prin scăderea pH-ului în microambiant sau pentru a evita etapa de dizolvare pentru o dovadă a conceptului modelului *in vivo*. În schimb, dozarea cu formele alternative de sare cu Formula (1), care se presupunea că ar avea un impact redus asupra pH-ului gastric, a demonstrat că forma solidă cu Formula (1) are efecte semnificative și neașteptate asupra caracteristicilor de absorbție orală la mamifere.

FIG. 33 compară ASC și  $C_{max}$  normalizate în doză, cu o medie suplimentară a expunerilor repetate pentru câini pentru capsule lichide ( $n = 2$  pe caine) și F-2 ( $n = 5$  pe caine). Rezultatele ilustrează din nou că expunerea cu Formula (1) poate fi recuperată în prezența omeprazolului utilizând formularea cu acidulant FA-3 din prezenta invenție, precum și sărurile conform prezentei invenții.

Aceste studii demonstrează că pot fi realizate expuneri bune la câinii tratați cu omeprazol, fie printr-o formulare care să permită Forma I a Formulei (1), fie prin generarea unei noi forme de sare cu Formula (1). Expunerile obținute utilizând formularea FA-3 cu acidulant și sărurile cu omeprazol sunt surprinzător de similare cu expunerile observate fără omeprazol și ar fi de așteptat să funcționeze bine pentru alte săruri și acidulanți, precum și pentru alți agenți de reducere a acidului. Absorbția mediată de dizolvare observată la subiecții umani poate fi modelată la câini. Testul de dizolvare *in vitro* este, de asemenea, un bun predictor al caracteristicilor de absorbție *in vivo* ale diferitelor formulări încapsulate ale Formei I cu Formula (1).

Un studiu separat de comparabilitate a PK (2219-060) a fost finalizat pentru a caracteriza expunerile din substanța medicamentoasă recristalizată cu acetonă și etanol recristalizat în capsule fabricate cu formularea F-2. Aceste date caracterizează mai complet variabilitatea dintre și între câini, asociată cu absorbția Formulei (1) la câinii condiționați care nu sunt tratați cu omeprazol și indică faptul că substanța medicamentoasă recristalizată cu etanol este potrivită pentru dezvoltarea clinică în fază tardivă.

### 30 **Exemplul 11. Formulări ale (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă**

Formulările cu formele solide cu Formula (1) (Forma I săruri și bază liberă) au fost preparate așa cum se ilustrează în Tabelul 20.

35 **Tabelul 20.** Descrierea Formulării 1 (F-1) și a formulărilor de sare acidă.

	Baza liberă F-1 (Forma I)	Maleat F-1 (Forma A)	Fumarat F-1 (Forma A)	F-1 L-tartrat (Forma A)	Fosfat F-1 (Forma A)
	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%
Formula (1)	10-50%	10-50%	10-50%	10-50%	10-50%

	Baza liberă F-1 (Forma I)	Maleat F-1 (Forma A)	Fumarat F-1 (Forma A)	F-1 L-tartrat (Forma A)	Fosfat F-1 (Forma A)
	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%	g/g%
Celuloză microcristalină	50-90%	50-90%	50-90%	50-90%	50-90%

Au fost preparate formulări suplimentare așa cum se ilustrează în Tabelul 21 folosind procedura următoare. Formula (1) granulat uscat a fost amestecat cu acidulanți extragranulari. Amestecurile au fost apoi umplute în capsule de gelatină dură (în cazul FA-1, FA-2, FA-4 și FA-5) sau comprimate într-o tabletă (în cazul FA-4).

**TABELUL 21.** Formulări cu Formula (1) care prezintă componentele intragranulare și componentele extragranulare

			FORMULA (1)	CELULOZĂ MICROCRISTALINĂ SILICIFIATĂ	AMIDON DE PORUMB PRE-GELATINIZAT PARTIAL	GLICOLAT AMIDON SODAT	STEARAT DE MAGNEZIU		STEARAT DE MAGNEZIU	ACID FUMARIC	ACID ALGINIC	POLOXAMER 407	HIDROXIPROPIL METILCELULOZĂ	
<b>F-2</b>	g/g %	Intragranular	25-50%	25-33%	20-33%	0-5%	0.05-1%	Extragranular	0.05-1%	--	--	--	--	
<b>FA-1</b>	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	0.05-1%		0.05-1%	25-33%	--	--	--	1-5%
<b>FA-2</b>	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	0.05-1%		0.05-1%	--	15-33%	--	--	--
<b>FA-3</b>	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	0.05-1%		0.05-1%	15-33%	5-15%	--	--	--
<b>FA-4</b>	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	0.05-1%		0.05-1%	15-33%	5-15%	--	--	--
<b>FA-5</b>	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	0.05-1%		0.05-1%	15-33%	5-15%	0.5-5%	--	--

1. Polaxamer 407 se referă la tribloc copolimer de polipropilen glicol și polietilen glicol (disponibile de la BASF. Inc. sub denumirea comercială de PLURONIC F123)

10 Rezultatele experimentelor de dizolvare folosind formulări reprezentative pentru cele din Tabelul 21 la două valori diferite ale pH-ului sunt prezentate în Fig. 30 și FIG. 31. Sistemul de dizolvare a fost un aparat de tip II U.S. Pharmacopeia Type II, echipat cu padele (la 50 rpm) și vase de 900 ml echilibrate la 37 °C. Probele sunt prelevate la intervale folosind o canulă la o adâncime setată printr-un filtru în linie și analizate prin HPLC cu fază inversată cu detectare spectroscopică UV.

15 Capsulele au fost testate în chiuvete, iar tableta a fost testată goală.

Pot fi preparate formulări suplimentare conform Tabelului 22. Formulările intragranulare pot fi preparate prin procedura următoare. Materialele sunt amestecate în prealabil într-un blender V de 250 ml pentru 300 de rotații. După amestecare, se adaugă lubrifiant și se realizează amestecarea pentru 100 de rotații suplimentare. Amestecul este compactat cu role pe un compactor cu role TF-mini și apoi se trece printr-un granulator oscilant echipat cu o sită cu 20 ochiuri. Formulările extragranulare pot fi preparate prin procedura următoare. Când se adaugă acizi sau polimeri extragranulari, se adaugă materialului extragranular pre-amestecat sau net și apoi se adaugă granulat într-un blender V de 250 ml și timp de 300 de rotații. După amestecare, se adaugă lubrifiant și amestecul este efectuat pentru încă 100 de rotații. Granulele lubrificate sunt apoi umplute în capsule de gelatină tare de dimensiunea 1 folosind un disc de dozare sau un incapsulator semi-automat sau automat echipat cu dozator. În mod alternativ, materialul poate fi comprimat pe o presă sau matriță.

TABELUL 22. Formulări cu Formula (1)

			FORMULA (1) (FORMA 1 BAZĂ LIBERĂ)	CELULOZĂ MICROCRISTALINĂ SILICIFIATĂ	AMIDON DE PORUMB PRE-GELATINIZAT PARTIAL	GLICOLAT AMIDON SODAT	ACID TARTRIC	STEARAT DE MAGNEZIU	ACID ALGINIC		STEARAT DE MAGNEZIU	ACID TARTRIC	ACID ALGINIC	ACID ASCORBIC	CARBOPOL 971P <sup>1</sup>	HIDROXIPROPILMETIL METILCELULOZĂ	
FA-7	g/g %	Intragranular	25-50%	25-33%	20-33%	0-5%	15-33%	0.05-1%	5-15%	Extragranular	0.05-1%	-	-	-	-	-	
FA-8	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	-	0.05-1%	-		0.05-1%	25-33%	5-15%	-	-	-	-
FA-9	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	-	0.05-1%	-		0.05-1%	-	15-33%	-	-	-	7.5-15%
FA-10	g/g %		25-35%	15-35%	20-33%	0-5%	-	0.05-1%	-		0.05-1%	-	-	20-50%	2.5-10%	-	-

1. Carbopol 971 P (Lubrizol, Inc.) se referă de asemenea la carboxipolimetilen sau "carbomeri" (de exemplu în monografiile farmaceutice cum sunt USP/NF sau Ph. Eur.) În plus față de formulările descrise în Tabelul 21 și Tabelul 22, alte acidulanți pot fi de asemenea utilizați așa cum este descris în conținut, incluzând acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic, acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub numele de Kelacid NF), Carbopol 971P (carboxipolimetilen) și Carbomer 941 (acid poliacrilic).

Formulări suplimentare care nu limitează sunt prezentate în Tabelul 23 și pot fi preparate așa cum este descris mai sus sau prin utilizarea metodelor cunoscute în domeniu. Aceste formulări și toate formulările de mai sus pot fi preparate sub formă de capsule sau tablete, cu sau fără acoperire.

TABELUL 23. Formulări cu Formula (1)

			FORMULA (I) (FORMA I BAZĂ LIBERĂ)	CELULOZĂ MICROCRISTALINĂ SILICIFIATĂ	AMIDON DE PORUMB PRE-GELATINIZAT PARȚIAL	GLICOLAT DE AMIDON SODAT	ACID TARTRIC	STEARAT DE MAGNEZIU	ACID ALGINIC	HIDROXIPROPIL METILCELULOZĂ		STEARAT DE MAGNEZIU	ACID TARTRIC	GLICOLAT DE AMIDON SODAT
FA-11	g/g %	Intragranular	25-50%	10-25%	10-25%	0-5%	10-30%	0.05-1%	10-30%	-	Extragranular	0.05-2%	--	0-6%
FA-12	g/g %		25-50%	10-25%	10-25%	0-5%	--	0.05-1%	--	0-20%		0.05-2%	10-35%	0-6%

### 5 **Exemplul 12. Comparația procesabilității pentru Forma I de bază liberă și Forma II de bază liberă**

Atat Forma I cât și Forma II de bază liberă a Formulei (1) au fost prelucrate sub parametri similari folosind procedeul și compoziția pentru formularea F-2 (așa cum este descris mai sus). Formula (1) a fost amestecată cu ingredientele și apoi lubrifiată, apoi a fost compactată cu un compactor cu role de alimentare cu o etapă de granulare separată. Granulele au fost apoi lubrificate. Granulele rezultate ale Formei I și Formei II s-au caracterizat apoi pentru densitatea tasată și în vrac. Granulele de Forma II au prezentat o tendință generală către o curgere slabă și o uniformitate slabă.

Curgerea afectează de obicei ușurința de manipulare a produsului farmaceutic în timpul procesării. Când curgerea este foarte slabă, apar probleme cu manipularea și prelucrarea în timpul amestecării, granulării și umplerii/compresiei. Curgerea bazată pe interacțiuni interparticule poate fi măsurată folosind raportul Hausner sau indicele de compresibilitate, prin măsurarea densității aerată și turnată a pulberilor. Aceste valori sunt calculate și clasificate așa cum este prezentat în monografia US Pharmacopoeia USP <1174>. Hausner, Int. J. Powder Metall. 1967, 3, 7-13; Carr, Chem. Eng. 1965, 72, 163-168. Monografia US Pharmacopoeia USP <1174> definește următoarele categorii de caractere de curgere: Excelent (indicele de compresibilitate  $\leq 10\%$ , raport Hausner 1,00 la 1,11); Bun (indice de compresibilitate 11-15%, raport Hausner 1,12 la 1,18); natural (indice de compresibilitate 16-20%, raport Hausner 1,19 la 1,25); trece (indice de compresibilitate 21-25%, raport Hausner 1,26 la 1,34); slab (indice de compresibilitate 26-31%, raport Hausner 1,35 la 1,45); foarte slab (indice de compresibilitate 32-37%, raport Hausner 1,46 - 1,59); și foarte, foarte slab (indicele de compresibilitate  $> 38\%$ , raportul Hausner  $> 1,60$ ).

Raportul Hausner și indicele de compresibilitate pentru granulele de Forma I au fost de 1,33 și 25%, în timp ce granulele de Forma II au prezentat un raport Hausner de 1,47 și un indice de compresibilitate de 32%. Rezultatele indică astfel că granulele de Forma I au un flux de trecere, în timp ce granulele de Forma II au un flux slab până la foarte slab.

5 Amestecurile au fost apoi umplute în capsule folosind un încapsulator automat care funcționează pe principiul discului de dozare. După umplerea la o greutate țintă, capsulele sunt verificate pentru uniformitatea în greutate, iar capsulele peste greutate sunt respinse. Capsulele care conțin Forma I au un randament de 90-100% capsule acceptabile în timp ce capsulele care conțin Forma II au avut un randament de doar 40-60%.

10 La măsurarea uniformității conținutului, așa cum este definită de monografia US Pharmacopoeia USP <905> pentru o capsulă de gelatină tare, capsulele care conțin Forma II au o valoare de acceptare mai mare de 15, în timp ce capsulele care conțin Formula I au o valoare de acceptare sub 15.

Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 24.

15 **TABELUL 24.** Rezultatele testelor de procesabilitate pentru Forma I și Forma II de bază liberă cu Formula (1).

Lot	Densitate în vrac g/cc	Densitate tasată g/cc	Raport Hausner	Indice compresibilitate (%)
F-2 folosind Forma I	0,527	0,703	1,33	25
F-2 folosind Forma II	0,438	0,644	1,47	32

**(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:**

? WO-A1-2013/010868

**(57) Revendicări:**

1. Compoziție care cuprinde baza liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină în care baza liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** o diagramă a difracției de raze X pe pulbere de transmisie cuprinzând varfuri la 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 și 15,7 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost obținută folosind o sursă de radiații Cu-K<sub>α1</sub>.

2. Compoziția conform revendicării 1, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** o diagramă a difracției de raze X pe pulbere de transmisie care cuprinde în plus vârful la 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 și 18,2 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost

obținută folosind o sursă de radiații Cu-K<sub>α1</sub>.

3. Compoziția conform cu oricare dintre revendicările 1 sau 2, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** o diagramă a difracției de raze X pe pulbere de transmisie care cuprinde în plus unul sau mai multe varfuri alese din grupul constând din 11,3, 15,1, 16,1, 17,3, 19,2, 19,4, 19,8, 20,7, 21,1, 21,4, 21,6, 21,9, 22,6, 23,3, 23,6, 24,9, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,4, 26,8, 26,9, 27,7, 28,6, 29,1, 29,4, 30,1, 30,5, 31,7, 31,9, 32,2, 32,6, 33,1, 33,4, 34,5, 35,9, 36,1, 36,8, 37,4, 38,1, 38,9 și  $39,5^\circ \pm 2\theta \pm 0,2^\circ \pm 2\theta$ , în care diagrama difracției de raze X pe pulbere a fost obținută folosind o sursă de radiații Cu-K<sub>α1</sub>.

4. Compoziția conform cu oricare dintre revendicările de la 1 până la 3, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** un spectru Raman cuprinzând varfuri la 1620, 1609, 1547, 1514 și  $1495 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

5. Compoziția conform revendicării 4, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** un spectru Raman cuprinzând în plus unul sau mai multe varfuri alese din grupul format din 1680, 1574, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406 și  $280 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

z

6. Compoziția conform cu oricare dintre revendicările de la 1 până la 5, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** un spectru infraroșu (IR) cuprinzând varfuri la 1621, 1608, 1403, 1303 și  $764 \text{ cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

7. Compoziția conform revendicării 6, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este **caracterizată de** un spectru IR cuprinzând în plus unul sau mai multe varfuri alese din grupul format din 3367, 3089, 2246, 1682, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1345, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689, 665, 623 și  $612 \text{ cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ .

8. Compoziția conform cu oricare dintre revendicările de la 1 până la 7, în care bază liberă (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamidă cristalină este în plus **caracterizată de** absența apei în structura cristalului.

9. Compoziția conform cu oricare dintre revendicările de la 1 până la 8, care cuprinde în plus un acidulant extragranular.

10. Compoziția conform revendicării 9, în care acidul extragranular este selectat din grupul format din acid fumaric, acid succinic, acid D-tartric, acid L-tartric, acid tartric racemic, acid ascorbic,

acid izoascorbic (cunoscut și sub denumirea de acid eritorbic și acid D-araboascorbic), acid alginic sau o sare a acestuia, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (cunoscut și sub denumirea de Kelacid NF) și Carbopol 971P (carboxipolimetilen) și combinații ale acestora.

**11.** Compoziție conform revendicării 9, în care acidul extragranular este acid alginic, sau o sare de sodiu sau potasiu a acestuia, la o concentrație cuprinsă între 5% și 33% în greutate.

**12.** Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 11, în care compoziția cuprinde în plus cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

**13.** Compoziția conform revendicării 12 destinată utilizării în tratarea unei boli hiperproliferative, în care boala hiperproliferativă este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, limfom folicular, boală limfoproliferativă cu limfocite B, leucemie limfoblastică acută a limfocitelor B, macroglobulinemia Waldenstrom, leucemie Burkitt, boala Hodgkin, mielom multiplu, leucemie mieloidă acută, leucemie juvenilă mielomonocitică, leucemie cu celule păroase, leucemie mastocitoplasmară, mastocitoză, boli mieloproliferative (MPD), neoplasme mieloproliferative, poliglobulie esențială (PE), trombocitemie esențială (ET), mielofibroză primară (MFP), sindrom mielodisplazic, leucemie mielogenă cronică (BCR-ABL1-pozitivă), leucemie neutrofilă cronică, leucemie eozinofilă cronică, limfom primar al sistemului nervos central (SNC), limfom primar multifocal al sistemului nervos periferic (SNP), cancer de timus, cancer de creier, glioblastom, cancer pulmonar, cancer de celule scuamoase, cancer de piele (*de exemplu*, melanom), cancer ocular, retinoblastom, melanom intraocular, cancere de cavitate bucală și orofaringiene, cancer de vezică, cancer gastric, cancer de stomac, cancer de pancreas, cancer de san, cancer de col uterin, cancer de cap și de gât, cancer renal, cancer de rinichi, cancer de ficat, cancer ovarian, cancer de prostată, cancer colorectal, cancer osos (*de exemplu*, cancer osos metastazic), cancer esofagian, cancer testicular, cancer ginecologic, cancer tiroidian, cancer epidermoid, cancer legat de SIDA (*de exemplu*, limfom), carcinom cervical indus viral (papilomavirus uman), carcinom nazofaringian (virus Epstein-Barr), sarcomul Kaposi, limfom primar de efuziune (herpevirusul sarcomului Kaposi), carcinomul hepatocelular (virusuri hepatita B și hepatita C), leucemie cu limfocite (virusul leucemiei cu limfocite T umane-1), hiperplazie benignă a pielii, restenoză, hipertrofie prostatică benignă, angieneză tumorală, boală inflamatorie cronică, poliartrită reumatoidă, ateroscleroză, boală inflamatorie cronică a intestinului, boli ale pielii precum psoriazis, eczemă și sclerodermie, diabet, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate, degenerare maculară legată de vârstă, hemangiom, rectocolită hemoragică, dermatită atopică, puchită, spondilartrită, uveită, boala Behcet, polimialgie reumatică, arterită cu celule gigant, sarcoidoză, boala Kawasopat, artrita idiopatică juvenilă, hidrosadenita supurativă, sindromul Sjögren, artrita psoriazică, artrita reumatoidă juvenilă, spondilită anchilozantă, boala Crohn, lupus și nefropatie lupică.

**14.** Compoziția conform revendicării 12 pentru utilizare în tratarea unei boli hiperproliferative, în care boala hiperproliferativă este leucemie limfocitară cronică.

15. Compoziția conform revendicării 12 pentru utilizare în tratarea unei boli hiperproliferative, în care boala hiperproliferativă este limfomul cu celule de manta.

16. Compoziția conform revendicării 12 pentru utilizare în tratarea unei boli hiperproliferative, în care boala hiperproliferativă este un limfom difuz cu celule B mari.

17. Compoziția conform revendicării 12 pentru utilizare în tratarea unei boli hiperproliferative, în care boala hiperproliferativă este leucemie foliculară.

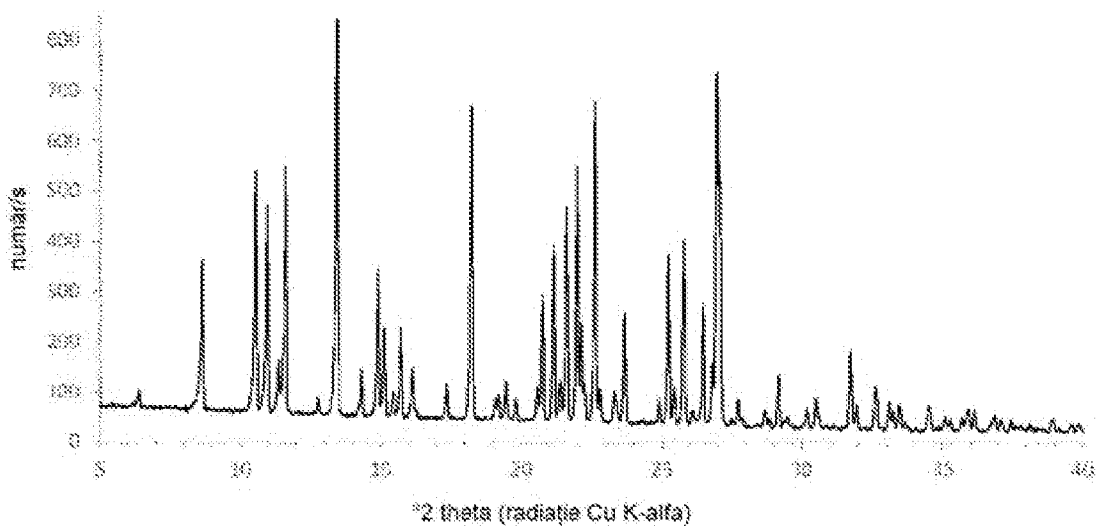


FIG. 1

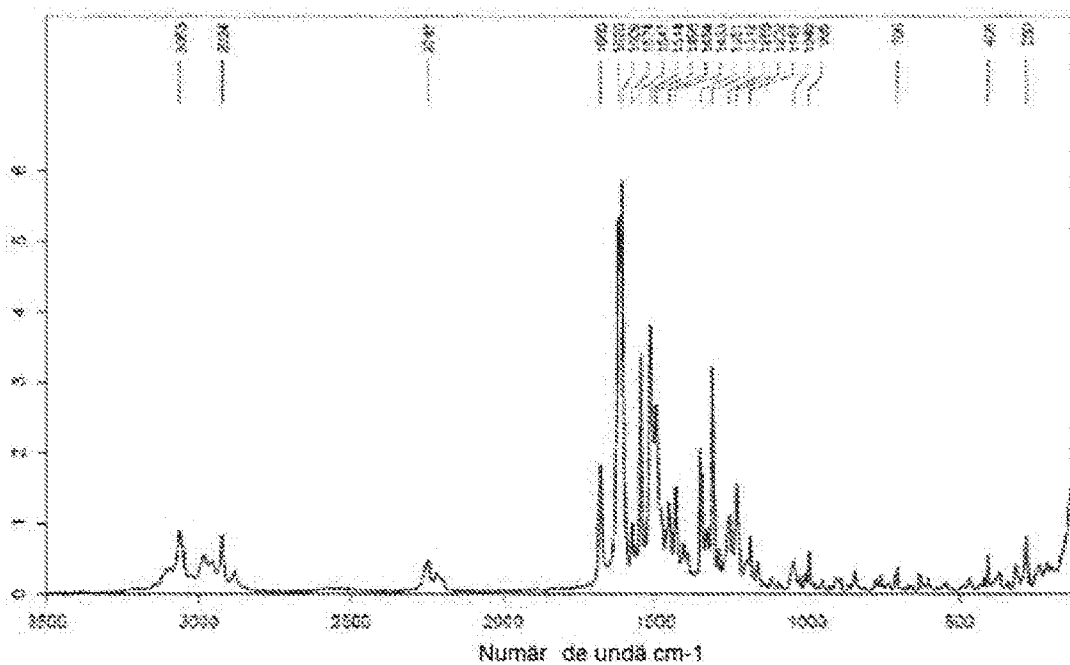
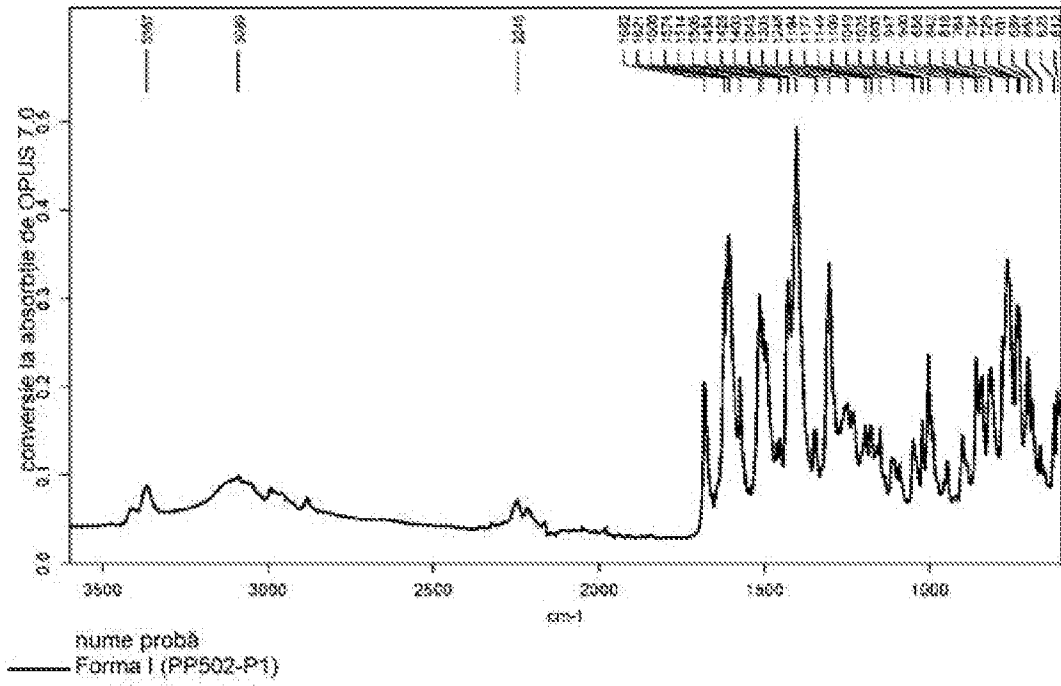


FIG. 2



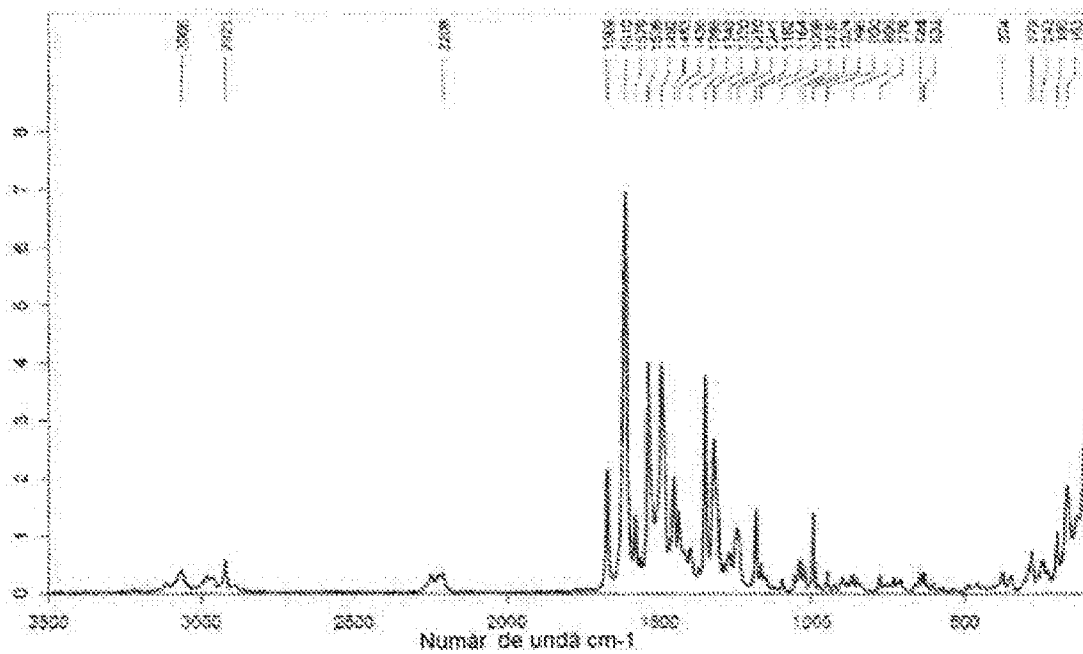


FIG. 5

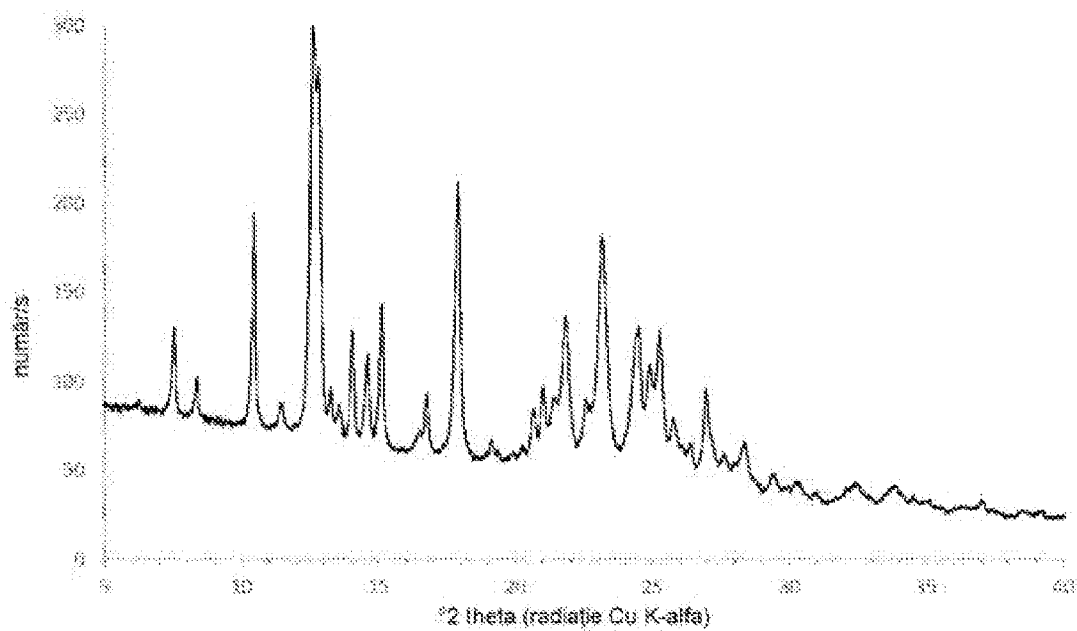


FIG. 6

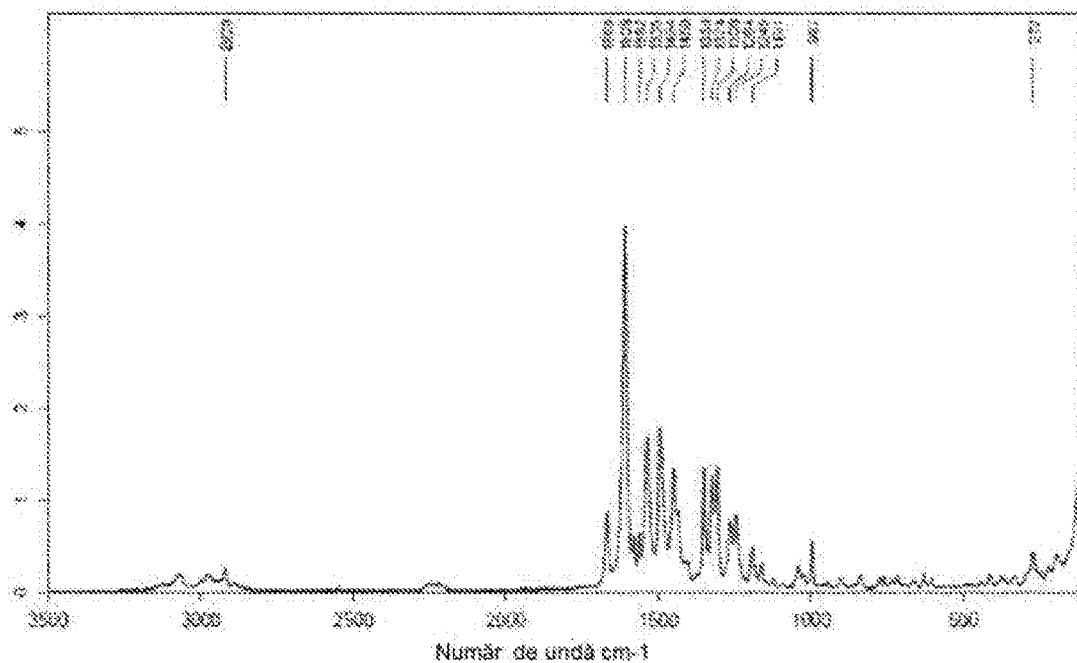


FIG. 7

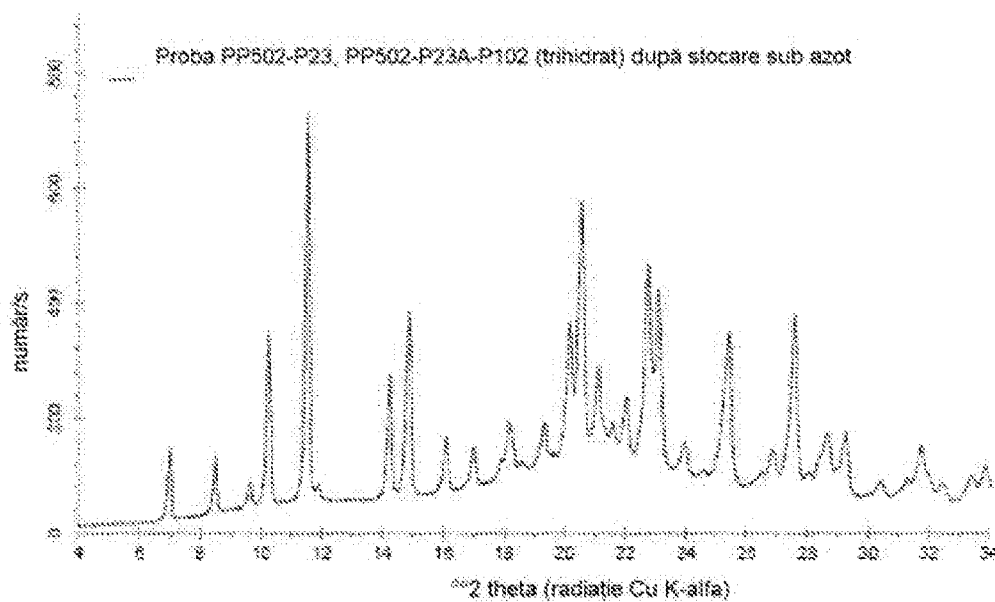


FIG. 8

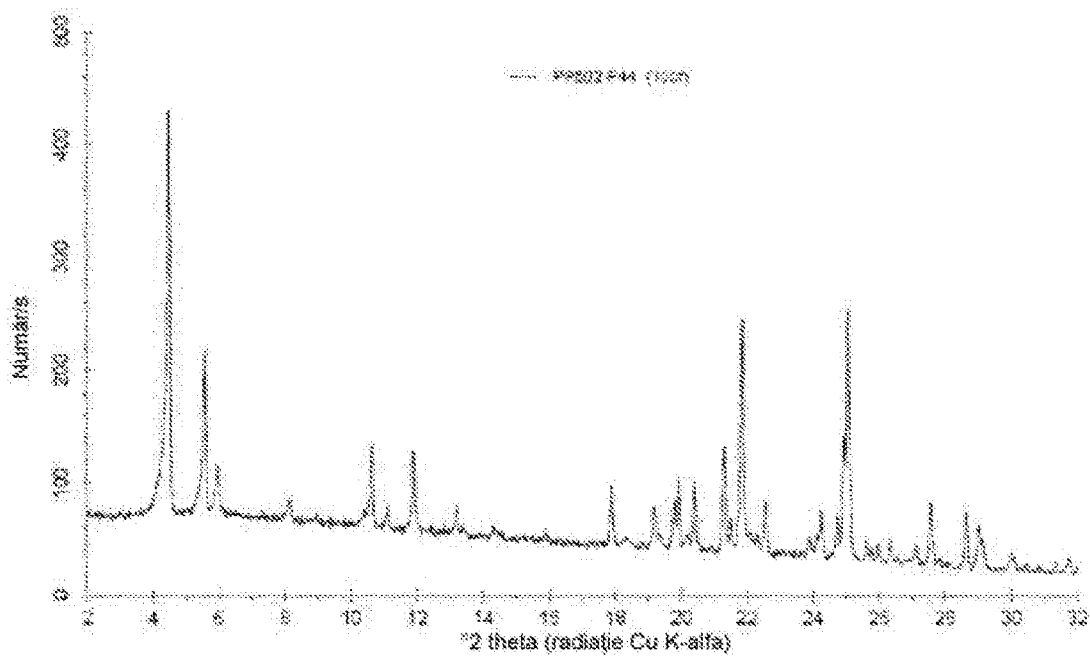


FIG. 9

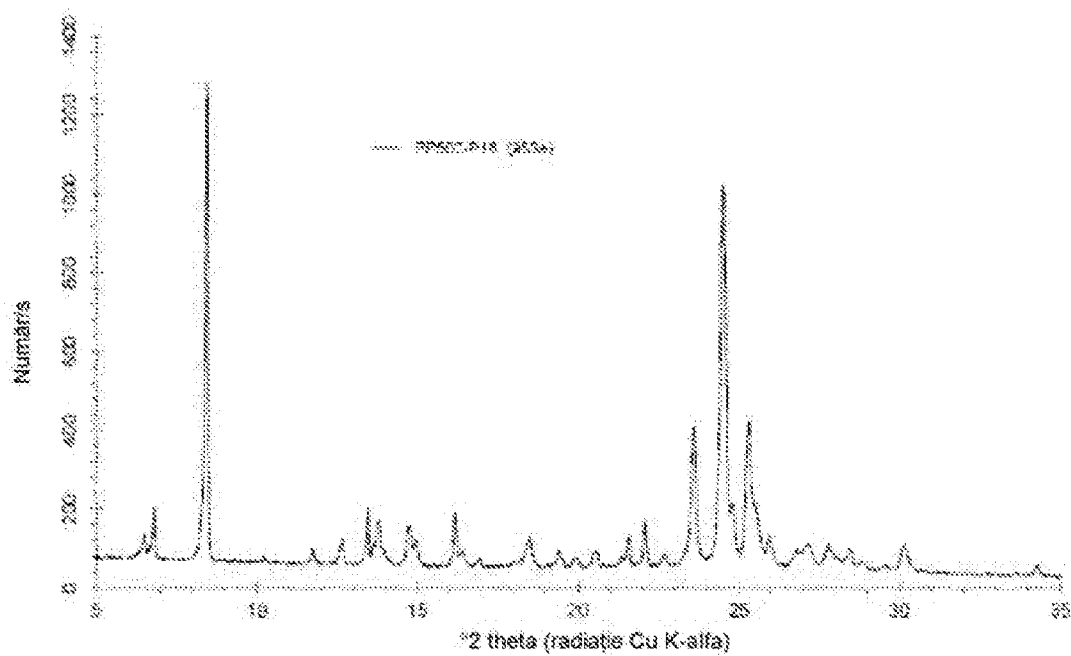


FIG. 10

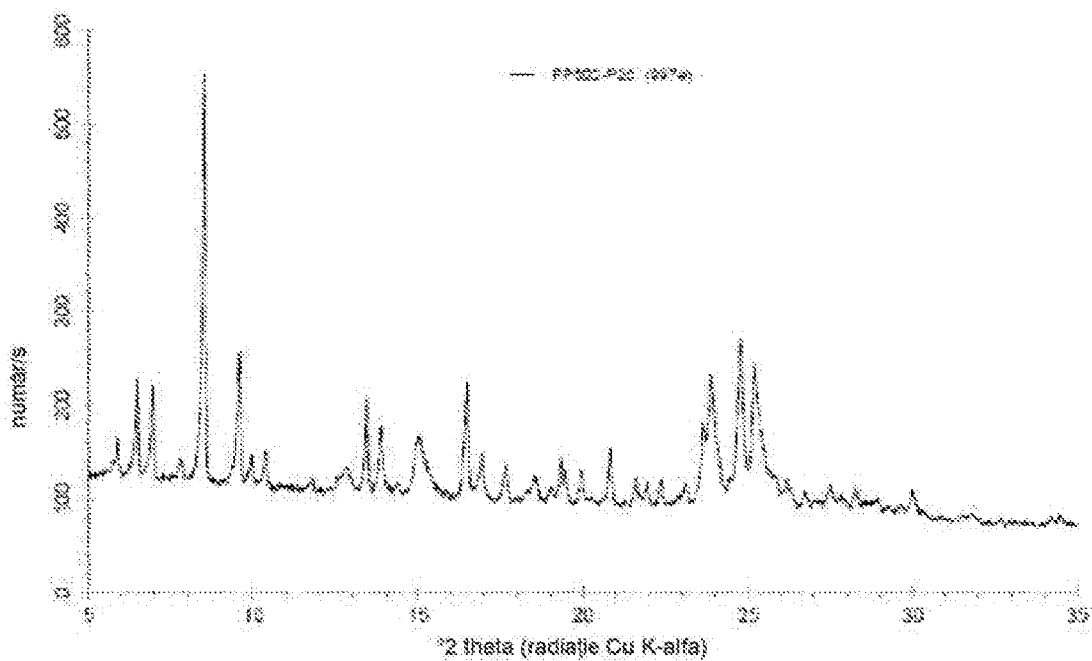


FIG. 11

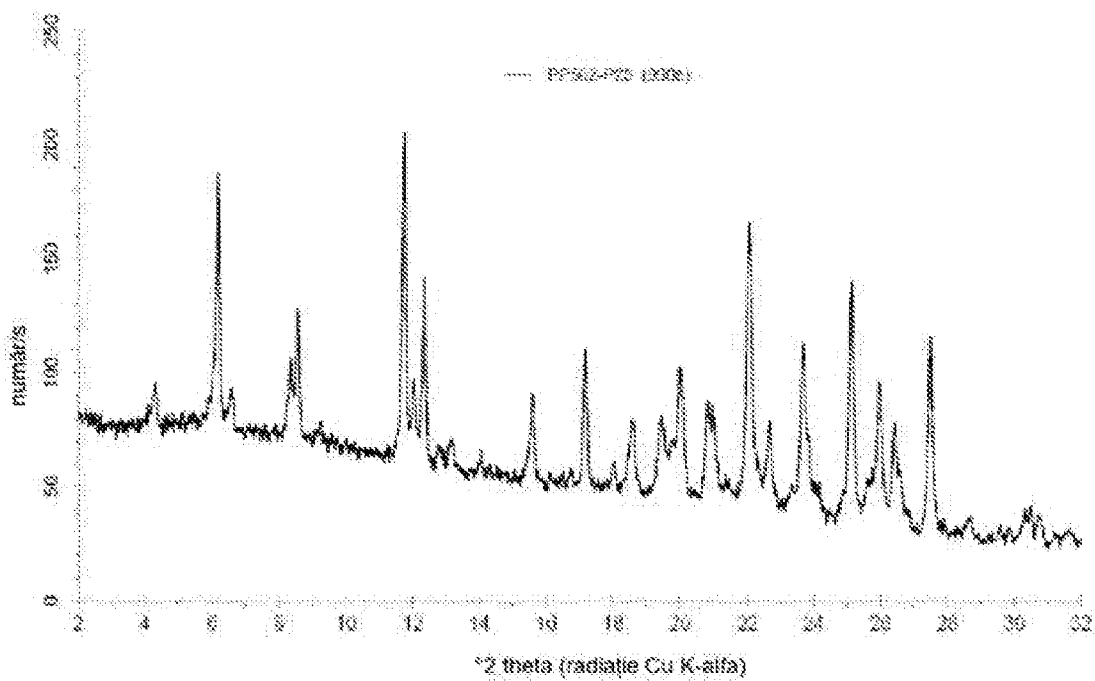


FIG. 12

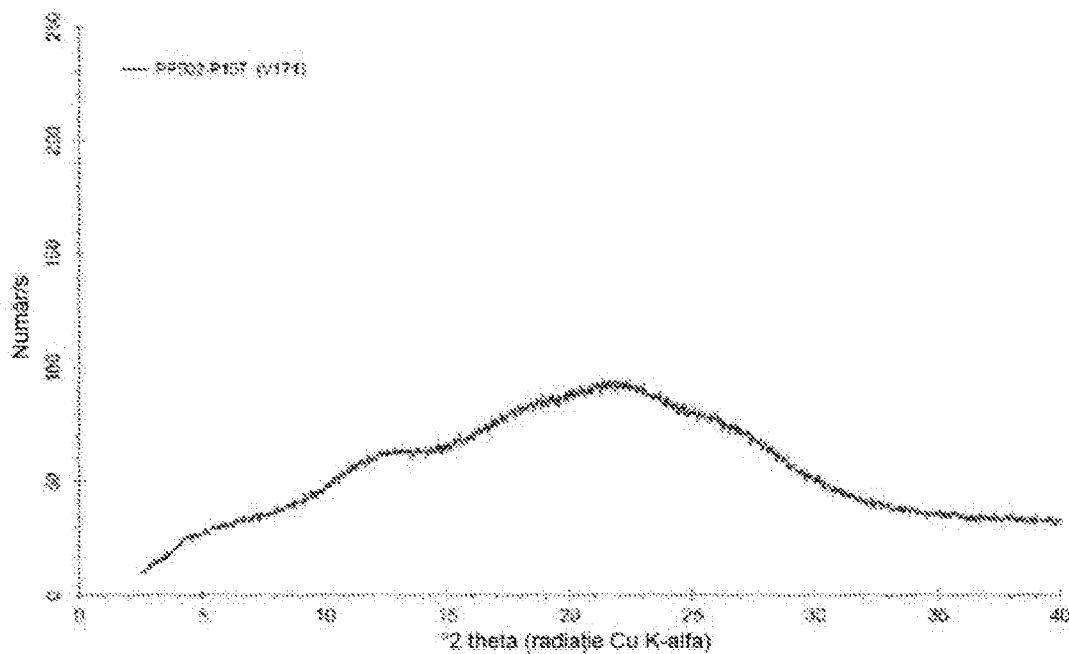


FIG. 13

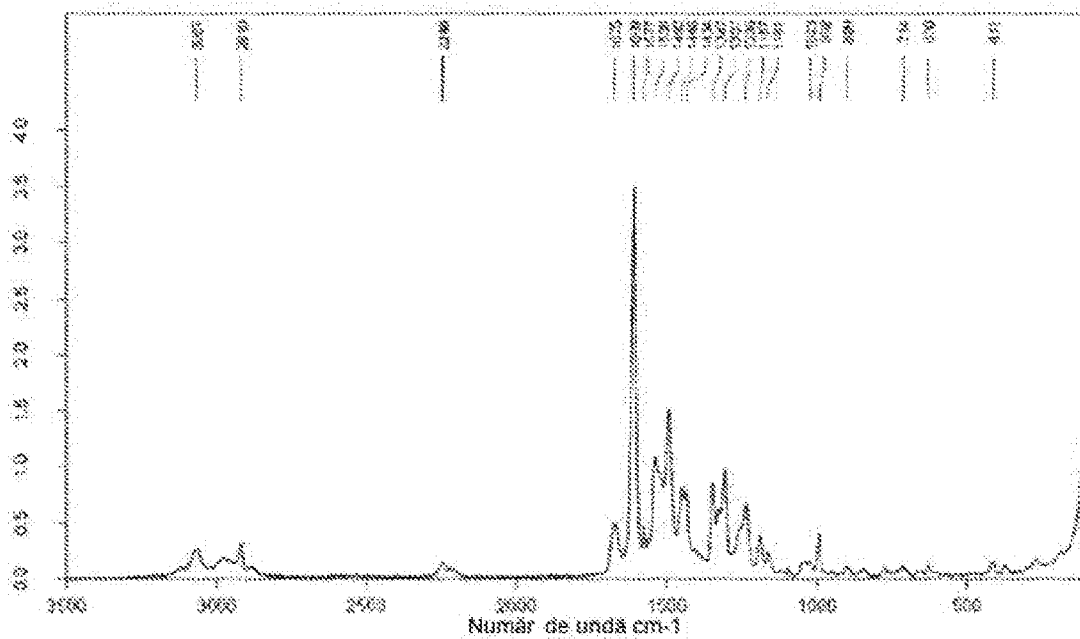


FIG. 14

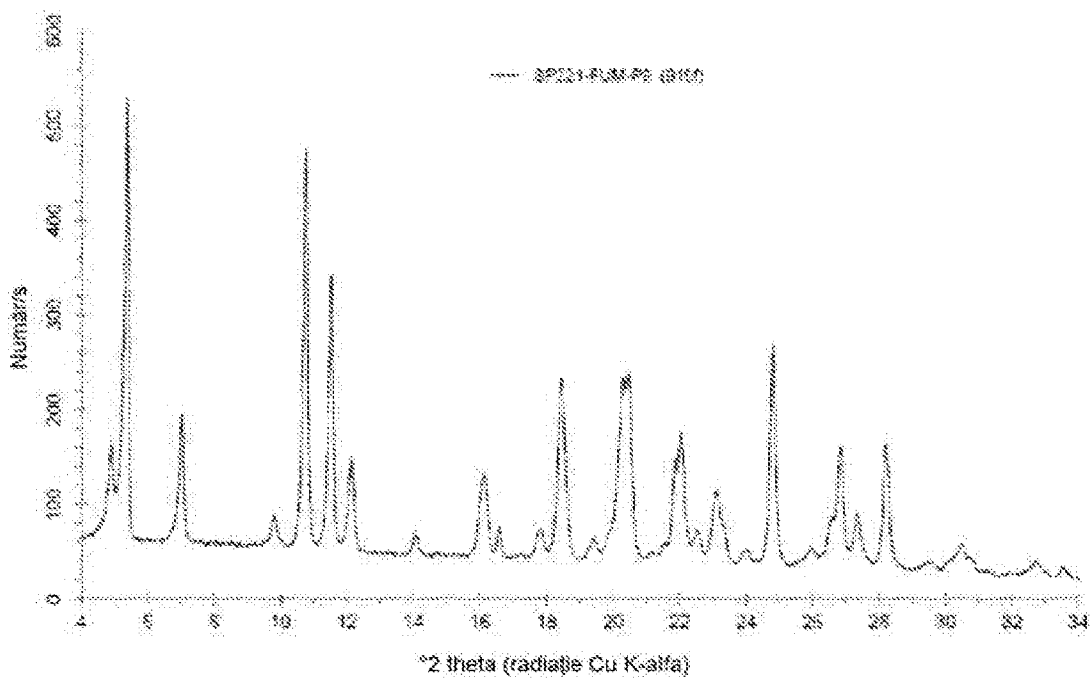


FIG. 15

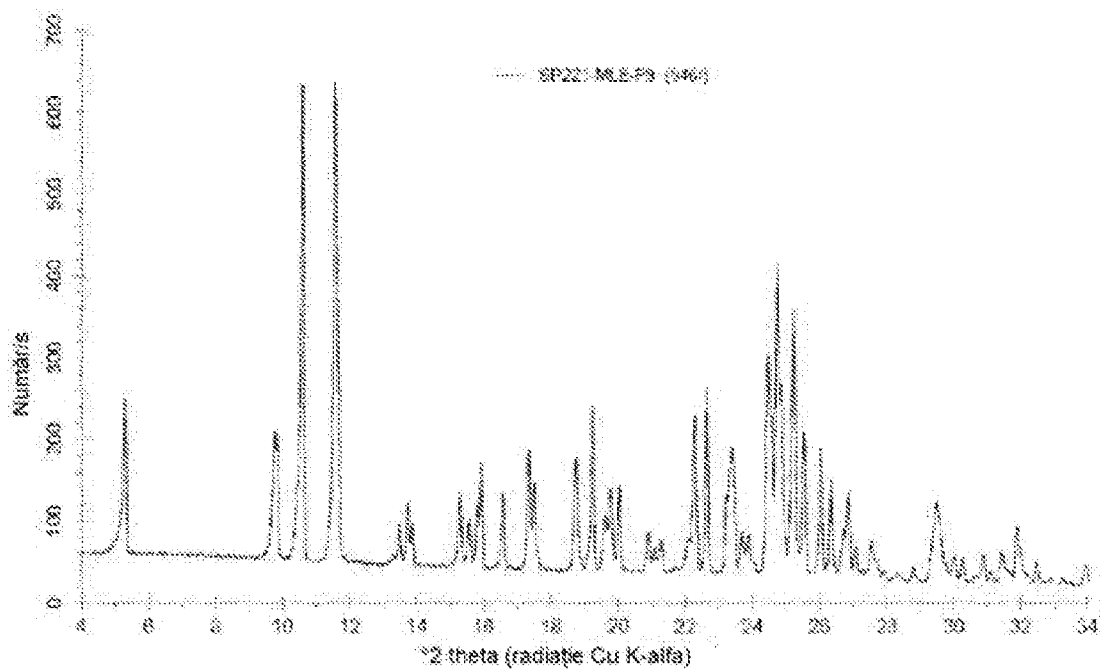


FIG. 16

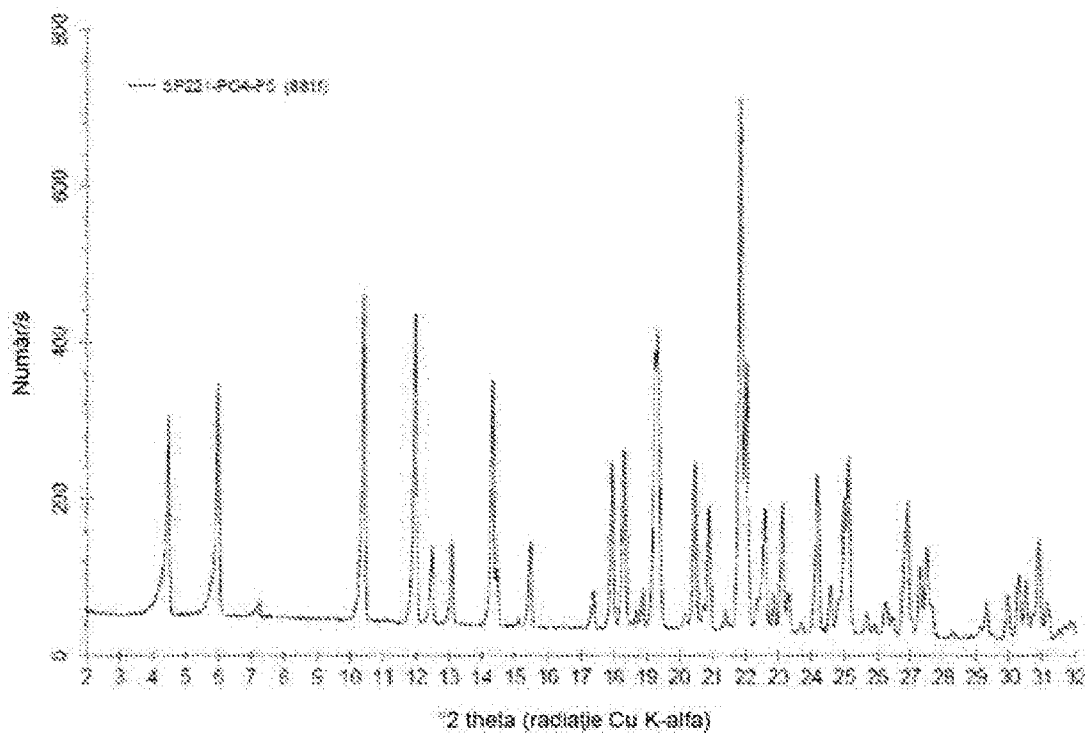


FIG. 17

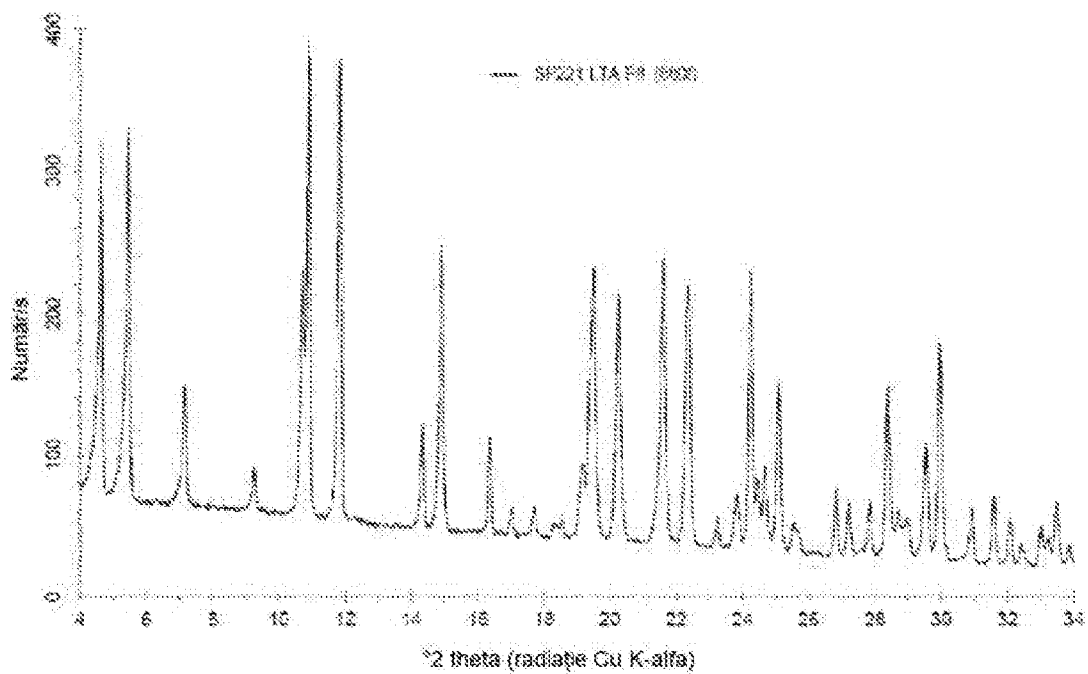


FIG. 18

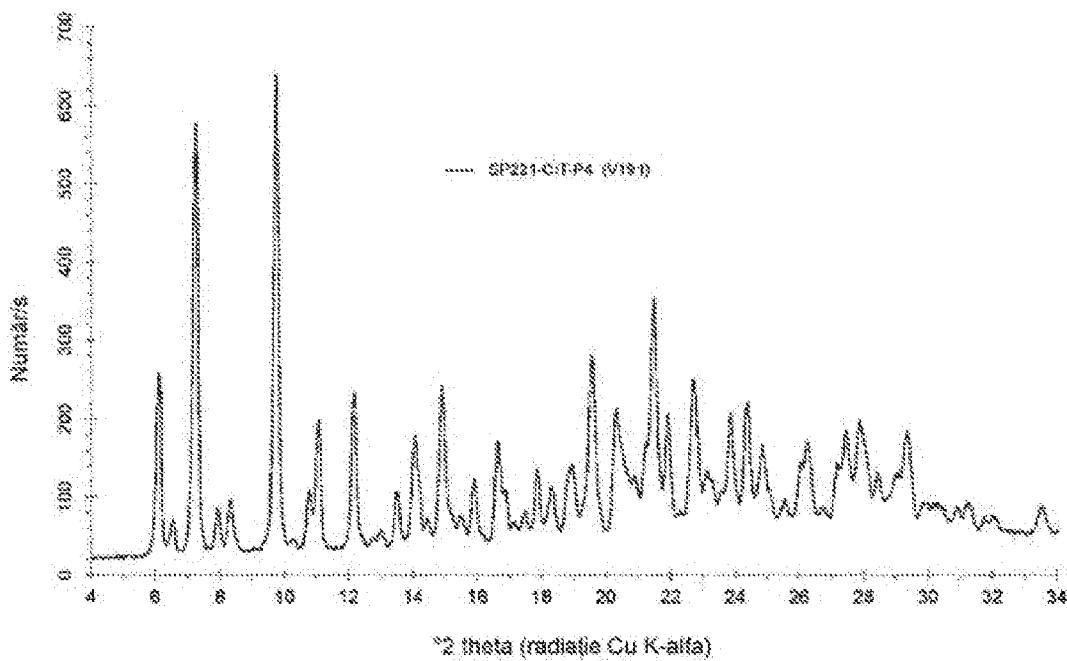


FIG. 19

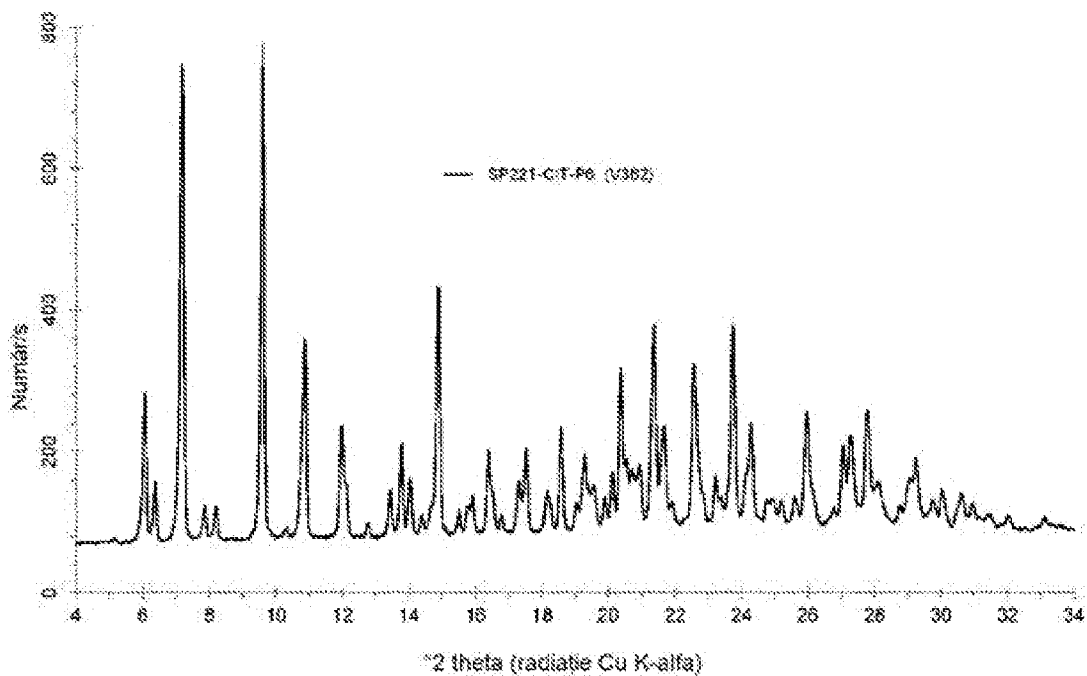


FIG. 20

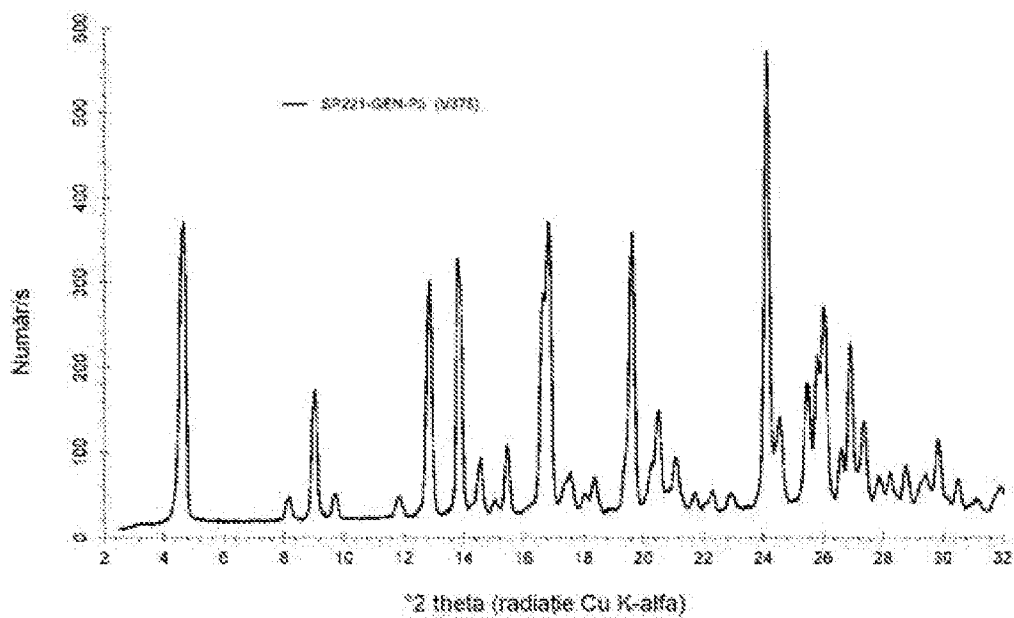


FIG. 21

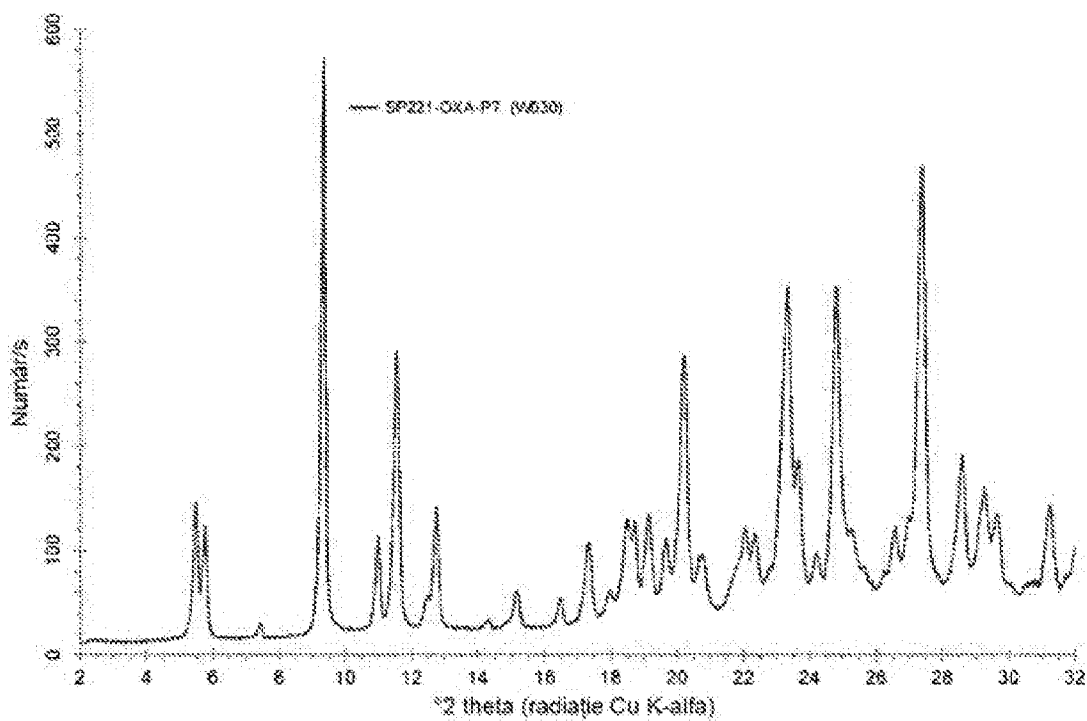


FIG. 22

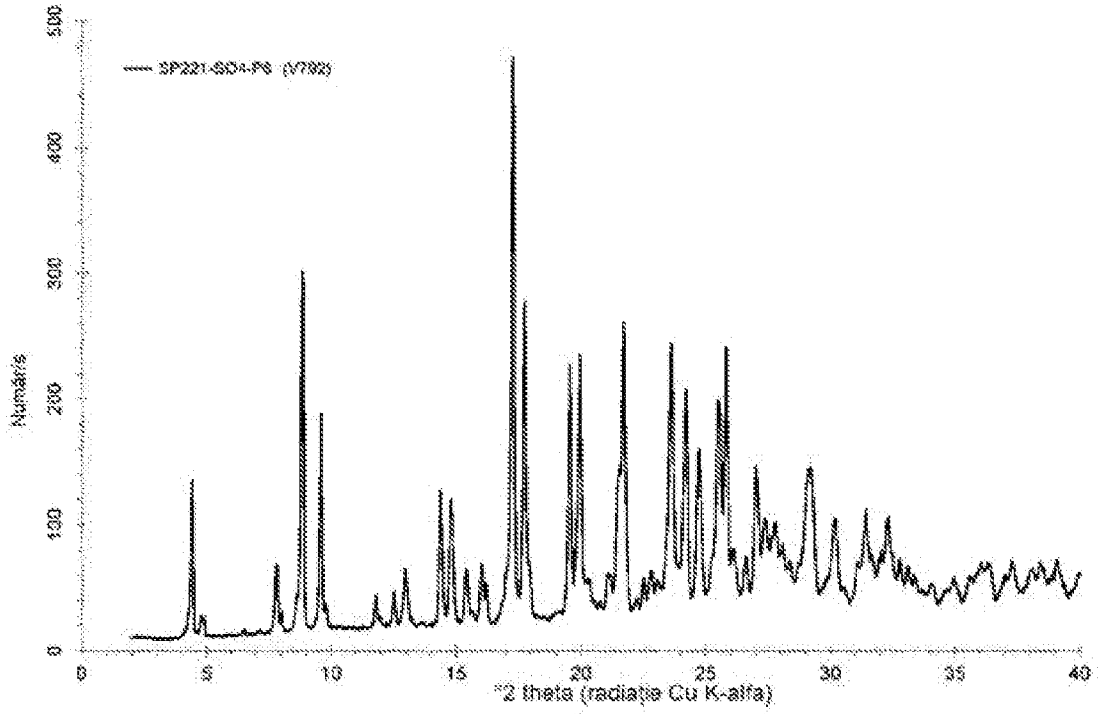


FIG. 23

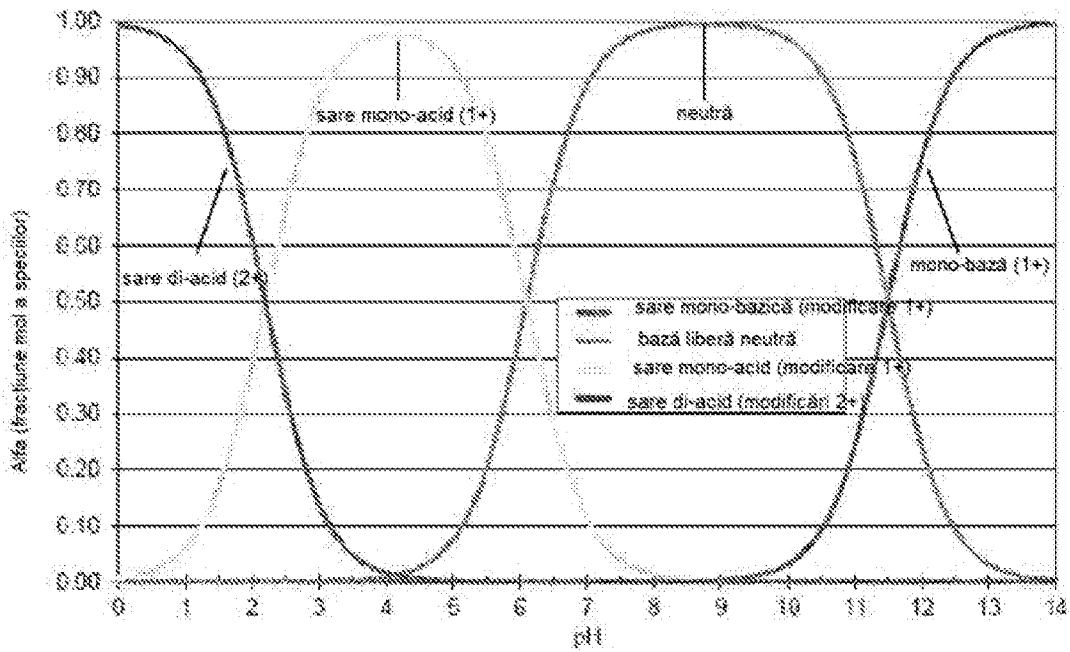


FIG. 24

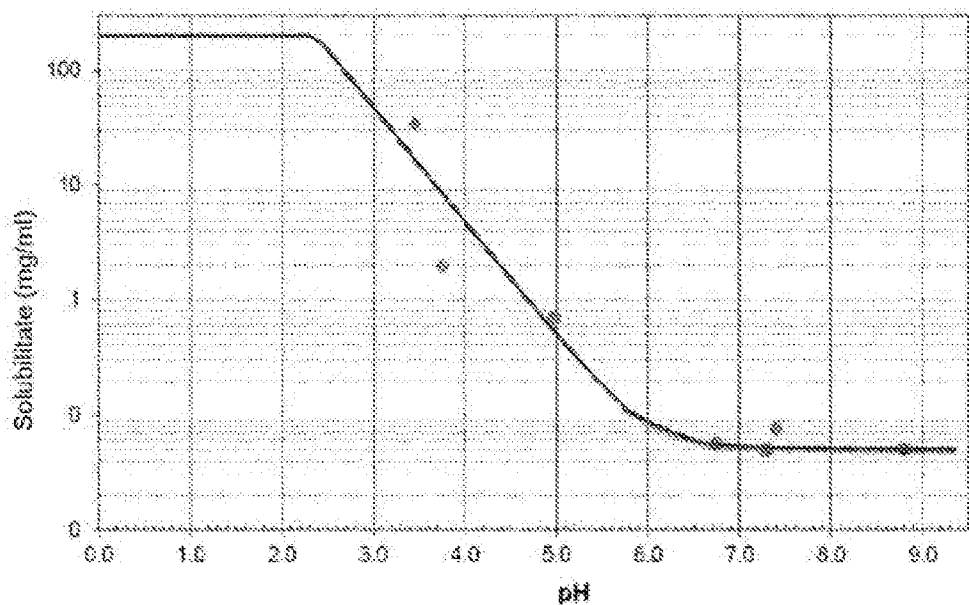


FIG. 25

Distribuțiile și solubilitatea speciilor cu Formula (I)

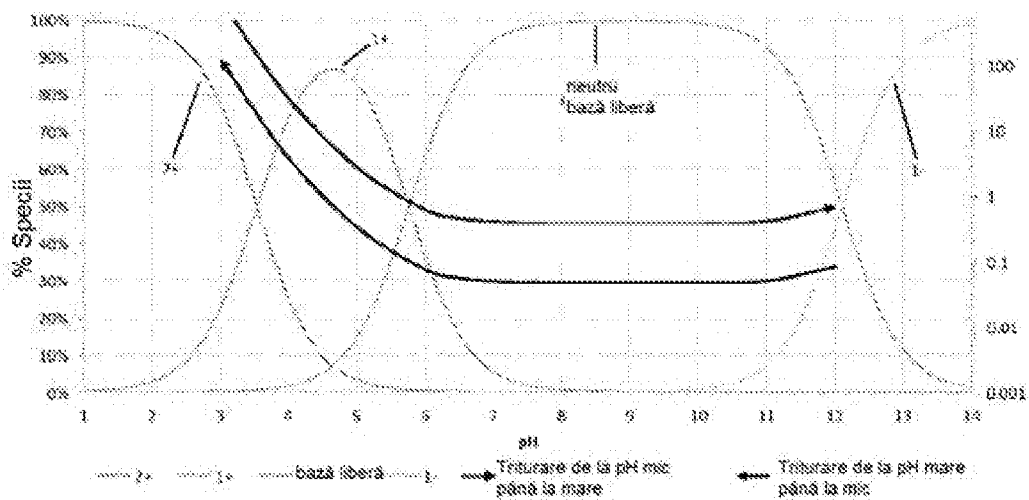


FIG. 26

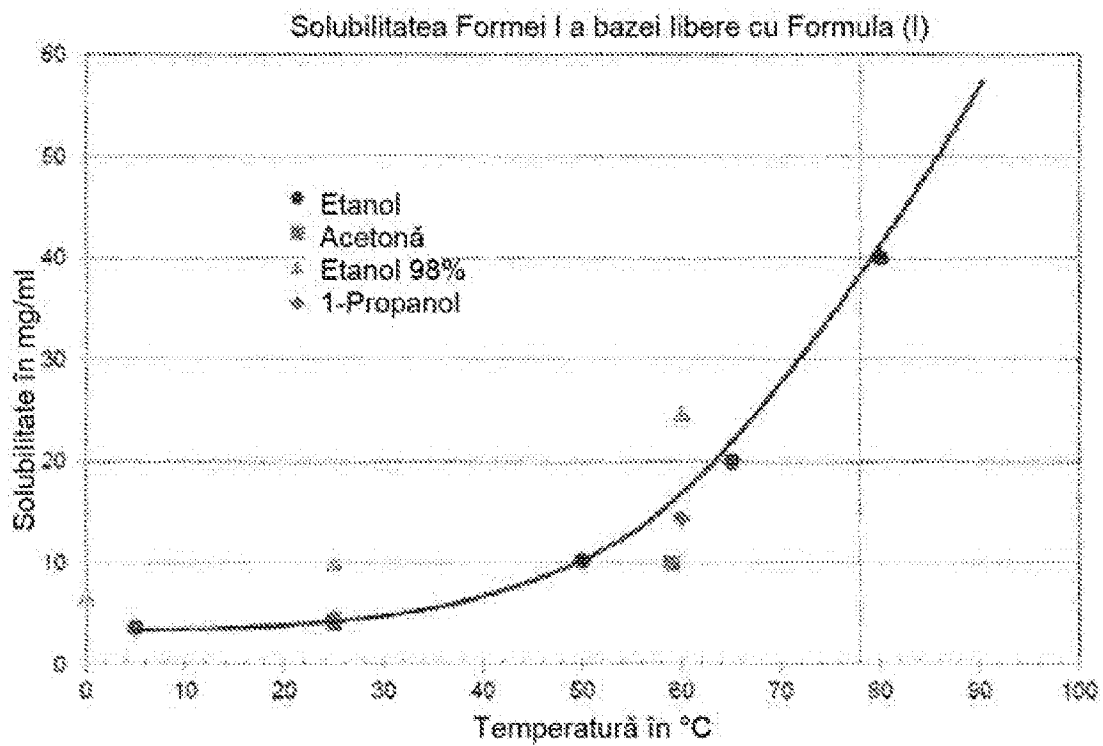


FIG. 27

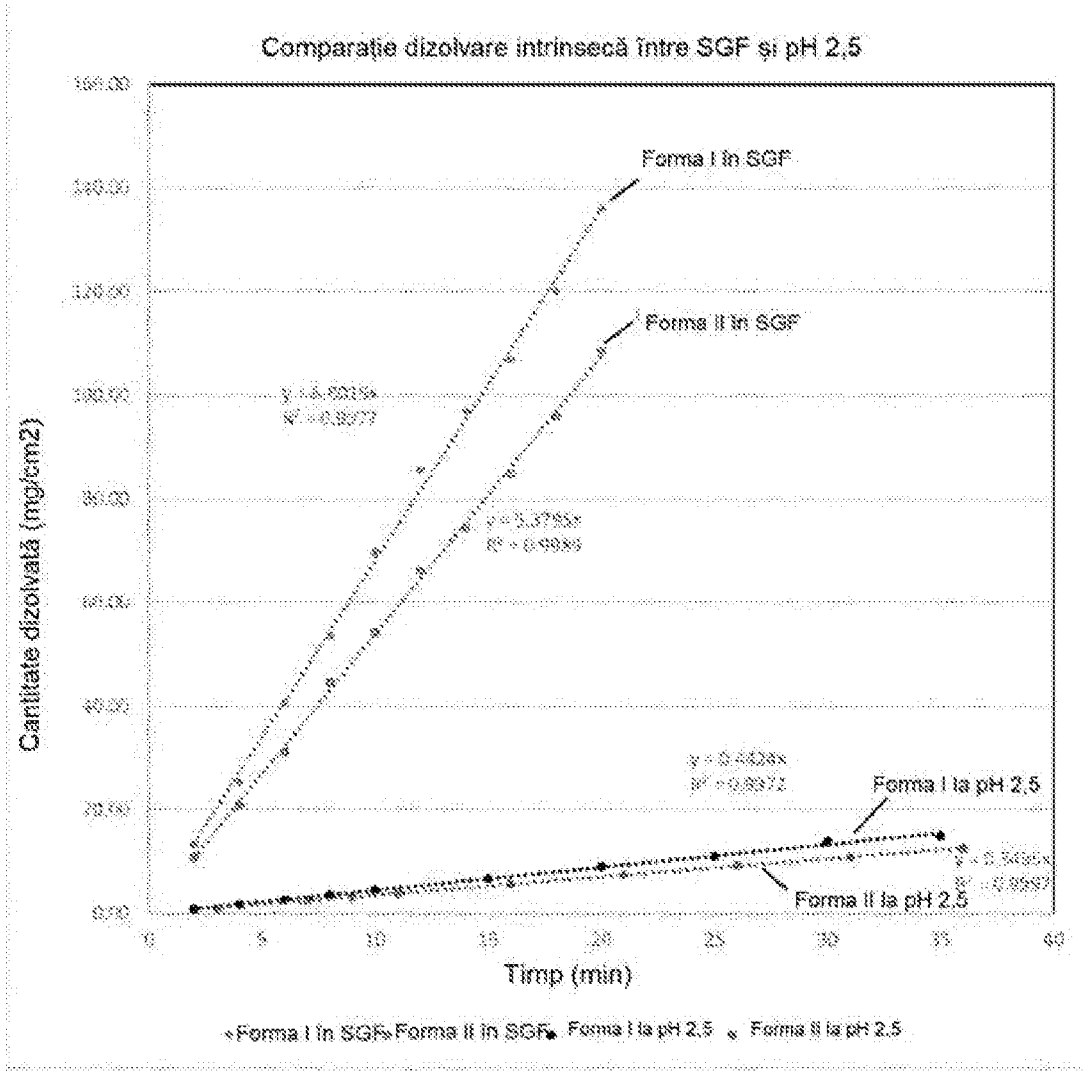


FIG. 28

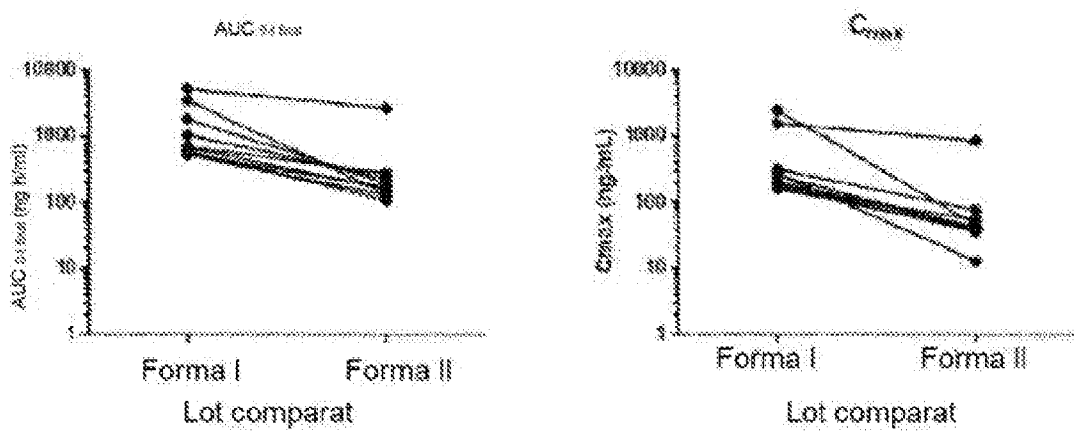


FIG. 29

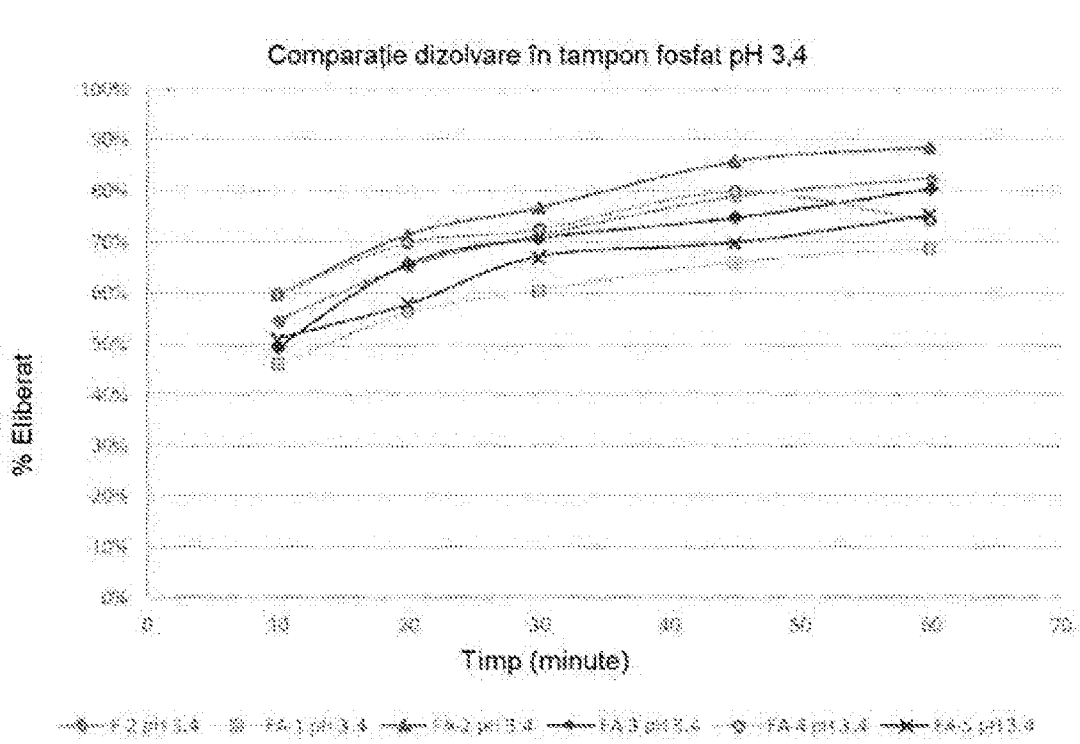


FIG. 30

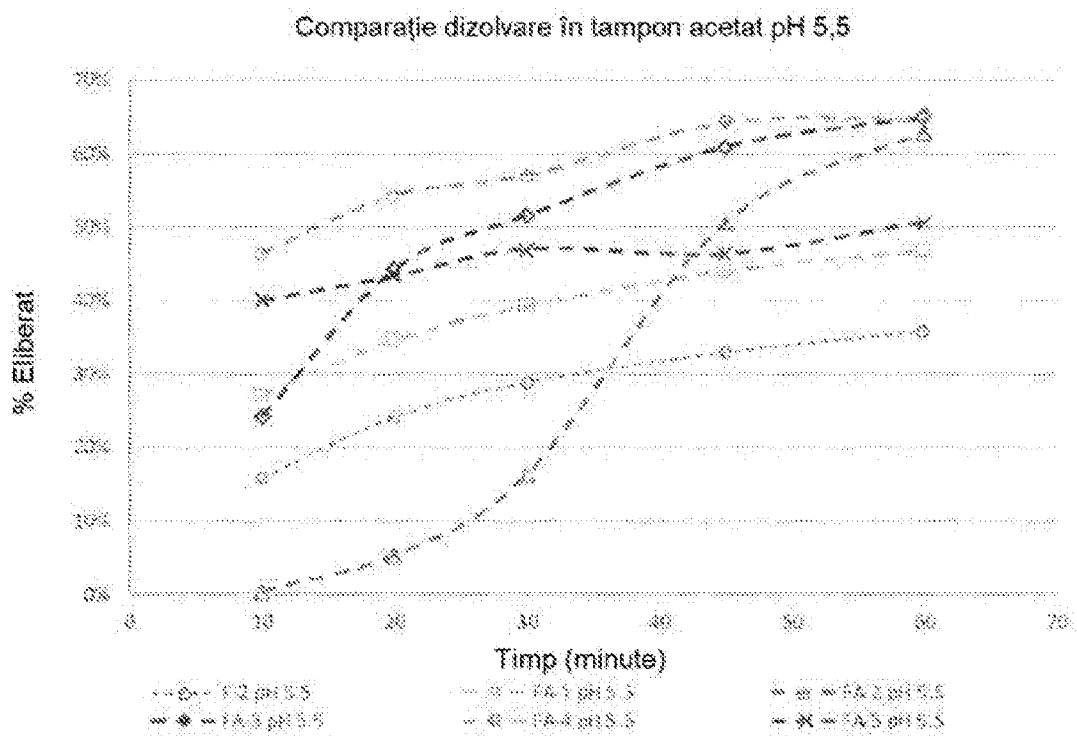


FIG. 31

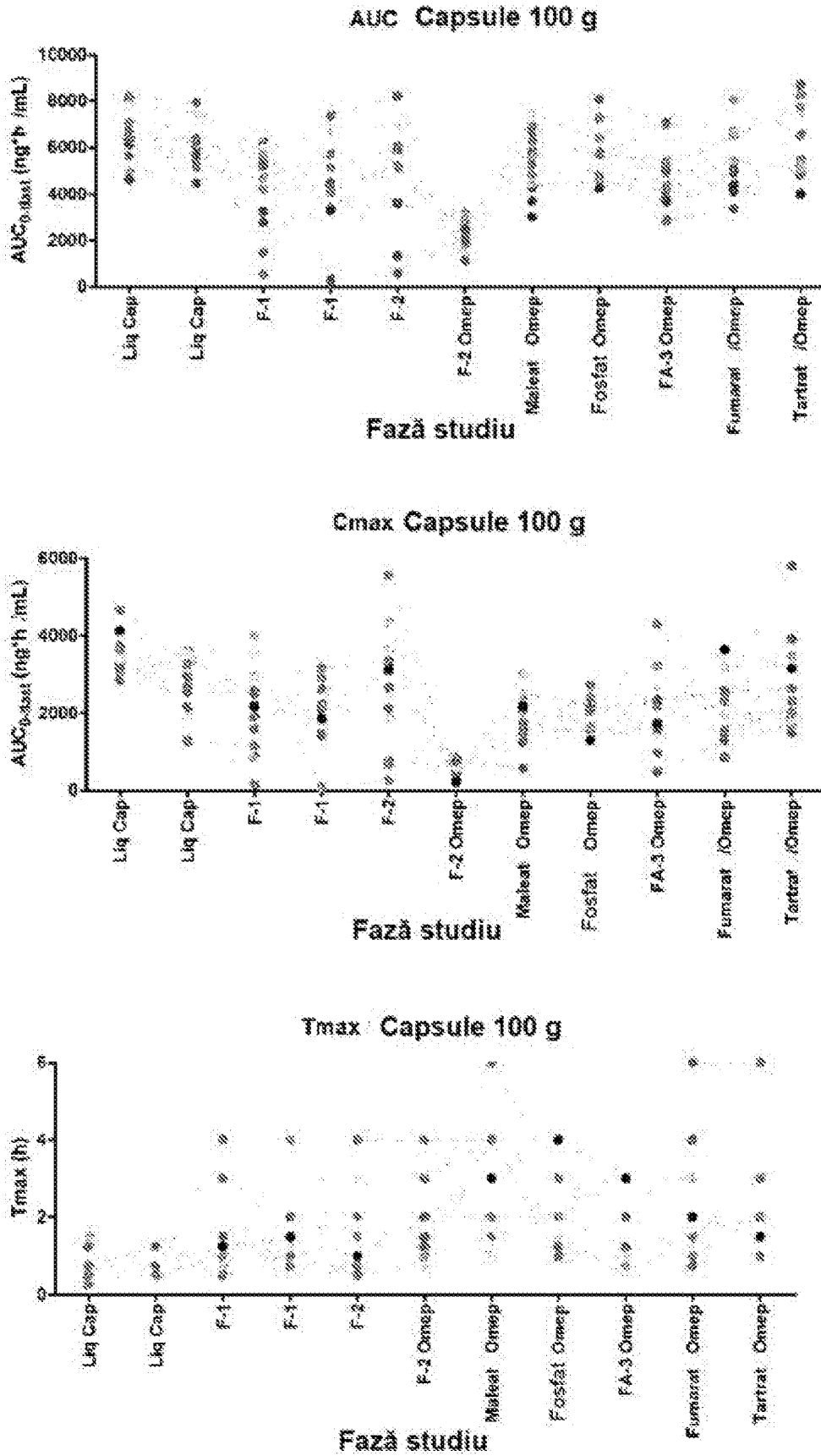


FIG. 32

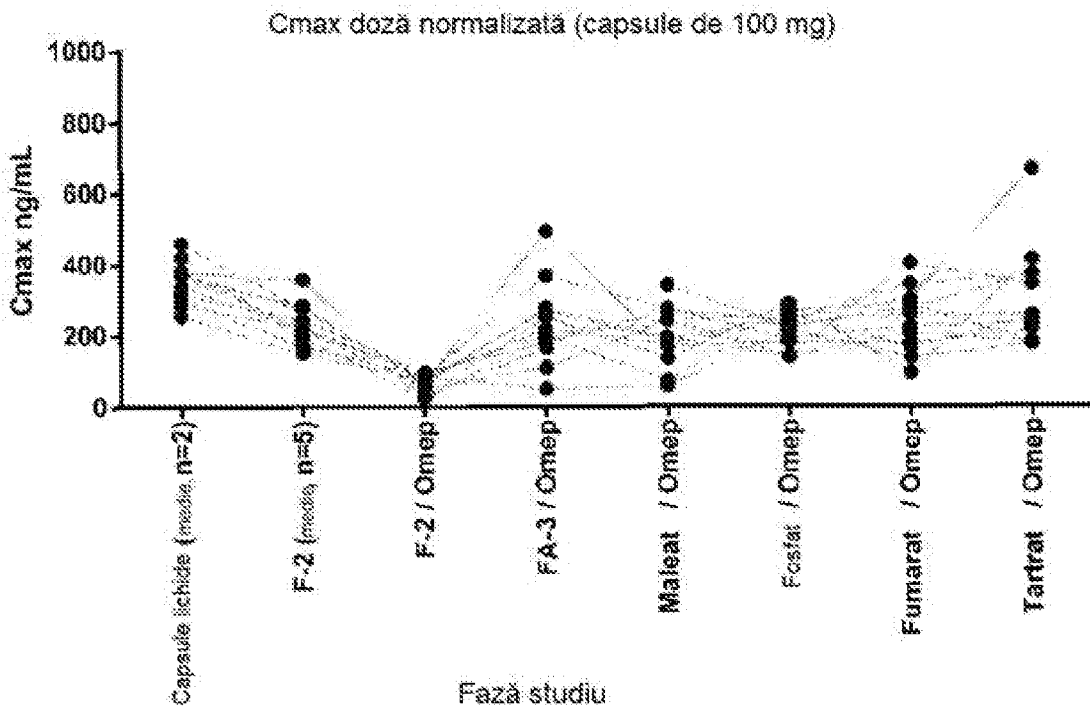
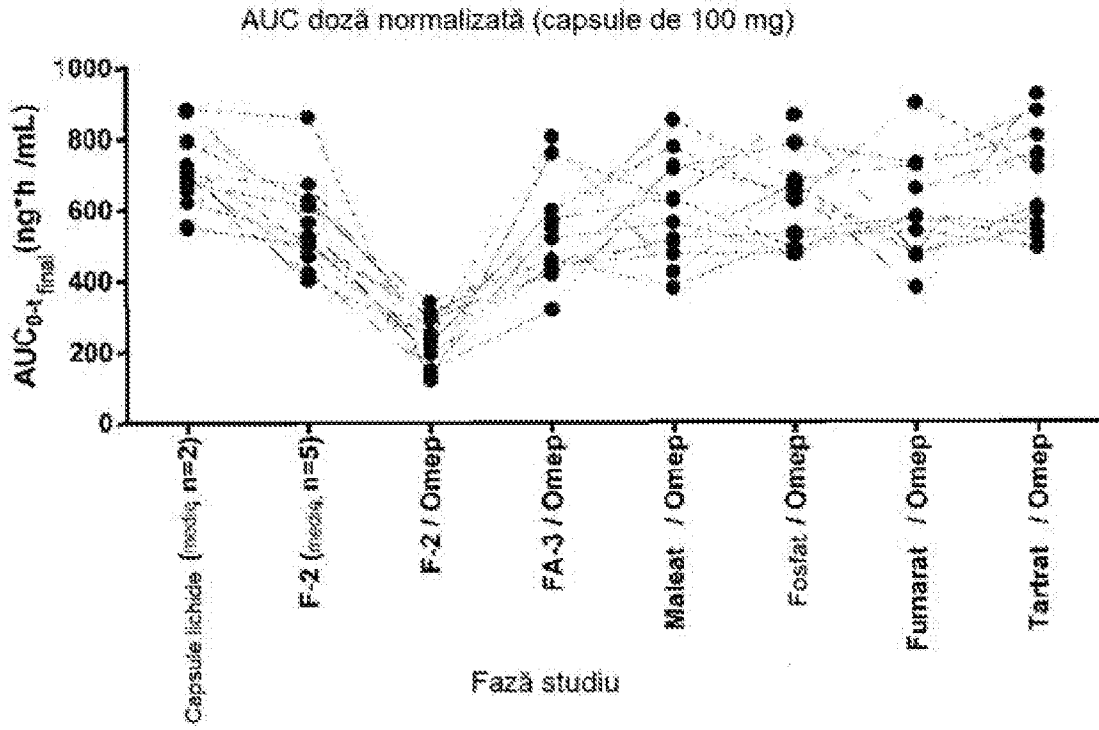


FIG. 33