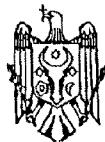




MD/EP 3606909 T2 2020.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3606909 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 231/18 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)
A61K 31/415 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2020 0181</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.04.23</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19721230.1, 2019.04.23</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3606909, 2020.05.27</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201806578</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.04.23</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: GB</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2020, 2020.08.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 22/2020, 2020.05.27</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2020, 2020.03.31</p>
<p>(71) Solicitant: Inflazome Limited, IE</p> <p>(72) Inventatori: MILLER David, GB; MACLEOD Angus, GB; DEL RIO GANCEDO Susana, GB; STRATFORD Samuel Alexander, GB</p> <p>(73) Titular: Inflazome Limited, IE</p> <p>(74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae</p>	

(54) Sare de sodiu a N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidei

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la o sare de sodiu a N-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-sulfonamidei și la hidrați, solvați și forme polimorfe ale acesteia. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice cuprinzând acest compus și la

2
utilizarea acestui compus în tratamentul și prevenirea tulburărilor medicale și bolilor, mai ales prin inhibarea NLRP3.

Revendicări: 17

Figuri: 4

MD/EP 3606909 T2 2020.08.31

(54) A sodium salt of n-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4 -yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1h-pyrazole-3-sulfonamide

(57) Abstract:

1
The present invention relates to a sodium salt of N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide and to hydrates, solvates and polymorphic forms thereof. The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising this

2
compound and the use of this compound in the treatment and prevention of medical disorders and diseases, most especially by NLRP3 inhibition.

Claims: 17

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Domeniul tehnic al invenției**

5 Prezenta invenție se referă la o sare de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei și la hidrați, solvați și forme polimorfe ale acesteia. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice cuprinzând acest compus și la utilizarea acestui compus în tratamentul și prevenirea tulburărilor medicale și bolilor, mai ales prin inhibarea NLRP3.

10 Stadiul tehnicii în domeniul care formează obiectul invenției

Familia de receptori asemănători NOD (NLR), inflamazomul proteina 3 care conține domeniul pirină (NLRP3) este o componentă a procesului inflamator, iar activitatea sa aberantă este patogenă în afecțiuni moștenite, cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS) și bolile complexe, cum ar fi scleroza multiplă, diabetul de tip 2, boala Alzheimer și ateroscleroza.

15 NLRP3 este o moleculă de semnalizare intracelulară care detectează mulți factori derivați din agenți patogeni, din mediu și derivați din gazdă. La activare, NLRP3 se leagă la proteina punctiformă asociată cu apoptoza cu un domeniu de activare și recrutare a caspazei (ASC). ASC polimerizează apoi pentru a forma un agregat mare cunoscut ca pată ASC. ASC polimerizată în schimb interacționează cu cistein proteaza caspază-1 pentru a forma un complex denumit inflamazom. Aceasta are ca rezultat activarea caspazei-1, care scindează formele precursorale ale citokinelor proinflamatoare IL-1 β și IL-18 (denumite pro-IL-1 β și respectiv pro-IL-18) pentru a activa astfel aceste citokine. Caspaza-1 mediază, de asemenea, un tip de moarte a celulelor inflamatoare cunoscut ca piroptoză. Pata ASC poate să recruteze, de asemenea, și să activeze caspaza-8, care poate să prelucreze pro-IL-1 β și pro-IL-18 și să declanșeze moartea celulară apoptotică.

20 Caspaza-1 scindează pro-IL-1 β și pro-IL-18 la formele lor active, care sunt secretate din celulă. Caspaza-1 activă scindează, de asemenea, gasdermina-D pentru a declanșa piroptoză. Prin controlul său al căii morții celulare piroptotice, caspaza-1 mediază, de asemenea, eliberarea moleculelor de alarmină, cum ar fi IL-33 și proteina cu mobilitate crescută 1 casetă grup (HMGB1). Caspaza-1 scindează, de asemenea, IL-1R2 intracelulară având ca rezultat degradarea sa și permițând eliberarea IL-1 α . În celulele umane, caspaza-1 poate să controleze, de asemenea, prelucrarea și secretarea IL-37. Un număr de alte substraturi de caspază-1, cum ar fi componentele citoscheletului și calea glicolizei pot să contribuie la inflamația dependentă de caspaza-1.

35 Petele ASC dependente de NLRP3 sunt eliberate în mediul extracelular unde acestea pot să activeze caspaza-1, să inducă prelucrarea substraturilor caspazei-1 și să propage inflamația.

Citokinele active derivate din activarea inflamazomului NLRP3 sunt factori importanți ai inflamației și interacționează cu alte căi ale citokinei pentru a modela răspunsul imun la infecție și leziune. De exemplu, semnalizarea IL-1 β induce secreția citokinelor pro-inflamatoare IL-6 și TNF. IL-1 β și IL-18 acționează sinergic cu IL-23 pentru a induce producția de IL-17 de către celulele de memorie CD4 Th17 și de către celulele $\gamma\delta$ T în absența implicării receptorilor celulelor T. IL-18 și IL-12 acționează, de asemenea, sinergic pentru a induce producția de IFN- γ din celulele T de memorie și celulele NK care conduc un răspuns Thi.

45 Bolile CAPS moștenite, sindromul Muckle-Wells (MWS), sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS) și boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), sunt cauzate de mutații cu câștig de funcție în NLRP3, definind astfel NLRP3 ca o componentă critică a procesului inflamator. NLRP3 a fost, de asemenea, implicat în patogeniza unui număr de boli complexe, incluzând în special tulburările metabolice, cum ar fi diabetul de tip 2, ateroscleroza, obezitatea și guta.

50 Un rol pentru NLRP3 în bolile sistemului nervos central este în curs de dezvoltare, și bolile pulmonare s-a dovedit, de asemenea, că sunt influențate de NLRP3. În plus, NLRP3 are un rol în dezvoltarea bolii hepatice, bolii renale și îmbătrânirii. Multe dintre aceste asocieri au fost definite utilizând șoareci *Nlrp3*^{-/-}, însă au fost de asemenea perspective asupra activării specifice a NLRP3 în aceste boli. În diabetul zaharat de tip 2 (T2D), depunerea polipeptidei amiloide insulare în pancreas activează semnalizarea NLRP3 și IL-1 β , având ca rezultat moartea celulară și inflamația.

S-a dovedit că mai multe molecule mici inhibă inflamazomul NLRP3. Gliburida inhibă producția de IL-1 β la concentrații micromolare ca răspuns la activarea NLRP3 însă nu a NLRC4 sau NLRP1. Alți inhibitori NLRP3 slabi caracterizați anterior includ partenolida, 3,4-metilendioxi-

β -nitrostirenul și dimetilsulfoxidul (DMSO), deși acești agenți au potență limitată și sunt nespecifici.

Tratamentele curente pentru bolile legate de NLRP3 includ agenți biologici care țintesc IL-1. Aceștia sunt antagonistul receptorului IL-1 recombinant anakinra, anticorpii de neutralizare a IL-1 β canakinumab și receptorul momeală pentru IL-1 solubil rilonacept. Aceste abordări s-au dovedit de succes în tratamentul CAPS, și acești agenți biologici au fost utilizați în studii clinice pentru alte boli asociate cu IL-1 β .

Unii compuși conținând diarilsulfoniluree au fost identificați ca medicamente inhibitoare ale eliberării citokinei (CRID) (Perregaux și colab.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). CRID sunt o clasă de compuși conținând diarilsulfoniluree care inhibă prelucrarea post-translațională a IL-1 β . Prelucrarea post-translațională a IL-1 β este însoțită de activarea caspazei-1 și moartea celulară. CRID împiedică monocitele activate astfel încât caspaza-1 rămâne inactivă și este conservată latența membranei plasmatică.

Anumiți compuși conținând sulfoniluree sunt, de asemenea, dezvoltate ca inhibitori ai NLRP3 (vezi, de exemplu, Baldwin și colab., J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016; și WO 2016/131098 A1, WO 2017/129897 A1, WO 2017/140778 A1, WO 2017/184604 A1, WO 2017/184623 A1, WO 2017/184624 A1 și WO 2018/015445 A1). WO 2016/131098 A1 dezvoltă *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamida.

Există necesitatea de a furniza compuși cu proprietăți farmacologice și/sau fiziologice și/sau fizico-chimice îmbunătățite și/sau cei care furnizează o alternativă utilă la compușii cunoscuți.

Rezumatul invenției

Un prim aspect al prezentei invenții furnizează o sare de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, sau un hidrat sau solvat al acesteia.

Un al doilea aspect al prezentei invenții furnizează o formă polimorfă a sării de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, sau a unui hidrat sau solvat al acesteia.

În anumite variante de realizare, forma polimorfă a celui de-al doilea aspect este o formă polimorfă a monohidratului sării monosodice a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei. Exemplele de astfel de forme polimorfe includ forma polimorfă denumită aici Forma 1.

În anumite variante de realizare, forma polimorfă a celui de-al doilea aspect este o formă polimorfă a sării monosodice anhidre a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei. Exemplele de astfel de forme polimorfe includ forma polimorfă denumită aici Forma 2.

Un al treilea aspect al prezentei invenții furnizează un procedeu pentru prepararea sării de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei și o sursă de ioni de sodiu în prezența unuia sau mai multor solvenți polari pentru a forma un amestec; și

(b) obținerea unei sări de sodiu solide a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei din amestec.

Un al patrulea aspect al prezentei invenții furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând o sare, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției sau o formă polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, și un excipient acceptabil farmaceutic.

Alte aspecte ale prezentei invenții furnizează utilizări medicale și metode de tratament sau prevenire a unei boli, tulburări sau afecțiuni, mai ales prin inhibarea NLRP3.

Descrierea pe scurt a desenelor

Figura 1 prezintă analiza XRPD a sării din Exemplul 2.

Figura 2 prezintă analiza TGA și DSC a sării din Exemplul 2.

Figura 3 prezintă analiza XRPD a sării din Exemplul 3.

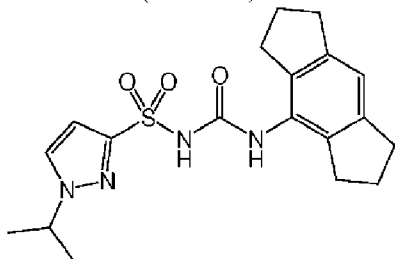
Figura 4 prezintă analiza TGA și DSC a sării din Exemplul 3.

Descrierea detaliată a invenției

Diferențele dintre formele de sare ale unui compus activ farmaceutic pot să aibă efecte profunde asupra proprietăților formei solide a compusului. De exemplu, diferențele pot să apară în ceea ce privește cristalinitatea, solubilitatea, rata de dizolvare intrinsecă, stabilitatea la depozitare, și stabilitatea în medii apoase ale formei solide a unei substanțe în comparație cu compusul nesalifiat și alte forme de sare ale aceluiași compus. Sărurile prezentei invenții furnizează forme ale *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, și

în special săruri de sodiu, care prezintă anumite avantaje față de alte săruri și față de acidul liber însuși.

Un prim aspect al prezentei invenții furnizează o sare de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, sau un hidrat sau solvat al acesteia. *N*-((1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamida (denumită, de asemenea, acidul liber) are formula:



Sărurile primului aspect al prezentei invenții cuprind sărurile având orice raport între baza conjugată a acidului liber și ionul de sodiu, de exemplu, săruri monosodice, săruri disodice și săruri hemisodice. Într-o variantă de realizare, sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este o sare monosodică.

Sărurile primului aspect al prezentei invenții pot fi anhidre sau sub forma unui hidrat (de exemplu, un hemihidrat, monohidrat, dihidrat sau trihidrat) sau alt solvat. Astfel de solvați pot fi formați cu solvenți organici comuni, incluzând, însă fără să se limiteze la, solvenți alcoolici, de exemplu, metanol, etanol sau izopropanol. Într-o variantă de realizare, sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este un monohidrat sau anhidru. Într-o variantă de realizare, sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este un monohidrat.

Sărurile, hidrații și solvații primului aspect al invenției pot fi în orice formă cristalină sau amorfă sau pot să existe ca orice amestec de forme cristaline și amorfe. În variante de realizare în care o sare, hidrat și/sau solvat al primului aspect al invenției există ca un amestec de forme cristaline și amorfe, sarea, hidratul și/sau solvatul pot să aibă un grad de cristalinitate. Așa cum se utilizează aici, gradul de cristalinitate este procentul în greutate de sare, hidrat și/sau solvat al primului aspect al invenției care este în una sau mai multe forme cristaline, exprimat ca un procent din greutatea totală a sării, hidratului și/sau solvatului.

Sărurile, hidrații și solvații primului aspect al invenției prezintă, de preferință, un grad de cristalinitate de 50% sau mai mare (de exemplu, 60% sau mai mare, 70% sau mai mare, 80% sau mai mare, 90% sau mai mare, 95% sau mai mare, or 99% sau mai mare). Mai preferat, sărurile, hidrații și solvații primului aspect al invenției sunt cristalini. Așa cum se utilizează aici, o sare, hidrat și/sau solvat al primului aspect al invenției este denumit, de obicei, cristalin, dacă prezintă un grad de cristalinitate de 90% sau mai mare (de exemplu, 95% sau mai mare, sau 99% sau mai mare).

Într-o variantă de realizare, sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este cristalină. Într-o variantă de realizare, sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este o sare monosodică cristalină monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei.

O sare cristalină, hidrat și/sau solvat al primului aspect al invenției poate să existe în una sau mai multe forme polimorfe. Polimorfismul se referă la capacitatea unei substanțe solide de a exista în una sau mai multe structuri cristaline distincte (adică, cu una sau mai multe configurații distincte ale moleculelor una față de cealaltă în rețeaua cristalină). Diferite forme polimorfe ale unei substanțe pot să aibă diferite proprietăți fizice, cum ar fi solubilitatea, rata de dizolvare intrinsecă și comportamentul calorimetric (de exemplu, punct de topire). Diferite forme polimorfe pot să prezinte, de asemenea, diferențe de stabilitate (de exemplu, diferențe de stabilitate în ceea ce privește conversia în alte forme cristaline sau amorfe). Proprietățile fizice ale unui ingredient activ farmaceutic pot să afecteze performanța siguranței și eficacitatea produsului medicamentos. De aceea, este avantajos să se identifice forme polimorfe ale unei substanțe medicamentoase care să aibă proprietăți acceptabile farmaceutic.

În consecință, un al doilea aspect al prezentei invenții furnizează o formă polimorfă a sării de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, sau un hidrat sau solvat al acesteia.

Sărurile, hidrații și solvații primului aspect al invenției și formele polimorfe ale celui de-al doilea aspect al invenției pot să conțină orice izotop stabil incluzând, însă fără să se limiteze

la, ^{12}C , ^{13}C , ^1H , ^2H (D), ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{19}F și ^{127}I , și orice izotop radioactiv incluzând, însă fără să se limiteze la, ^{11}C , ^{14}C , ^3H (T), ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I și ^{131}I .

In anumite variante de realizare, forma polimorfă a celui de-al doilea aspect este o formă polimorfă a monohidratului sării monosodice a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei. Exemplele de astfel de forme polimorfe includ forma polimorfă denumită aici Forma 1.

Forma 1 polimorfă poate fi caracterizată prin tehnici incluzând difracția în pulbere cu raze X (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (DSC) și/sau analiza termogravimetrică (TGA).

Așa cum se utilizează aici, datele XRPD sunt în mod tipic cele care pot fi obținute utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$ la 20°C . Așa cum se utilizează aici, termenul "aproxiat de" sau "aproximativ" atunci când se utilizează în legătură cu poziția unui vârf XRPD se referă în mod tipic la poziția stabilită $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Forma 1 polimorfă prezintă în mod tipic un spectru XRPD cuprinzând vârfuri la aproximativ: $4,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, și $20,6^\circ 2\theta$. Mai tipic, Forma 1 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând varfuri la aproximativ: $4,3^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, și $20,6^\circ 2\theta$. Și mai tipic, Forma 1 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând vârfuri la aproximativ: $4,3^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, și $20,6^\circ 2\theta$. Încă și mai tipic, Forma 1 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând varfuri la aproximativ: $4,3^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $9,0^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, $18,0^\circ 2\theta$, și $20,6^\circ 2\theta$.

Forma 1 polimorfă prezintă în mod tipic un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: $4,3^\circ 2\theta$, $6,2^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $9,0^\circ 2\theta$, $12,1^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, $18,0^\circ 2\theta$, $18,1^\circ 2\theta$, $20,6^\circ 2\theta$, $21,6^\circ 2\theta$, și $24,5^\circ 2\theta$. Mai tipic, Forma 1 polimorfă prezintă un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: $4,3^\circ 2\theta$, $6,2^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $9,0^\circ 2\theta$, $12,1^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, $18,0^\circ 2\theta$, $20,6^\circ 2\theta$, și $21,6^\circ 2\theta$. Și mai tipic, Forma 1 polimorfă prezintă un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: $4,3^\circ 2\theta$, $6,2^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $9,0^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, $18,0^\circ 2\theta$, și $20,6^\circ 2\theta$.

Forma 1 polimorfă poate să prezinte un spectru XRPD aproximativ în conformitate cu Tabelul 1 de mai jos:

Tabelul 1

Forma 1	
Unghi/ $^\circ 2\theta$	Intensitate %
4,3	100,0
6,2	25,4
6,7	38,7
7,3	42,0
8,0	16,0
8,7	51,1
9,0	29,8
9,4	13,2
10,0	9,2
10,3	15,3
10,6	6,5
10,9	15,4
12,1	22,5
12,3	18,8
12,7	8,6
13,0	10,6

Forma 1	
Unghi/° 20	Intensitate %
13,4	6,3
14,0	8,3
14,9	16,9
15,2	16,3
15,8	36,5
16,5	41,8
17,1	11,8
17,6	12,1
18,0	26,4
18,1	21,8
18,7	19,9
19,2	19,1
19,7	16,0
19,9	20,8
20,6	42,2
21,1	13,8
21,6	23,4
22,0	11,7
22,3	12,8
22,8	8,9
23,2	10,4
23,6	16,3
24,0	21,3
24,5	21,6
25,1	10,3
25,4	12,7
26,0	12,7
26,9	10,4
27,3	9,8

Forma 1 polimorfă are în mod tipic un profil TGA cuprinzând pierdere în greutate de aproximativ 4,6% până la aproximativ 5,0% (de exemplu, pierdere în greutate de aproximativ 4,7% până la aproximativ 4,9%, sau pierdere în greutate de aproximativ 4,8%) între 20°C și 100°C.

- 5 Forma 1 polimorfă are în mod tipic un profil DSC cuprinzând o primă endotermă și o a doua endotermă. Prima endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic un debut la o temperatură într-un interval de la aproximativ 41°C până la aproximativ 45°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 42°C până la aproximativ 44°C, sau la o temperatură de aproximativ 43°C). Prima endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic un vârf la o temperatură într-un interval de la aproximativ 72°C până la aproximativ 76°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 73°C până la aproximativ 75°C, sau la o temperatură de aproximativ 74°C). Prima endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic o modificare a entalpiei de aproximativ 69 J/g până la aproximativ 73 J/g (de exemplu, aproximativ 70 J/g până la aproximativ 72 J/g, sau aproximativ 71 J/g). A doua endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic un debut la o temperatură într-un interval de la aproximativ 177°C până la aproximativ 181°C
- 10 (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 178°C până la aproximativ 180°C,
- 15

sau la o temperatură de aproximativ 179°C). A doua endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic un vârf la o temperatură într-un interval de la aproximativ 188°C până la aproximativ 192°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 189°C până la aproximativ 191°C, sau la o temperatură de aproximativ 190°C). A doua endotermă a Formei 1 polimorfe are în mod tipic o modificare a entalpiei de aproximativ 13 J/g până la aproximativ 17 J/g (de exemplu, aproximativ 14 J/g până la aproximativ 16 J/g, sau aproximativ 15 J/g).

Forma 1 polimorfă poate fi obținută printr-un procedeu cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei și o sursă de ioni de sodiu în prezența apei și opțional un solvent organic aprotic polar pentru a forma o soluție; sau dizolvarea sării monosodice a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei într-un amestec de solvenți cuprinzând apă și opțional un solvent organic aprotic polar pentru a forma o soluție; și

(b) obținerea din soluție a unei sări monosodice cristaline monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei ca Forma 1 polimorfă.

Intr-o variantă de realizare preferată, amestecul de solvenți utilizat în etapa (a) cuprinde apă și un solvent organic aprotic polar. Într-o variantă de realizare preferată, solventul organic aprotic polar este acetona. Raportul volumetric dintre apă și solventul organic aprotic polar este în mod tipic de la 1:35 până la 1:1 (de exemplu, de la 1:20 până la 1:1, sau de la 1:15 până la 1:4, sau de la 1:13 până la 1:6, sau de la 1:11 până la 1:8, sau aproximativ 1:9). Într-o variantă de realizare preferată, acidul liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei se tratează cu un amestec de solvenți format din apă și un solvent organic aprotic polar, urmată de adăugarea unei surse de ioni de sodiu pentru a forma o soluție.

Intr-o variantă de realizare preferată, în etapa (b), sarea monosodică cristalină monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei, Forma 1 polimorfă, poate fi obținută din soluție prin adăugarea unui antisolvent adecvat, sau printr-o combinație de adăugare a unui antisolvent adecvat și adăugare a cristalelor de însămânțare. Antisolvenții preferați sunt dietileterul, diizopropileterul și terț-butil-metil-eterul. Este preferat în mod special terț-butil-metil-eterul.

Alte procedee preferate pentru obținerea Formei 1 polimorfe includ pe cele în care solventul organic aprotic polar, sursa de ioni de sodiu, mijloacele de obținere a sării de sodiu solide și alte caracteristici ale procedurii sunt așa cum sunt descrise aici în ceea ce privește procedeele celui de-al treilea aspect al prezentei invenții.

În anumite variante de realizare, forma polimorfă a celui de-al doilea aspect este o formă polimorfă a sării monosodice anhidre a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei. Exemplele de astfel de forme polimorfe includ forma polimorfă denumită aici Forma 2.

Forma 2 polimorfă are în mod tipic un spectru XRPD cuprinzând vârfuri la aproximativ: 5,1°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ. Mai tipic, Forma 2 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând varfuri la aproximativ: 5,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ. Și mai tipic, Forma 2 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând vârfuri la aproximativ: 5,1°2θ, 17,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 20,1°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ. Încă și mai tipic, Forma 2 polimorfă prezintă un spectru XRPD cuprinzând varfuri la aproximativ: 5,1°2θ, 8,9°2θ, 17,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 20,1°2θ, 20,6°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ.

Forma 2 polimorfă are în mod tipic un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: 5,1°2θ, 6,6°2θ, 7,7°2θ, 8,9°2θ, 9,3°2θ, 10,3°2θ, 16,2°2θ, 17,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 20,1°2θ, 20,6°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ. Mai tipic, Forma 2 polimorfă prezintă un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: 5,1°2θ, 6,6°2θ, 8,9°2θ, 10,3°2θ, 16,2°2θ, 17,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 20,1°2θ, 20,6°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ. Și mai tipic, Forma 2 polimorfă prezintă un spectru XRPD în care primele 10 cele mai intense varfuri includ 5 sau mai multe (de exemplu, 6 sau mai multe, 7 sau mai multe, 8 sau mai multe, 9 sau mai multe, sau 10) varfuri care au o valoare 2θ aproximativă selectată dintre: 5,1°2θ, 8,9°2θ, 16,2°2θ, 17,1°2θ, 17,9°2θ, 18,7°2θ, 20,1°2θ, 20,6°2θ, 21,7°2θ, și 22,7°2θ.

Forma 2 polimorfă poate să aibă un spectru XRPD aproximativ așa cum este stabilit în Tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 2

Forma 2	
Unghi/° 2θ	Intensitate %

Forma 2	
Unghi/° 2θ	Intensitate %
5,1	100,0
6,6	15,3
7,7	15,0
8,9	19,1
9,3	15,0
10,3	15,1
11,0	10,3
11,9	10,5
13,2	10,1
13,9	11,5
14,7	11,4
16,2	15,7
17,1	20,6
17,9	22,5
18,7	21,8
20,1	21,1
20,6	20,4
21,7	22,6
22,7	23,3

Forma 2 polimorfă are în mod tipic un profil TGA cuprinzând pierdere în greutate de aproximativ 8,5% până la aproximativ 8,9% (de exemplu, pierdere în greutate de aproximativ 8,6% până la aproximativ 8,8%, sau pierdere în greutate de aproximativ 8,7%) între 20°C și 160°C.

- 5 Forma 2 polimorfă are în mod tipic un profil DSC cuprinzând o primă endotermă, o a doua endotermă și o a treia endotermă. Prima endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic un debut la o temperatură într-un interval de la aproximativ 61°C până la aproximativ 65°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 62°C până la aproximativ 64°C, sau la o temperatură de aproximativ 63°C). Prima endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic un vârf
- 10 la o temperatură într-un interval de la aproximativ 73°C până la aproximativ 77°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 74°C până la aproximativ 76°C, sau la o temperatură de aproximativ 75°C). Prima endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic o modificare a entalpiei de aproximativ 1 J/g până la aproximativ 5 J/g (de exemplu, aproximativ 2 J/g până la aproximativ 4 J/g, sau aproximativ 3 J/g). A doua endotermă a Formei 2 polimorfă are
- 15 în mod tipic un debut la o temperatură într-un interval de la aproximativ 93°C până la aproximativ 97°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 94°C până la aproximativ 96°C, sau la o temperatură de aproximativ 95°C). A doua endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic un vârf la o temperatură într-un interval de la aproximativ 99°C până la aproximativ 103°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 100°C până la aproximativ 102°C, sau la o temperatură de aproximativ 101°C). A doua endotermă a Formei 2 polimorfă are
- 20 în mod tipic o modificare a entalpiei de aproximativ 0,5 J/g până la aproximativ 4 J/g (de exemplu, aproximativ 1 J/g până la aproximativ 3 J/g, sau aproximativ 2 J/g). A treia endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic un debut la o temperatură într-un interval de la aproximativ 180°C până la aproximativ 184°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 181°C până la aproximativ 183°C, sau la o temperatură de aproximativ 182°C). A treia endotermă a Formei 2
- 25 polimorfă are în mod tipic un vârf la o temperatură într-un interval de la aproximativ 196°C până la aproximativ 200°C (de exemplu, o temperatură într-un interval de la aproximativ 197°C până la aproximativ 199°C, sau la o temperatură de aproximativ 198°C). A treia endotermă a Formei 2 polimorfă are în mod tipic o modificare a entalpiei de aproximativ 25 J/g până la aproximativ 29
- 30 J/g (de exemplu, aproximativ 26 J/g până la aproximativ 28 J/g, sau aproximativ 27 J/g).

Forma 2 polimorfă poate fi obținută printr-un procedeu cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei cu o sursă de ioni de sodiu în prezența apei și a unui solvent organic protic polar pentru a forma o soluție; sau dizolvarea sării monosodice a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei într-un amestec de solvenți cuprinzând apă și un solvent organic protic polar pentru a forma o soluție; și

5 (b) obținerea unei sări monosodice cristaline anhidre a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei ca Forma 2 polimorfă din soluție.

10 Într-o variantă de realizare preferată, în etapa (a), sarea monosodică a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este dizolvată într-un amestec de solvenți cuprinzând apă și un solvent organic protic polar pentru a forma o soluție.

Într-o variantă de realizare preferată, solventul organic protic polar utilizat în etapa (a) este alcoolul izopropilic. Raportul volumetric dintre apă și solventul organic protic polar este în mod tipic de la 1:35 până la 1:1 (de exemplu, de la 1:20 până la 1:1, sau de la 1:15 până la 1:4, sau de la 1:13 până la 1:6, sau de la 1:11 până la 1:8, sau aproximativ 1:10).

15 Alte procedee preferate pentru obținerea Formei 2 polimorfe includ pe cele în care solventul organic protic polar, sursa de ioni de sodiu, mijloacele de obținere a sării de sodiu solide și alte caracteristici ale procedurii sunt așa cum sunt descrise aici în ceea ce privește procedeul celui de-al treilea aspect al prezentei invenții.

20 Un al treilea aspect al prezentei invenții furnizează un procedeu pentru prepararea unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției sau a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, procedeul cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei cu o sursă de ioni de sodiu în prezența unuia sau mai multor solvenți pentru a forma un amestec; și

25 (b) obținerea unei sări de sodiu solide a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei din amestec.

În anumite variante de realizare, unul sau mai mulți solvenți polari utilizați în etapa (a) sunt un amestec de solvenți polari, de exemplu, un amestec de apă și un solvent organic polar. În astfel de variante de realizare, raportul volumetric dintre apă și solventul organic polar este în mod tipic de la 1:35 până la 1:1 (de exemplu, de la 1:20 până la 1:1, sau de la 1:15 până la 1:4, sau de la 1:13 până la 1:6, sau de la 1:11 până la 1:8, sau aproximativ 1:10, sau aproximativ 1:9).

30 Amestecul de solvenți polari poate fi, de exemplu, un amestec de apă și un solvent organic protic polar, sau un amestec de apă și un solvent organic aprotic polar. Solvenții organici protici polari adecvați includ acizi, cum ar fi acidul formic și acidul acetic, și alcoolii, cum ar fi metanolul, etanolul, alcoolul izopropilic și *n*-butanolul. Un solvent organic protic polar preferat este alcoolul izopropilic. Solvenții organici aprotici polari adecvați includ *N*-metilpirolidona, tetrahidrofuranul, 2-metiltetrahidrofuranul, acetatul de etil, acetatul de metil, acetona, dimetilformamida, acetonitrilul, dimetilsulfoxidul și carbonatul de propilenă. Un solvent organic aprotic polar preferat este acetona.

40 În unele variante de realizare, amestecul de solvenți polari poate fi un amestec de apă și alcool izopropilic. În unele variante de realizare, amestecul de solvenți polari poate fi un amestec de apă și acetonă.

Sursa de ioni de sodiu este în mod tipic o sarea de sodiu. În unele variante de realizare, sarea de sodiu este o sare de sodiu solidă. În alte variante de realizare, sarea de sodiu este o soluție de compus conținând ioni de sodiu. Sărurile de sodiu solide adecvate includ NaCl, NaOH, Na₂CO₃ și NaHCO₃. Soluțiile adecvate de compuși conținând ioni de sodiu includ soluțiile de metoxid de sodiu (NaOMe), etoxid de sodiu (NaOEt) și terț-butoxid de sodiu (NaO^tBu) toți în etanol, tetrahidrofuran, sau acetonă sau un amestec orice amestec al acestor solvenți cu apă. Alte soluții adecvate de compuși conținând ioni de sodiu includ NaCl, NaOH, Na₂CO₃ și NaHCO₃ în apă. O sursă preferată de ioni de sodiu este etoxidul de sodiu (NaOEt) în etanol sau NaOH în apă. O sursă și mai preferată de ioni de sodiu este etoxidul de sodiu (NaOEt) în etanol.

50 În unele variante de realizare, în etapa (a), amestecul de reacție format este o soluție. În unele variante de realizare, în etapa (a), acidul liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei se tratează cu un solvent polar sau cu un amestec de solvenți polari, urmat de adăugarea unei surse de ioni de sodiu pentru a forma o soluție.

În unele variante de realizare, etapa (a) este efectuată la o temperatură în intervalul de 5°C până la 100°C, sau în intervalul de 10°C până la 60°C, sau în intervalul de 15°C până la 30°C.

60 În unele variante de realizare, în etapa (b), sarea de sodiu solidă a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei poate fi obținută din amestecul de reacție prin evaporarea solventului sau a amestecului de solvenți. În unele variante de realizare, sarea de sodiu solidă a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-

IH-pirazol-3-sulfonamidei poate fi obținută din amestecul de reacție prin adăugarea unui antisolvent adecvat. În astfel de variante de realizare, raportul volumetric dintre solvent sau amestecul de solvenți și antisolvent este în mod tipic de la 1:1 până la 1:10 (de exemplu, de la 1:1,5 până la 1:8, sau de la 1:2 până la 1:6, sau aproximativ 1:3, sau aproximativ 1:5). În unele variante de realizare, sarea de sodiu solidă a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei poate fi obținută din amestecul de reacție prin adăugarea cristalelor de însămânțare. În unele variante de realizare, sarea de sodiu solidă a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei poate fi obținută din amestecul de reacție printr-o combinație de adăugare a unui antisolvent adecvat și adăugare a cristalelor de însămânțare.

Antisolvenții adecvați includ solvenții nepolari, cum ar fi hexanul, heptanul, ciclohexanul, toluenul, benzenul, 1,4-dioxanul, cloroformul, diclorometanul, dietileterul, diizopropileterul și terț-butil-metil-eterul. Sunt preferați dietileterul, diizopropileterul și terț-butil-metil-eterul. Este preferat în mod special terț-butil-metil-eterul.

În unele variante de realizare, etapa (b) este efectuată la o temperatură în intervalul de 5°C până la 100°C, sau în intervalul de 10°C până la 60°C, sau în intervalul de 15°C până la 30°C.

Un al patrulea aspect al prezentei invenții furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând o sare, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției sau o formă polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, și un excipient acceptabil farmaceutic.

Procedeele convenționale de selecție și preparare a formulărilor farmaceutice adecvate sunt descrise, de exemplu, în "Aulton's Pharmaceutics - The Design și Manufacture of Medicines", M. E. Aulton și K. M. G. Taylor, Churchill Livingstone Elsevier, Ed. a 4-a, 2013.

Excipienții acceptabili farmaceutic incluzând adjuvanți, diluanți sau purtători care se pot utiliza în compozițiile farmaceutice ale invenției sunt cele utilizate în mod convențional în domeniul formulării farmaceutice, și includ, însă nu se limitează la, zaharide, alcoolii zaharici, amidonuri, schimbători de ioni, alumina, stearat de aluminiu, lecitină, proteine serice, cum ar fi albumina din ser uman, substanțe tampon, cum ar fi fosfații, glicerina, acidul sorbic, sorbatul de potasiu, amestecurile de gliceride parțiale de acizi grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi sulfatul de protamină, fosfatul acid de disodiu, fosfatul acid de potasiu, clorura de sodiu, sărurile de zinc, silicea coloidală, trisilicatul de magneziu, polivinilpirolidona, substanțele pe bază de celuloză, polietilenglicolul, carboximetilceluloza de sodiu, poliacrilații, cerurile, polimerii bloc polietilen-poliioxipropilenici și lanolina.

Intr-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției cuprinde suplimentar unul sau mai mulți agenți activi suplimentari.

Intr-o altă variantă de realizare, compoziția farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției poate fi furnizat ca parte a unui ansamblu de componente, în care ansamblul de părți cuprinde compoziția farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției și una sau mai multe compoziții farmaceutice suplimentare, în care una sau mai multe compoziții farmaceutice suplimentare cuprind fiecare un excipient acceptabil farmaceutic și unul sau mai mulți agenți activi suplimentari.

Un al cincilea aspect al invenției furnizează o sare, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, o formă polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, sau o compoziție farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției, pentru utilizare în medicină, și/sau pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni. În mod tipic, utilizarea cuprinde administrarea sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a compoziției farmaceutice unui subiect. Intr-o variantă de realizare, utilizarea cuprinde co-administrarea unuia sau mai multor agenți activi suplimentari.

Termenul "tratament", așa cum se utilizează aici, se referă în egală măsură la terapia curativă, și ameliorarea sau terapia paliativă. Termenul include obținerea rezultatelor benefice sau fiziologice dorite, care pot fi stabilite clinic sau nu. Rezultatele clinice benefice sau dorite includ, însă nu se limitează la, ameliorarea simptomelor, prevenirea simptomelor, diminuarea întinderii bolii, stabilizarea (adică, neînrautățirea) unei afecțiuni, întârzierea sau încetinirea progresiei/agravării unei afecțiuni/simptome, ameliorarea sau ușurarea afecțiunii/simptomelor, și remisia (fie că este parțială sau totală), fie că este detectabilă sau nedetectabilă. Termenul "ușurare", și variațiile acestuia, așa cum se utilizează aici, înseamnă faptul că întinderea și/sau manifestările nedorite ale unei afecțiuni fiziologice sau simptom sunt diminuate și/sau progresia în timp este încetinită sau prelungită, în comparație cu non-administrarea unei sări, hidrat, solvat, formă polimorfă sau compoziție farmaceutică a prezentei invenții. Termenul "prevenire", așa cum se utilizează aici, în legătură cu o boală, tulburare sau afecțiune, se referă la terapia profilactică sau preventivă, precum și terapia de reducere a riscului dezvoltării bolii, tulburării sau afecțiunii. Termenul "prevenire" include atât evitarea apariției bolii, tulburării sau afecțiunii, cât și întârzierea

debutului bolii, tulburării sau afecțiunii. Orice evitare a apariției, întârziere a debutului, sau
reducere a riscului, semnificativă statistic ($p \leq 0,05$) măsurată printr-un control clinic controlat
poate fi considerată o prevenire a bolii, tulburării sau afecțiunii. Subiecții susceptibili la prevenire
includ pe cei cu risc crescut de boală, tulburare sau afecțiune identificați cu markeri genetici sau
5 biochimici. În mod tipic, markerii genetici sau biochimici sunt adecvați bolii, tulburării sau
afecțiunii considerate și pot să includă, de exemplu, biomarkerii inflamatori, cum ar fi proteina C-
reactivă (CRP) și proteina 1 chemoattractantă monocitară (MCP-1) în cazul inflamației;
colesterolul total, trigliceridele, rezistența la insulină și peptida-C în cazul NAFLD și NASH; și
10 mai general IL1 β și IL18 în cazul unei boli, tulburări sau afecțiuni care răspunde la inhibarea
NLRP3.

Un al șaselea aspect al invenției furnizează utilizarea unei sări, hidrat sau solvat al
primului aspect al invenției sau a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, la
fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni. În
mod tipic, tratamentul sau prevenirea cuprinde administrarea sării, hidratului, solvatului, formei
15 polimorfe sau a medicamentului unui subiect. Într-o variantă de realizare, tratamentul sau
prevenirea cuprinde co-administrarea unuia sau mai multor agenți activi suplimentari.

Un al șaptelea aspect al invenției furnizează o metodă de tratament sau prevenire a unei
boli, tulburări sau afecțiuni, metoda cuprinzând etapa de administrare a unei cantități eficiente a
unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, a unei forme polimorfe a celui de-al
20 doilea aspect al invenției, sau a unei compoziții farmaceutice a celui de-al patrulea aspect, pentru a
trata sau preveni astfel boala, tulburarea sau afecțiunea. Într-o variantă de realizare, metoda
cuprinde suplimentar etapa de co-administrare a unei cantități eficiente a unuia sau mai multor
agenți activi suplimentari. În mod tipic, administrarea este la un subiect care are nevoie de aceasta.

Un al optulea aspect al invenției furnizează o sare, hidrat sau solvat al primului aspect al
25 invenției, o formă polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, sau o compoziție farmaceutică
a celui de-al patrulea aspect al invenției, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli,
tulburări sau afecțiuni la un individ, în care individul are o mutație non-silențioasă a liniei
germinative sau somatice în NLRP3. Mutația poate fi, de exemplu, un câștig de funcție sau altă
mutație având ca rezultat activitate NLRP3 crescută. În mod tipic, utilizarea cuprinde
30 administrarea sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a compoziției farmaceutice
individului. Într-o variantă de realizare, utilizarea cuprinde co-administrarea unuia sau mai multor
agenți activi suplimentari. Utilizarea poate să cuprindă, de asemenea, diagnosticarea unui individ
având o mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în NLRP3, în care sarea,
hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică se administrează unui individ pe
35 baza unui diagnostic pozitiv pentru mutație. În mod tipic, identificarea mutației în NLRP3 la
individ poate fi prin orice mijloc adecvat genetic sau biochimic.

Un al nouălea aspect al invenției furnizează utilizarea unei sări, hidrat sau solvat al
primului aspect al invenției sau a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, la
40 fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni la
un individ, în care individul are o mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în
NLRP3. Mutația poate fi, de exemplu, un câștig de funcție sau altă mutație având ca rezultat
activitate NLRP3 crescută. În mod tipic, tratamentul sau prevenirea cuprinde administrarea sării,
hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a medicamentului individului. Într-o variantă de
45 realizare, tratamentul sau prevenirea cuprinde co-administrarea unuia sau mai multor agenți activi
suplimentari. Tratamentul sau prevenirea poate să cuprindă, de asemenea, diagnosticarea unui
individ având o mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în NLRP3, în care sarea,
hidratul, solvatul, forma polimorfă sau medicamentul se administrează unui individ pe baza unui
diagnostic pozitiv pentru mutația. În mod tipic, identificarea mutației în NLRP3 la individ poate fi
50 prin orice mijloc adecvat genetic sau biochimic.

Un al zecelea aspect al invenției furnizează o metodă de tratament sau prevenire a unei
boli, tulburări sau afecțiuni, metoda cuprinzând etapele de diagnosticare a unui individ având o
mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în NLRP3, și de administrare a unei
cantități eficiente a unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, a unei forme
polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, sau a unei compoziții farmaceutice a celui de-al
55 patrulea aspect al invenției, la individul diagnosticat pozitiv, pentru a trata sau preveni astfel boala,
tulburarea sau afecțiunea. Într-o variantă de realizare, metoda cuprinde suplimentar etapa de
co-administrare a unei cantități eficiente a unuia sau mai multor agenți activi suplimentari. În mod
tipic, administrarea este la un subiect care are nevoie de aceasta.

În variante de realizare generale, boala, tulburarea sau afecțiunea poate fi o boală,
60 tulburare sau afecțiune a sistemului imunitar, a sistemului cardiovascular, a sistemului endocrin, a
tractului gastrointestinal, a sistemului renal, a sistemului hepatic, a sistemului metabolic, a

sistemului respirator, a sistemului nervos central, poate fi un cancer sau altă malignitate, și/sau poate fi cauzată sau asociată cu un patogen.

5 Va fi apreciat faptul că aceste variante de realizare generale definite conform categoriilor largi de boli, tulburări și afecțiuni nu se exclud reciproc. În această privință, orice boală, tulburare sau afecțiune poate fi clasificată în conformitate cu mai mult de una dintre variantele de realizare generale de mai sus. Un exemplu nelimitativ este diabetul de tip I care este o boală autoimună și o boală a sistemului endocrin.

10 Intr-o variantă de realizare a celui de-al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al invenției, boala, tulburarea sau afecțiunea este receptivă la inhibarea NLRP3. Așa cum se utilizează aici, termenul "inhibarea NLRP3" se referă la reducerea completă sau parțială a nivelului de activitate a NLRP3 și include, de exemplu, inhibarea NLRP3 active și/sau inhibarea activării NLRP3.

15 Există dovezi privind rolul IL-1 și IL-18 indus de NLRP3 în răspunsurile inflamatorii care apar în legătură cu, sau ca urmare a, unei multitudini de diferite tulburări (Menu și colab., *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1-15, 2011; Strowig și colab., *Nature*, 481:278-286, 2012).

20 NLRP3 a fost implicată într-un număr de boli autoinflamatorii, incluzând febra mediteraneană familială (FMF), sindromul periodic asociat receptorului TNF (TRAPS), hiperimmunoglobulinemia D și sindromul febrei periodice (HIDS), artrita piogenică, piodermia cangrenoasă și acneea (PAPA), sindromul Sweet, osteomielite non-bacteriană cronică (CNO), și acneea vulgară (Cook și colab., *Eur. J. Immunol.*, 40: 595-653, 2010). În particular, mutațiile NLRP3 s-a dovedit că sunt responsabile pentru un set de boli autoinflamatorii rare cunoscut ca CAPS (Ozaki și colab., *J. Inflammation Research*, 8:15-27, 2015; Schroder și colab., *Cell*, 140: 821-832, 2010; și Menu și colab., *Clinical și Experimental Immunology*, 166: 1-15, 2011). CAPS sunt boli ereditare caracterizate prin febră recurentă și inflamație și sunt alcătuite din trei tulburări autoinflamatorii care formează un șir clinic neîntrerupt. Aceste boli, în ordinea creșterii gravității, sunt sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS), sindromul Muckle-Wells (MWS), și sindromul articular neurologic cutanat infantil cronic (CINCA; denumit, de asemenea, boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal, NOMID), și toate s-a dovedit că rezultă din mutații cu câștig de funcție în gena NLRP3, care conduce la secreție crescută a IL-1β.

25 Un număr de boli autoimune s-a dovedit că implică NLRP3 incluzând, în special, scleroza multiplă, diabetul de tip-1 (T1D), psoriazisul, artrita reumatoidă (RA), boala Behcet, sindromul Schnitzler, sindromul activării macrofagelor (Masters Clin. Immunol. 2013; Braddock și colab. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004 3: 1-10; Inoue și colab., *Immunology* 139: 11-18, Coll și colab. *Nat. Med.* 2015 21(3):248-55; și Scott și colab. *Clin. Exp. Rheumatol* 2016 34(1): 88-93), lupusul eritematos sistemic (Lu și colab. *J Immunol.* 2017 198(3): 1119-29), și scleroza sistemică (Artlett și colab. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3563-74). NLRP3 s-a arătat, de asemenea, că joacă un rol într-un număr de boli pulmonare incluzând tulburarea pulmonară obstructivă cronică (COPD), astmul (incluzând astmul rezistent la steroizi), azbestoza, și silicoza (De Nardo și colab., *Am. J. Pathol.*, 184: 42-54, 2014 și Kim și colab. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 196(3): 283-97). NLRP3 s-a sugerat, de asemenea, că are un rol într-un număr de afecțiuni ale sistemului nervos central, incluzând boala Parkinson (PD), boala Alzheimer (AD), demența, boala Huntington, malaria cerebrală, leziunile cerebrale cauzate de meningita pneumococică (Walsh și colab., *Nature Reviews*, 15: 84-97, 2014, și Dempsey și colab. *Brain. Behav. Immun.* 2017 61: 306-316), anevrismele intracraniene (Zhang și colab. *J. Stroke & Cerebrovascular Dis.* 2015 24; 5: 972-979), și leziunea craniană traumatică (Ismael și colab. *J Neurotrauma.* 2018 Jan 2). Activitatea NLRP3 s-a dovedit, de asemenea, că este implicată în diverse boli metabolice incluzând diabetul de tip 2 (T2D), ateroscleroza, obezitatea, guta, pseudo-guta, sindromul metabolic (Wen și colab., *Nature Immunology*, 13: 352-357, 2012; Duewell și colab., *Nature*, 464: 1357-1361, 2010; Strowig și colab., *Nature*, 481: 278-286, 2012), și steatohepatita non-alcoolică (Mridha și colab. *J Hepatol.* 2017 66(5): 1037-46). Un rol pentru NLRP3 prin intermediul IL-1β a fost, de asemenea, sugerat în ateroscleroză, infarct miocardic (van Hout și colab. *Eur. Heart J.* 2017 38(11): 828-36), insuficiență cardiacă (Sano și colab. *J AM. Coll. Cardiol.* 2018 71(8): 875-66), anevrism aortic și disecție (Wu și colab. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017 37(4): 694-706), și alte evenimente cardiovasculare (Ridker și colab., *N Engl J Med.*, doi: 10.1056/NEJMoa1707914, 2017). Alte boli în care NLRP3 s-a dovedit a fi implicată includ: bolile oculare, cum ar fi degenerescența maculară atât umedă cât și uscată legată de vârstă (Doyle și colab., *Nature Medicină*, 18: 791-798, 2012 și Tarallo și colab. *Cell* 2012 149(4): 847-59), retinopatia diabetică (Loukovaara și colab. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(8): 803-808) și afectarea nervului optic (Puyang și colab. *Sci Rep.* 2016 Feb 19;6:20998); bolile hepatice incluzând steatohepatita non-alcoolică (NASH) (Henaar-Meija și colab., *Nature*, 482: 179-185, 2012); reacțiile inflamatorii în plămâni și piele (Primiano și

colab. J Immunol. 2016 197(6): 2421-33) incluzand hipersensibilitatea de contact (cum ar fi pemfigoidul bulos (Fang și colab. J Dermatol Sci. 2016; 83(2): 116-23)), dermatita atopică (Niebuhr și colab. Allergy 2014 69(8): 1058-67), hidrosadenita supurativă (Alikhan și colab. 2009 J Am Acad Dermatol 60(4): 539-61), acneea vulgară (Qin și colab. J Invest. Dermatol. 2014 134(2): 381-88), și sarcoidoza (Jager și colab. Am J Respir Crit Care Med 2015 191: A5816); reacțiile inflamatorii în articulații (Braddock și colab., Nat. Rev. Drug Disc., 3: 1-10, 2004); scleroza laterală amiotrofică (Gugliandolo și colab. Inflammation 2018 41(1): 93-103); fibroza chistică (Iannitti și colab. Nat. Commun. 2016 7: 10791); accidentul vascular cerebral (Walsh și colab., Nature Reviews, 15: 84-97, 2014); boala renală cronică (Granata și colab. PLoS One 2015 10(3): e0122272); și boli inflamatorii intestinale incluzând colita ulcerativă și boala Crohn (Braddock și colab., Nat. Rev. Drug Disc., 3: 1-10, 2004, Neudecker și colab. J Exp. Med. 2017 214(6): 1737-52, și Lazaridis și colab. Dig. Dis. Sci. 2017 62(9): 2348-56). Inflamazomul NLRP3 s-a dovedit că este activat ca răspuns la stresul oxidativ, și iradiere cu UVB (Schroder și colab., Science, 327: 296-300, 2010). NLRP3 s-a dovedit, de asemenea, că este implicată în hiperalgezia inflamatorie (Dolunay și colab., Inflammation, 40: 366-386, 2017).

Inflamazomul, și în mod specific NLRP3, a fost propus, de asemenea, ca țintă pentru modulare cu diverși patogeni incluzand virusuri cum ar fi virusurile ADN (Amsler și colab., Future Virol. (2013) 8(4), 357-370).

NLRP3 a fost, de asemenea, implicată în patogeneza multor cancere (Menu și colab., Clinical și Experimental Immunology 166: 1-15, 2011; și Masters Clin. Immunol. 2013). De exemplu, multe studii anterioare au sugerat un rol pentru IL-1 β în invazivitatea, creșterea și metastaza cancerului, și inhibarea IL-1 β cu canakinumab s-a demonstrat că reduce incidența cancerului pulmonar și mortalitatea totală cauzată de cancer într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Ridker și colab. Lancet, S0140-6736(17)32247-X, 2017). Inhibarea inflamazomului NLRP3 sau a IL-1 β s-a demonstrat, de asemenea, că inhibă proliferarea și migrarea celulelor de cancer pulmonar *in vitro* (Wang și colab. Oncol Rep. 2016; 35(4): 2053-64). Un rol pentru inflamazomul NLRP3 s-a sugerat în sindroamele mielodisplazice (Basiorka și colab. Blood. 2016 Dec 22;128(25):2960-2975) și de asemenea, în carcinogeneza diferitelor altor cancere incluzand gliomul (Li și colab. Am J Cancer Res. 2015; 5(1): 442-449), tumorile induse de inflamație (Allen și colab. J Exp Med. 2010; 207(5): 1045-56 și Hu și colab. PNAS. 2010; 107(50): 21635-40), mielomul multiplu (Li și colab. Hematology 2016 21(3): 144-51), și carcinomul cu celule scuamoase ale capului și gâtului (Huang și colab. J Exp Clin Cancer Res. 2017 2; 36(1): 116). Activarea inflamazomului NLRP3 s-a demonstrat, de asemenea, că mediază chemorezistența celulelor tumorale la 5-Fluorouracil (Feng și colab. J Exp Clin Cancer Res. 2017 21; 36(1): 81), și activarea inflamazomului NLRP3 în nervii periferici contribuie la durerea neuropatică indusă de chimioterapie (Jia și colab. Mol Pain. 2017; 13: 1-11).

NLRP3 s-a demonstrat, de asemenea, că este necesară pentru controlul eficient al infecțiilor patologice virale, bacteriene, fungice și helmintice (Strowig și colab., Nature, 481:278-286, 2012). În consecință, exemplele de boli, tulburări sau afecțiuni care pot să răspundă la inhibarea NLRP3 și care pot fi tratate sau prevenite în conformitate cu al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții includ:

(i) inflamația, incluzând inflamația care apare ca urmare a unei boli inflamatorii, de exemplu, o boală autoinflamatorie, inflamația care apare ca un simptom al unei tulburări non-inflamatorii, inflamația care apare ca urmare a unei infecții, inflamația secundară traumatismelor, leziunilor sau autoimunității;

(ii) bolile auto-imune, cum ar fi encefalita acută diseminată, boala Addison, spondilita anchilozantă, sindromul anticorpului antifosfolipidic (APS), sindromul anti-sintetază, anemie aplastică, adrenalita autoimună, hepatita autoimună, ooforita autoimună, insuficiența poliglandulară autoimună, tiroidita autoimună, boala celiacă, boala Crohn, diabetul de tip 1 (T1D), sindromul Goodpasture, boala Graves, sindromul Guillain-Barre (GBS), boala Hashimoto, purpura trombocitopenică idiopatică, boala Kawasaki, lupusul eritematos inclusiv lupusul eritematos sistemic (SLE), scleroza multiplă (MS) inclusiv scleroza multiplă progresivă primară (PPMS), scleroza multiplă progresivă secundară (SPMS) și scleroza multiplă recidivant-remitentă (RRMS), miastenia gravă, sindromul opsoclonus mioclonus (OMS), nevrita optică, tiroidita Ord, pemfigus, anemie pernicioasă, poliartrita, ciroza biliară primară, artrita reumatoidă (RA), artrita psoriazică, artrita idiopatică juvenilă sau boala Still, artrita gutoasă refractară, sindromul Reiter, sindromul Sjogren, scleroza sistemică o tulburare sistemică a țesutului conjunctiv, arterita Takayasu, arterita temporală, anemia hemolitică autoimună la cald, granulomatoza Wegener, alopecia universală, boala Behcet, boala Chagas, disfuncția autonomă, endometrioza, hidrosadenita supurativă (HS), cistita interstițială, neuromiotonia, psoriazisul, sarcoidoza, sclerodermia, colita ulcerativă, sindromul Schnitzler, sindromul activării macrofagelor, sindromul Blau, vitiligo sau vulvodinia;

- (iii) cancerul, inclusiv cancerul pulmonar, cancerul pancreatic, cancerul gastric, sindromul mielodisplazic, leucemia, inclusiv leucemia limfocitară acută (ALL) și leucemia mieloidă acută (AML), cancerul suprarenal, cancerul anal, cancerul de piele cu celule bazale și scuamoase, cancerul biliar, cancerul de vezică, cancer osos, tumorile creierului și măduvei spinării, cancerul de sân, cancerul de col uterin, leucemia limfocitară cronică (CLL), leucemia mieloidă cronică (CML), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), cancerul colorectal, cancerul endometrial, cancerul de esofag, familia de tumorile Ewing, cancerul de ochi, cancerul de vezică biliară, tumorile carcinoide gastrointestinale, tumora stromală gastrointestinală (GIST), boala trofoblastică de gestație, gliomul, limfomul Hodgkin, sarcomul Kaposi, cancerul de rinichi, cancerul laringeal și hipofaringian, cancerul de ficat, tumora carcinoidă pulmonară, limfomul, inclusiv limfomul cutanat cu celule T, mezoteliomul malign, cancerul de piele melanom, cancerul de piele cu celule Merkel, mielomul multiplu, cancerul cavității nazale și sinusurilor paranazale, cancerul nazofaringian, neuroblastomul, limfomul non-Hodgkin, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul oral și orofaringian, osteosarcomul, cancerul ovarian, cancerul de penis, tumorile hipofizei, cancerul de prostată, retinoblastomul, rhabdomyosarcomul, cancerul de glandă salivară, cancerul de piele, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de intestin subțire, sarcomul țesuturilor moi, cancerul de stomac, cancerul testicular, cancerul de timus, cancerul de tiroidă, inclusiv cancerul de tiroidă anaplastic, sarcomul uterin, cancerul vaginal, cancerul vulvar, macroglobulinemia Waldenstrom și tumora Wilms;
- (iv) infecțiile, inclusiv infecțiile virale (de exemplu, de la virusul gripal, virusul imunodeficienței umane (HIV), alfavirus (cum ar fi virusul Chikungunya și Ross River), flavivirusuri (cum ar fi virusul Dengue și virusul Zika), virusurile herpetice (cum ar fi, virusul Epstein Barr, citomegalovirusul, virusul varicelo-zosterian, și KSHV), virusurile variolei (cum ar fi, virusul vaccinia (virusul vaccinia modificat Ankara) și virusul Myxoma), adenovirusuri (cum ar fi, Adenovirusul 5), sau papilomavirusul), infecțiile bacteriene (de exemplu, de la *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus gripae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* sau *Yersinia pestis*), infecțiile fungice (de exemplu, de la *Candida* sau *Aspergillus* species), infecțiile cu protozoare (de exemplu, de la *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* sau *Trypanosomes*), infecțiile cu helminți (de exemplu, de la schistozomi, viermi rotunzi, viermi lați sau viermi plăți) și infecțiile cu prioni;
- (v) bolile sistemului nervos central, cum ar fi boala Parkinson, boala Alzheimer, demența, boala neuronilor motori, boala Huntington, malaria cerebrală, leziunile cerebrale cauzate de meningita pneumococică, anevrismele intracraniene, leziunea craniană traumatică, și scleroza laterală amiotrofică;
- (vi) bolile metabolice, cum ar fi diabetul de tip 2 (T2D), ateroscleroza, obezitatea, guta, și pseudo-guta;
- (vii) bolile cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea, ischemia, leziunea de reperfuție inclusiv leziunea de reperfuție ischemică post-MI, accidentul vascular cerebral inclusiv accidentul vascular cerebral ischemic, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic inclusiv infarctul miocardic recurent, insuficiența cardiacă inclusiv insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența cardiacă cu fracție de eiecție conservată, embolismul, anevrismul, inclusiv anevrismul aortic abdominal, și pericardita inclusiv sindromul Dressler;
- (viii) bolile respiratorii incluzând tulburarea pulmonară obstructivă cronică (COPD), astmul, cum ar fi astmul alergic și astmul rezistent la steroizi, azbestoza, silicoza, inflamația indusă de nanoparticule, fibroza chistică și fibroza pulmonară idiopatică;
- (ix) bolile hepatice incluzând boala ficatului gras non-alcoolică (NAFLD) și steatohepatita non-alcoolică (NASH) incluzând fibroza avansată stadiile F3 și F4, boala ficatului gras alcoolică (AFLD), și steatohepatita alcoolică (ASH);
- (x) bolile renale incluzând boala renală cronică, nefropatia cu oxalat, nefrocalciinoza, glomerulonefrita, și nefropatia diabetică;
- (xi) bolile oculare incluzând pe cele ale epitelului ocular, degenerescența maculară legată de vârstă (AMD) (umedă și uscată), uveita, infecția corneei, retinopatia diabetică, afectarea nervului optic, ochii uscați, și glaucomul;

- (xii) bolile de piele incluzand dermatita, cum ar fi dermatita de contact și dermatita atopică, hipersensibilitatea de contact, arsura solară, leziunile pielii, hidrosadenita supurativă (HS), alte boli de piele care produc chisturi, și acneea conglobată;
- 5 (xiii) afecțiunile limfatice, cum ar fi limfangita și boala Castleman;
- (xiv) tulburările psihologice, cum ar fi depresia și stresul psihologic;
- (xv) boala grefă contra gazdă;
- (xvi) alodinia incluzând alodinia mecanică; și
- (xvii) orice boală în care s-a determinat că individul poartă o mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în NLRP3.
- 10 Intr-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată dintre:
- (i) cancer;
- (ii) o infecție;
- (iii) o boală a sistemului nervos central;
- (iv) o boală cardiovasculară;
- 15 (v) o boală hepatică;
- (vi) o boală oculară; sau
- (vii) o boală de piele.
- Mai tipic, boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată dintre:
- (i) cancer;
- 20 (ii) o infecție;
- (iii) o boală a sistemului nervos central; sau
- (iv) o boală cardiovasculară.
- Intr-o variantă de realizare, boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată dintre:
- (i) acnee conglobată;
- 25 (ii) dermatită atopică;
- (iii) boala Alzheimer;
- (iv) scleroză laterală amiotrofică;
- (v) degenerescență maculară legată de vârstă (AMD);
- (vi) cancer tiroidian anaplastic;
- 30 (vii) sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS);
- (viii) dermatită de contact;
- (ix) fibroză chistică;
- (x) insuficiență cardiacă congestivă;
- (xi) boală renală cronică;
- 35 (xii) boală Crohn;
- (xiii) sindrom familial autoinflamator la rece (FCAS);
- (xiv) boală Huntington;
- (xv) insuficiență cardiacă;
- (xvi) insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată;
- 40 (xvii) leziune ischemică de reperfuție;
- (xviii) artrită idiopatică juvenilă;
- (xix) infarct miocardic;
- (xx) sindromul activării macrofagelor;
- (xxi) sindrom mielodisplazic;
- 45 (xxii) mielom multiplu;
- (xxiii) boala neuronilor motori;
- (xxiv) scleroză multiplă;
- (xxv) sindrom Muckle-Wells;
- (xxvi) steatohepatită non-alcoolică (NASH);
- 50 (xxvii) boală inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID);
- (xxviii) boală Parkinson;
- (xxix) artrită idiopatică juvenilă sistemică;
- (xxx) lupus eritematos sistemic;
- (xxxi) leziune craniană traumatică;
- 55 (xxxii) atac ischemic tranzitoriu; și
- (xxxiii) colită ulcerativă.
- Intr-o altă variantă de realizare tipică a invenției, boala, tulburarea sau afecțiunea este inflamație. Exemplele de inflamații care pot fi tratate sau prevenite în conformitate cu al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții includ
- 60 răspunsurile inflamatorii care apar în legătură cu, sau ca urmare a:

- (i) unei afecțiuni a pielii, cum ar fi hipersensibilitatea de contact, pemfigoidul bulos, arsura solară, psoriazisul, dermatita atopică, dermatita de contact, dermatita de contact alergică, dermatita seboreică, lichenul plan, sclerodermia, pemfigusul, epidermoliza buloasă, urticaria, eritemele, sau alopecia;
- 5 (ii) o afecțiune a încheieturilor, cum ar fi osteoartrita, artrita idiopatică juvenilă sistemică, boala Still cu debut la adulți, policondrita recidivantă, artrita reumatoidă, artrita cronică juvenilă, guta, sau o spondilartropatie seronegativă (de exemplu, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică sau boala Reiter);
- (iii) o afecțiune musculară, cum ar fi polimiozita sau miastenia gravă;
- 10 (iv) o afecțiune a tractului gastrointestinal, cum ar fi boala intestinului inflamator (incluzând boala Crohn și colita ulcerativă), ulcerul gastric, boala celiacă, proctita, pancreatita, gastro-enterita eozinofilă, mastocitoza, sindromul antifosfolipidic, sau o alergie alimentară care poate avea efecte îndepărtate față de intestin (de exemplu, migrena, rinita sau eczemele);
- (v) o afecțiune a sistemului respirator, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (COPD),
- 15 astmul (incluzând astmul bronșic, alergic, intrinsec, extrinsec sau provocat de praf, și în special astmul cronic sau al fumătorilor înveterați, cum ar fi astmul tardiv și hipersensibilitatea căilor aeriene), bronșita, rinita (incluzând rinita acută, rinita alergică, rinita atrofică, rinita cronică, rinita cazeoasă, rinita hipertrofică, rinita pumulentă, rinita sicca, rinita medicamentoasă, rinita membranoasă, rinita sezonieră, de exemplu, febra fânului, și rinita vasomotorie), sinuzita, fibroza pulmonară idiopatică (IPF), sarcoidoza, plămânul fermierului, silicoza, azbestoza, sindromul detresei respiratorii la adult, pneumonita de hipersensibilitate, sau pneumonia interstițială idiopatică;
- 20 (vi) o afecțiune vasculară, cum ar fi ateroscleroza, boala Behcet, vasculitele, sau granulomatoza wegener;
- 25 (vii) o afecțiune autoimună, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren, scleroza sistemică, tiroidita Hashimoto, diabetul de tip I, purpura trombocitopenică idiopatică, sau boala Graves;
- (viii) o afecțiune oculară, cum ar fi uveita, conjunctivita alergică, sau conjunctivita vernală;
- (ix) o afecțiune a sistemului nervos, cum ar fi scleroza multiplă sau encefalomielita;
- 30 (x) o infecție sau afecțiune legată de infecție, cum ar fi sindromul imunodeficienței dobândit (SIDA), infecția bacteriană sau cronică, infecția parazitară acută sau cronică, infecția virală acută sau cronică, infecția fungică acută sau cronică, meningita, hepatita (A, B sau C, sau altă hepatită virală), peritonita, pneumonia, epiglotita, malaria, febra hemoragică dengue, leishmanioza, miozita streptococică, tuberculoza provocată de micobacterii, mycobacterium avium intracelulare,
- 35 pneumonia cu pneumocystis carinii, orhita/epidimita, legionella, boala Lyme, gripa A, virusul epstein-barr, encefalita virală/meningita aseptică, sau boala inflamatorie pelvică;
- (xi) o afecțiune renală, cum ar fi glomerulonefrita proliferativă mesangială, sindromul nefrotic, nefrita, nefrita glomerulară, insuficiența renală acută, uremia, sau sindromul nefritic;
- (xii) o afecțiune limfatică, cum ar fi boala Castleman; (xiii) o
- 40 afecțiune a, sau implicând, sistemul(ui) imunitar, cum ar fi sindromul hiper IgE, leproza lepromatoasă, limfohistiocitoza hemofagocitică familială, sau boala grefă contra gazdă;
- (xiv) o afecțiune hepatică, cum ar fi hepatita activă cronică, steatohepatita non-alcoolică (NASH), hepatita indusă de alcool, boala ficatului gras non-alcoolică (NAFLD), boala ficatului gras alcoolică (AFLD), steatohepatita alcoolică (ASH) sau ciroza biliară primară;
- 45 (xv) un cancer, incluzând acele cancere enumerate mai sus;
- (xvi) o arsură, rană, traumă, hemoragie sau accident vascular cerebral;
- (xvii) expunerea la radiații; și/sau
- (xviii) obezitatea; și/sau
- (xix) durerea, cum ar fi hiperalgezia inflamatorie.
- 50 Intr-o variantă de realizare a celui de-al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții, boala, tulburarea sau afecțiunea este o boală autoinflamatorie, cum ar fi sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindromul Muckle-Wells (MWS), sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS), febra mediteraneană familială (FMF), boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), sindromul
- 55 periodic asociat receptorului factorului necrozei tumorale (TNF) (TRAPS), hiperimmunoglobulinemia D și sindromul febrei periodice (HIDS), deficiența antagonistului receptorului interleukinei 1 (DIRA), sindromul Majeed, artrita piogenică, piodermia cangrenoasă și sindromul acneic (PAPA), boala Still cu debut la adulți (AOSD), haploinsuficiența A20 (HA20), artrita granulomatoasă pediatrică (PGA), deficiența anticorpului asociat PLCG2 și dereglarea
- 60 imună (PLAID), bolile autoinflamatorii asociate PLCG2, deficiența de anticorpi și dereglarea

imună (APLAID), sau anemia sideroblastică cu imunodeficiența celulelor B, febrele periodice și întârzierea de dezvoltare (SIFD).

Exemplele de boli, tulburări sau afecțiuni care pot să răspundă la inhibarea NLRP3 și care pot fi tratate sau prevenite în conformitate cu al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții sunt enumerate mai sus. Unele dintre aceste boli, tulburări sau afecțiuni sunt mediate substanțial sau în întregime de activitatea inflamazomului NLRP3, și IL-1 β și/sau IL-18 indusă de NLRP3. Ca urmare, astfel de boli, tulburări sau afecțiuni pot să răspundă, în mod special, la inhibarea NLRP3 și poate fi adecvată, în mod special, pentru tratamentul sau prevenirea în conformitate cu al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții. Exemplele de astfel de boli, tulburări sau afecțiuni includ sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindromul Muckle-Wells (MWS), sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS), boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), febra mediteraneană familială (FMF), artrita piogenică, piodermia cangrenoasă și sindromul acneic (PAPA), hiperimunoglobulinemia D și sindromul febrei periodice (HIDS), factorul necrozei tumorale (TNF) sindromul periodic asociat receptorului (TRAPS), artrită idiopatică juvenilă sistemică, boala Still cu debut la adulți (AOSD), policondrita recidivantă, sindromul Schnitzler, sindromul Sweet, boala Behcet, sindromul anti-sintetază, deficiența antagonistului receptorului interleukinei 1 (DIRA), și haploinsuficiența A20 (HA20).

În plus, unele dintre bolile, tulburările sau afecțiunile menționate mai sus apar din cauza mutațiilor în NLRP3, în special, având ca rezultat activitatea NLRP3 crescută. Ca urmare, astfel de boli, tulburări sau afecțiuni pot să răspundă, în mod special, la inhibarea NLRP3 și poate fi adecvată, în mod special, pentru tratamentul sau prevenirea în conformitate cu al cincilea, al șaselea, al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect al prezentei invenții. Exemplele de astfel de boli, tulburări sau afecțiuni includ sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindromul Muckle-Wells (MWS), sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS), și boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID).

Un al unsprezecelea aspect al invenției furnizează o metodă de inhibare a NLRP3, metoda cuprinzând utilizarea unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, sau a unei compoziții farmaceutice a celui de-al patrulea aspect al invenției, pentru a inhiba NLRP3.

Intr-o variantă de realizare a celui de-al unsprezecelea aspect al prezentei invenții, metoda cuprinde utilizarea unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, sau a unei compoziții farmaceutice a celui de-al patrulea aspect al invenției, în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi suplimentari.

Intr-o variantă de realizare a celui de-al unsprezecelea aspect al prezentei invenții, metoda este aplicată *ex vivo* sau *in vitro*, de exemplu, pentru a analiza efectul asupra celulelor de inhibare a NLRP3.

Intr-o altă variantă de realizare a celui de-al unsprezecelea aspect al prezentei invenții, metoda este aplicată *in vivo*. De exemplu, metoda poate să cuprindă etapa de administrare a unei cantități eficiente a unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, sau a unei compoziții farmaceutice a celui de-al patrulea aspect al invenției, pentru a inhiba astfel NLRP3. Într-o variantă de realizare, metoda cuprinde suplimentar etapa de co-administrare a unei cantități eficiente a unuia sau mai multor agenți activi suplimentari. În mod tipic, administrarea se face unui subiect care are nevoie de aceasta.

Alternativ, metoda celui de-al unsprezecelea aspect al invenției poate fi o metodă de inhibare a NLRP3 la un subiect animal non-uman, metoda cuprinzând etapele de administrare a sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau compoziției farmaceutice unui subiect animal non-uman și opțional mutilarea sau sacrificarea ulterioară a subiectului animal non-uman. În mod tipic, o astfel de metodă cuprinde suplimentar etapa de analizarea uneia sau mai multor probe de țesut sau fluid de la subiectul animal non-uman opțional mutilat sau sacrificat. Într-o variantă de realizare, metoda cuprinde suplimentar etapa de co-administrare a unei cantități eficiente a unuia sau mai multor agenți activi suplimentari.

Un al doisprezecelea aspect al invenției furnizează o sare, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției, o formă polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, sau o compoziție farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției, pentru utilizare în inhibarea NLRP3. În mod tipic, utilizarea cuprinde administrarea sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a compoziției farmaceutice unui subiect. Într-o variantă de realizare, sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică se co-administrează cu unul sau mai mulți agenți activi suplimentari.

Un al treisprezecelea aspect al invenției furnizează utilizarea unei sări, hidrat sau solvat al primului aspect al invenției sau a unei forme polimorfe a celui de-al doilea aspect al invenției, la fabricarea unui medicament pentru inhibarea NLRP3. În mod tipic, inhibarea cuprinde administrarea sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a medicamentului unui subiect.

5 Într-o variantă de realizare, sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau medicamentul se co-administrează cu unul sau mai mulți agenți activi suplimentari.

În oricare variantă de realizare a oricăruia dintre al cincilea până la al treisprezecelea aspect al prezentei invenții care cuprinde utilizarea sau co-administrarea unuia sau mai multor agenți activi suplimentari, acei unu sau mai mulți agenți activi suplimentari pot să cuprindă, de exemplu, unu, doi sau trei agenți activi suplimentari diferiți.

10 Acei unu sau mai mulți agenți activi suplimentari pot fi utilizați sau administrați înainte de, simultan cu, secvențial cu sau ulterior unul față de celălalt și/sau față de sarea, hidratul sau solvatul primului aspect al invenției, forma polimorfă a celui de-al doilea aspect al invenției, sau

15 compoziția farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției. Atunci când acei unu sau mai mulți agenți activi suplimentari sunt administrați simultan cu sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică a prezentei invenții, poate fi administrată o compoziție farmaceutică a celui de-al patrulea aspect al invenției, în care compoziția farmaceutică cuprinde suplimentar acei unu sau mai mulți agenți activi suplimentari.

20 Într-o variantă de realizare a oricăruia dintre al cincilea până la al treisprezecelea aspect al prezentei invenții care cuprinde utilizarea sau co-administrarea unuia sau mai multor agenți activi suplimentari, acei unu sau mai mulți agenți activi suplimentari sunt selectați dintre:

- (i) agenți chimioterapeutici;
- (ii) anticorpi;
- (iii) agenți de alchilare;
- 25 (iv) anti-metaboliți;
- (v) agenți anti-angiogenici;
- (vi) alcaloizi din plante și/sau terpenoide;
- (vii) inhibitori ai topoizomerazei;
- (viii) inhibitori mTOR;
- 30 (ix) stilbenoide;
- (x) agoniști STING;
- (xi) vaccinuri împotriva cancerului;
- (xii) agenți imunomodulatori;
- (xiii) antibiotice;
- 35 (xiv) agenți anti-fungici;
- (xv) agenți anti-helmintici; și/sau
- (xvi) alți agenți activi.

Va fi apreciat faptul că aceste variante de realizare generale definite conform categoriilor largi de agenți activi nu se exclud reciproc. În această privință, orice agent activ particular poate fi clasificat în conformitate cu mai mult de una dintre variantele de realizare generale de mai sus. Un exemplu nelimitativ este urelumab care este un anticorp care este un agent imunomodulator pentru tratamentul cancerului.

40 În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți chimioterapeutici sunt selectați dintre acetat de abirateronă, altretamină, amsacrină, anhidrovinblastină, auristatină, azatioprină, adriamicină, bexaroten, bicalutamidă, BMS 184476, bleomicină, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamidă, cisplatină, carboplatină, carboplatină ciclofosfamidă, clorambucil, cachectină, cemadotină, ciclofosfamidă, carmustină, criptoficină, citarabină, docetaxel, doxetaxel, doxorubicină, dacarbazină (DTIC), dactinomycină, daunorubicină, decitabină, dolastatină, etopozidă, etopozidă fosfat, enzalutamidă (MDV3100), 5-fluorouracil, fludarabină, flutamidă, gemcitabină, hidroxiuree și hidroxiuree-taxani, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, leucovorin, lonidamină, lomustină (CCNU), larotaxel (RPR109881), mecloretamină, mercaptopurină, metotrexat, mitomicină C, mitoxantronă, melfalan, mivobulin, 3',4'-didehidro-4'-dezoxi-8'-norvin-caleukoblastină, nilutamidă, oxaliplatină, onapristonă, prednimustină, procarbazine, paclitaxel, agenți anti-canceroși conținând platină, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-50 fluoro-4-metoxifenil)benzen sulfonamidă, prednimustină, procarbazine, rizoxin, serteneft, streptozocină, stramustină fosfat, tretinoină, tasonermină, taxol, topotecan, tamoxifen, tenipozidă, taxan, tegafur/uracil, vincristină, vinblastină, vinorelbina, vindesină, vindesină sulfat, și/sau vinflunină.

60 Alternativ sau în plus, acei unu sau mai mulți agenți chimioterapeutici pot fi selectați dintre fragment de complement CD59, fragment de fibronectină, gro-beta (CXCL2), heparinaze, fragment de heparin hexazaharidă, gonadotropina corionică umană (hCG), interferon alfa,

interferon beta, interferon gamma, proteină inductibilă cu interferon (IP-10), interleukină-12, kringle 5 (fragment de plasminogen), inhibitori ai metaloproteinazei (TIMP), 2-metoxiestradiol, inhibitor al ribonucleazei placentare, inhibitor al activatorului plasminogenului, factor-4 trombocitar (PF4), fragment de prolactină 16 kD, proteină înrudită cu proliferina (PRP), diferite retinoide, tetrahidrocortizol-S, trombospondină-1 (TSP-1), factorul-beta de transformare a creșterii (TGF-β), vasculostatină, vasostatină (fragment de calreticulină), și/sau citokine (inclusiv interleukine, cum ar fi interleukina-2 (IL-2), sau IL-10).

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți anticorpi pot să cuprindă unul sau mai mulți anticorpi monoclonali. În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți anticorpi sunt selectați dintre abciximab, adalimumab, alemtuzumab, atlizumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, bretuximab vedotină, canakinumab, cetuximab, ceertolizumab pegol, daclizumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, golimumab, ibritumomab tiuxetan, infliximab, ipilimumab, muromonab-CD3, natalizumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, și/sau trastuzumab.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți de alchilare pot să cuprindă un agent capabil să alchileze grupările funcționale nucleofile în condiții prezente în celule, incluzând, de exemplu, celulele canceroase. In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți de alchilare sunt selectați dintre cisplatină, carboplatină, mecloretamină, ciclofosamidă, clorambucil, ifosfamidă și/sau oxaliplatină. În unele variante de realizare, agentul de alchilare poate să funcționeze prin afectarea funcției celulare prin formarea legăturilor covalente cu grupările amino, carboxil, sulfhidril, și/sau fosfat din moleculele importante biologic. În unele variante de realizare, agentul de alchilare poate să funcționeze prin modificarea unui ADN celular.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți anti-metaboliți pot să cuprindă un agent capabil să afecteze sau să împiedice sinteza ARN-ului sau ADN-ului. In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți anti-metaboliți sunt selectați dintre azatioprină și/sau mercaptopurină.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți anti-angiogenici sunt selectați dintre endostatină, inhibitori ai angiogeninei, angiostatină, angioarestină, angiostatină (fragment de plasminogen), factori anti-angiogenici derivați din membrana bazală de collagen (tumstatină, canstatină, sau arestină), antitrombina III anti-angiogenică, și/sau inhibitorul derivat din cartilaj (CDI).

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți alcaloizi din plante și/sau terpenoide pot să împiedice funcția microtubulilor. În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți alcaloizi din plante și/sau terpenoide sunt selectați dintre un alcaloid vinca, o podofilotoxină și/sau un taxan. In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți alcaloizi vinca pot fi derivați din saschiu de Madagascar, Catharanthus roseus (cunoscut anterior ca Vinca rosea), și pot fi selectați dintre vincristină, vinblastină, vinorelbina și/sau vindesină. În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți taxani sunt selectați dintre taxol, paclitaxel, docetaxel și/sau ortataxel. În unele variante de realizare, acele una sau mai multe podofilotoxine sunt selectate dintre o etopozidă și/sau tenipozidă.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți inhibitori ai topoizomerazei sunt selectați dintre un inhibitor al topoizomerazei de tip I și/sau un inhibitor al topoizomerazei de tip II, și pot să interfereze cu transcrierea și/sau replicarea ADN-ului prin interferare cu superînfașurarea ADN-ului. In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți inhibitori ai topoizomerazei de tip I pot să cuprindă o camptotecină, care poate fi selectată dintre exatecan, irinotecan, lurtotecan, topotecan, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) și/sau ST 1481. În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți inhibitori ai topoizomerazei de tip II pot să cuprindă o epipodofilotoxină, care poate fi selectată dintre o amsacrină, etopozidă, etopozidă fosfat și/sau tenipozidă.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți inhibitori ai mTOR (țintă mamalină a rapamicinei, cunoscută, de asemenea, ca țintă mecanistică a rapamicinei) sunt selectați dintre rapamicină, everolimus, temsirolimus și/sau deforolimus.

In unele variante de realizare, acele una sau mai multe stilbenoide sunt selectate dintre resveratrol, piceatannol, pinosilvină, pterostilben, alfa-viniferină, ampelopsină A, ampelopsină E, diptoindonesină C, diptoindonesină F, epsilon-viniferină, flexuosol A, gnetină H, hemsleianol D, hopeafenol, trans-diptoindonesină B, astringină, piceidă și/sau diptoindonesină A.

In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agoniști STING (stimulator al genelor interferonului, cunoscut, de asemenea, ca proteină transmembranară (TMEM) 173) pot să cuprindă di-nucleotide ciclice, cum ar fi cAMP, cGMP, și cGAMP, și/sau di-nucleotide ciclice modificate care pot să includă una sau mai multe dintre următoarele caracteristici ale modificării:

legătură 2'-O/3'-O, legătură fosforotioat, analog de adenină și/sau guanină, și/sau modificare 2'-OH (de exemplu, protejarea 2'-OH cu o grupare metil sau înlocuirea 2'-OH cu -F sau -N₃).

5 In unele variante de realizare, acele unu sau mai multe vaccinuri împotriva cancerului sunt selectate dintre un vaccin împotriva HPV, un vaccin împotriva hepatitei B, Oncofag, și/sau Provenge.

10 In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți imunomodulatori pot să cuprindă un inhibitor al punctului de control imunitar. Inhibitorul punctului de control imunitar poate să țintească un receptor al punctului de control imunitar, sau combinație de receptori cuprinzând, de exemplu, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, imunoglobulina celulelor T și mucina 3 (TIM3 sau HAVCR2), galectina 9, fosfatidilserina, proteina genei 3 de activare a limfocitelor (LAG3), MHC clasa I, MHC clasa II, 4-1BB, 4-1BBL, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD70, TNFRSF25, TL1A, CD40, CD40L, HVEM, LIGHT, BTLA, CD160, CD80, CD244, CD48, ICOS, ICOSL, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2, TMIGD2, o butirofilină (inclusiv BTNL2), un membru al familiei Siglec, TIGIT, PVR, un receptor asemănător imunoglobulinei al celulelor ucigașe, un ILT, un receptor asemănător imunoglobulinei al leucocitelor, NKG2D, NKG2A, MICA, MICB, CD28, CD86, SIRPA, CD47, VEGF, neuropilina, CD30, CD39, CD73, CXCR4, și/sau CXCL12.

15 In unele variante de realizare, inhibitorul punctului de control imunitar este selectat dintre urelumab, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, varlilumab, CP-870893, pembrolizumab (PD1), nivolumab (PD1), atezolizumab (anterior MPDL3280A) (PD-Li), MEDI4736 (PD-Li), avelumab (PD-Li), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, lirilumab, IPH2201, emactuzumab, INCB024360, galunisertib, ulocuplumab, BKT140, bavixumab, CC-90002, bevacizumab, și/sau MNRP1685A.

25 In unele variante de realizare, acele unu sau mai multe antibiotice sunt selectate dintre amikacină, gentamicină, kanamicină, neomicină, netilmicin, tobramicină, paromomicină, streptomycină, spectinomycină, geldanamycină, herbimycină, rifaximină, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatină, meropenem, cefadroxil, cefazolină, cefalotină, cefalotină, cefalexin, cefaclor, cefamandol, cefoxitin, cefprozil, cefuroximă, cefiximă, cefdinir, cefditoren, cefoperazonă, cefotaximă, cefpodoximă, ceftazidimă, ceftibuten, ceftizoximă, ceftriaxonă, cefepimă, ceftarolin fosamil, ceftobiprol, teicoplanină, vancomycină, telavancină, dalbavancină, oritavancină, clindamicină, lincomycină, daptomicină, azitromycină, claritromycină, diritromycină, eritromycină, roxitromycină, troleandomycină, telitromycină, spiramicină, aztreonam, furazolidonă, nitrofurantoină, linezolid, posizolidă, radezolidă, torezolidă, amoxicilină, ampicilină, azlocilină, carbenicilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, mezlocilină, meticilină, nafcilină, oxacilină, penicilină G, penicilină V, piperacilină, temocilină, ticarcilină, calvulanat, ampicilină, subactam, tazobactam, ticarcilină, clavulanat, bacitracină, colistină, polimixină B, ciprofloxacină, enoxacină, gatifloxacină, gemifloxacină, levofloxacină, lomefloxacină, moxifloxacină, acid nalidixic, norfloxacină, ofloxacină, trovafloxacină, grepafloxacină, sparfloxacină, temafloxacină, mafenidă, sulfacetamidă, sulfadiazină, sulfadiazină de argint, sulfadimetoxină, sulfametoxazol, sulfanamidă, sulfasalazină, sulfizoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamido-crisoidină, demeclociclină, minociclină, oxitetracilină, tetracilină, clofazimină, dapsonă, dapreomicină, cicloserină, etambutol, etionamidă, izoniazidă, pirazinamidă, rifampicină, rifabutină, rifapentină, streptomycină, arsfenamină, cloramfenicol, fosfomicină, acid fusidic, metronidazol, mupirocină, platensimicină, chinupristină, dalopristină, tiamfenicol, tigecicilină, tinidazol, trimetoprim, și/sau teixobactină.

45 În unele variante de realizare, acele unu sau mai multe antibiotice pot să cuprindă unul sau mai multe antibiotice citotoxice. În unele variante de realizare, acele unul sau mai multe antibiotice citotoxice sunt selectate dintre o actinomicină, o antracendionă, o antraciclină, talidomidă, acid dicloroacetic, acid nicotinic, 2-dezoxiglucoză, și/sau clofazimină. În unele variante de realizare, acele una sau mai multe actinomicine sunt selectate dintre actinomicină D, bacitracină, colistină (polimixină E) și/sau polimixină B. În unele variante de realizare, acele una sau mai multe antracendione sunt selectate dintre mitoxantronă și/sau pixantronă. În unele variante de realizare, acele una sau mai multe antraciclone sunt selectate dintre bleomicină, doxorubicină (Adriamicină), daunorubicină (daunomicină), epirubicină, idarubicină, mitomicină, plicamicină și/sau valrubicină.

55 În unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți anti-fungici sunt selectați dintre biconazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoziconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravusconazol, terconazol, voriconazol, abafungină, amorolfină, butenafină, naftifin, terbinafină, anidulafungină,

60

caspofungină, micafungină, acid benzoic, ciclopirox, flucitozină, 5-fluorocitozină, griseofulvină, haloprogin, tolnaflat, acid undecilenic, și/sau balsam de Peru.

5 In unele variante de realizare, acei unu sau mai mulți agenți anti-helmintici sunt selectați dintre benzimidazoli (inclusiv albendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol, și flubendazol), abamectină, dietilcarbamazină, ivermectină, suramină, pamoat de pirantel, levamisol, salicilanilide (incluzând niclozamidă și oxiclozanidă), și/sau nitazoxanidă.

10 In unele variante de realizare, alți agenți activi sunt selectați dintre agenți inhibitori ai creșterii, agenți anti-inflamatori (incluzând agenții anti-inflamatori nesteroidieni), agenții anti-psoriazici (incluzând antralina și derivații săi), vitamine și derivați de vitamine (incluzând retinoide, și liganzi ai receptorului VDR), corticosteroizi, blocatori ai canalelor ionice (incluzând blocatori ai canalelor de potasiu), regulatori ai sistemului imunitar (incluzând ciclosporina, FK 506, și glucocorticoizii), agonistii hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (cum ar fi leuprolidina, goserelina, triptorelina, histrelinea, bicalutamida, flutamida și/sau nilutamida), și/sau hormoni (incluzând estrogenul).

15 Dacă nu se specifică altfel, în oricare dintre al cincilea până la al treisprezecelea aspect al invenției, subiectul poate fi orice om sau alt animal. În mod tipic, subiectul este un mamifer, mai tipic un om sau un mamifer domesticit, cum ar fi o vacă, un porc, un miel, o oaie, o capră, un cal, o pisică, un câine, un iepure, un șoarece etc. Cel mai tipic, subiectul este un om.

20 Oricare dintre medicamentele utilizate în prezenta invenție pot fi administrate prin administrare orală, parenterală (incluzând administrarea intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intradermică, intratraheală, intraperitoneală, intraarticulară, intracraniană și epidurală), pe căi aeriene (aerosoli), rectală, vaginală, oculară sau topică (inclusiv administrarea transdermică, bucală, mucozală, sublinguală și topică oculară).

25 În mod tipic, modul de administrare selectat este cel care este mai adecvat pentru tulburarea, boala, sau afecțiunea care trebuie tratată sau prevenită. Atunci când se administrează unul sau mai mulți agenți activi suplimentari, modul de administrare poate fi același ca, sau diferit de, modul de administrare a sării, hidratului, solvatului, formei polimorfe sau a compoziției farmaceutice a invenției.

30 Pentru administrare orală, sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică a prezentei invenții va fi furnizată, în general, sub formă de tablete, capsule, capsule gelatinoase tari sau moi, caplete, comprimate de supt sau pastile de supt, sub formă de pulbere sau granule, sau ca o soluție, suspensie, sau dispersie apoasă.

35 Tabletele pentru utilizare orală pot să includă ingredientul activ amestecat cu excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi diluanții inerti, agenții de dezintegrare, lianții, lubrifianții, îndulcitorii, aromatizantii, coloranții și conservanții. Diluanții inerti adecvați includ carbonatul de sodiu și calciu, fosfatul de sodiu și calciu, și lactoza. Amidonul de porumb și acidul alginic sunt agenți de dezintegrare adecvați. Lianții pot să includă amidon și gelatină. Lubrifiantul, dacă este prezent, poate fi stearatul de magneziu, acidul stearic sau talcul. Dacă se dorește, tabletele pot fi acoperite cu un material, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril, pentru a întârzia absorbția în tractul gastrointestinal. Tabletele pot fi, de asemenea, tablete efervescente și/sau care se dizolvă.

40 Capsulele pentru utilizare orală includ capsulele gelatinoase tari în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid, și capsulele gelatinoase moi în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau un ulei, cum ar fi uleiul de arahide, parafina lichidă sau uleiul de măsline.

45 Pulberile sau granulele pentru utilizare orală pot fi furnizate în sașete sau tuburi. Soluțiile, suspensiile sau dispersiile apoase pot fi preparate prin adăugarea apei peste pulberi, granule, sau tablete.

Orice formă adecvată pentru administrare orală poate să includă opțional îndulcitori, cum ar fi zahăr, aromatizanți, coloranți și/sau conservanți.

50 Formulările pentru administrare rectală se pot prezenta sub forma unui supozitor cu o bază adecvată cuprinzând, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.

Formulările adecvate pentru administrare vaginală se pot prezenta sub formă de pesare, tamponate, creme, geluri, paste, formulări sub formă de spume sau spray-uri conținând în afară de ingredientul activ purtători care sunt cunoscuți în domeniul ca adecvați.

55 Pentru utilizare parenterală, sarea, hidratul, solvatul sau forma polimorfă a prezentei invenții va fi furnizată, în general, într-o soluție sau suspensie apoasă sterilă, tamponată la un pH adecvat și izotonicitate. Vehiculele apoase adecvate includ soluția Ringer și clorura de sodiu izotonică sau glucoza. Suspensiile apoase conform invenției pot să includă agenți de suspendare, cum ar fi derivații de celuloză, alginatul de sodiu, polivinilpirolidona și guma tragacantă, și un agent de umectare, cum ar fi lecitina. Conservanții adecvați pentru suspensii apoase includ p-

60

hidroxibenzoatul de etil și n-propil. Sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică a invenției pot fi, de asemenea, prezentate ca o formulare lipozomică.

Pentru administrare oculară, sarea, hidratul, solvatul sau forma polimorfă a invenției va fi furnizată, în general, într-o formă adecvată pentru administrare topică, de exemplu, sub formă de picături. Formele adecvate pot să includă soluții oftalmice, soluții care formează geluri, pulberi sterile pentru reconstituire, suspensii oftalmice, unguente oftalmice, emulsii oftalmice, geluri oftalmice și inserții oculare. Alternativ, sarea, hidratul, solvatul sau forma polimorfă a invenției poate fi furnizată într-o formă adecvată pentru alte tipuri de administrare oculară, de exemplu, ca preparate intraoculare (inclusiv ca soluții de irigare, ca formulări injectabile intraoculare, intravitroase, sau juxtasclerale, sau ca implanturi intravitroase), sub formă de pachete sau scuturi corneene, ca formulări injectabile intracamerale, subconjunctival, sau retrobulbar, sau ca formulări iontoforetice.

Pentru administrare transdermică sau altă administrare topică, sarea, hidratul, solvatul, forma polimorfă sau compoziția farmaceutică a invenției va fi furnizată, în general, sub formă de unguente, cataplasme (comprese), paste, pulberi, pansamente, creme, plasturi sau bandaje.

Suspensiile și soluțiile adecvate pot fi utilizate în inhalatoare pentru administrare pe cale aeriană (aerosoli).

Doza de sare, hidrat, solvat sau formă polimorfă a prezentei invenții va varia, desigur, cu boala, tulburarea sau afecțiunea care trebuie tratată sau prevenită. În general, o doză adecvată va fi în intervalul de 0,01 până la 500 mg pe kilogram greutate corporală a primitorului pe zi. Doza dorită se poate prezenta ca un interval adecvat, cum ar fi o dată la două zile, o dată pe zi, de două ori pe zi, de trei ori pe zi sau de patru ori pe zi. Doza dorită poate fi administrată în formă de dozare unitară, de exemplu, conținând 1 mg până la 50 g de ingredient activ pe formă de dozare unitară.

Pentru evitarea îndoielilor, în măsura în care este practicabilă orice variantă de realizare a unui aspect dat al prezentei invenții poate să apară în combinație cu orice altă variantă de realizare a aceluiași aspect al prezentei invenții. În plus, în măsura în care este practicabilă, trebuie înțeles faptul că orice variantă de realizare preferată, tipică sau opțională a oricărui aspect al prezentei invenții ar trebui, de asemenea, considerată ca o variantă de realizare preferată, tipică sau opțională a oricărui alt aspect al prezentei invenții.

Exemple

Toți solvenții, reactanții și compușii au fost cumpărați și utilizați fără purificare suplimentară dacă nu se specifică altfel.

Tehnicile de difracție în pulbere cu raze X (XRPD), cromatografie de ioni (IC), titrare Karl Fischer (KF), analiză termogravimetrică (TGA), calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) și cromatografie de lichid de înaltă performanță (HPLC) la care se face referire în exemple au fost efectuate în următoarele condiții: XRPD difractogramele au fost colectate pe un difractometru Bruker D8 utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 40 mA) și un goniometru θ - 2θ echipat cu un monocromator din Ge. Raza incidentă a trecut printr-o fantă de divergență de 2,0 mm urmată de o fantă anti-dispersie de 0,2 mm și lamă de cuțit. Raza difractată a trecut printr-o fantă de primire de 8,0 mm cu fante Soller de $2,5^\circ$ urmată de detectorul Lynxeye. Software-ul utilizat pentru colectarea datelor și analiză a fost Diffrac Plus XRD Commander și respectiv Diffrac Plus EVA. Probele s-au analizat în condiții ambientale ca probe de plăci subțiri utilizând pulberea așa cum s-a primit. Proba s-a preparat pe o placă de siliciu lustruită, cu fond zero (510) prin presare ușoară pe suprafața plată sau ambalată într-o cavitate tăiată. Proba s-a rotit în propriul său plan. Detaliile metodei de colectare a datelor s utilizate sunt:

- Interval unghiular: 2 până la $42^\circ 2\theta$
- Dimensiunea pasului: $0,05^\circ 2\theta$
- Timp de colectare: 0,5 s/pas (timp de colectare total: 6,40 min)

Datele IC au fost colectate pe un Metrohm 930 Compact IC Flex cu autosampler 858 Professional și monitor de unitate de dozare 800 Dosino, utilizând software-ul IC MagicNet. Probele cântărite cu exactitate au fost preparate sub formă de soluții stoc într-un solvent adecvat. Cuantificarea a fost obținută prin comparație cu soluțiile standard ale concentrației cunoscute a ionului analizat. Analizele au fost efectuate în duplicat și se dă o medie a valorilor, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

Metoda IC pentru cromatografie cationică

Parametru	Valoare
Tip de metodă	Schimb cationic
Coloană	Metrosep C 4 - 250 (4,0 x 250 mm)

Parametru	Valoare
Temperatură coloană (°C)	Ambiantă
Injecție (μl)	Variată
Deteție	Detector de conductivitate
Debit (ml/min)	0,9
Eluent	Acid azotic 1,7 mM
	Acid dipicolinic 0,7 mM într-o soluție apoasă 5% de acetonă

Metodă IC pentru cromatografia anionică

Parametru	Valoare
Tip de metodă	Schimb anionic
Coloană	Metrosep A Supp 5 - 150 (4,0 x 150 mm)
Temperatură coloană (°C)	Ambiantă
Injecție (μl)	Variată
Deteție	Detector de conductivitate
Debit (ml/min)	0,7
Eluent	Carbonat de sodiu 3,2 mM
	Bicarbonat de sodiu 1,0 mM într-o soluție apoasă 5% de acetonă

Analiza KF s-a efectuat pe un procesor de eșantion cu cuptor Metrohm 874 la 150 °C cu 851 Titranol Coulometer utilizând reactiv pentru cuptor Hydranal Coulomat AG și purjare cu azot. Probele solide cântărite au fost introduse într-un flacon de probe sigilat. Aproximativ 10 mg de probă s-au utilizat pe titrare și s-au efectuat determinări în duplicat. Este prezentată o medie a acestor rezultate cu excepția cazului în care se specifică altfel. Colectarea datelor și analiza s-au efectuat utilizând software-ul Tiamo.

Datele TGA au fost colectate pe un TA Instruments Discoveri TGA, echipat cu un autosampler cu 25 de poziții. În mod tipic, 5-10 mg din fiecare probă s-au încărcat pe o tavă DSC din aluminiu pre-tarată și încălzită la 10 °C/min de la temperatura ambiantă până la 350 °C. S-a menținut peste probă o purjare cu azot la 25 ml/min. Software-ul de control al instrumentului a fost TRIOS, iar datele au fost analizate utilizând analiza TRIOS sau Universal.

Datele DSC au fost colectate pe un TA Instruments Q2000 echipat cu un autosampler cu 50 de poziții. În mod tipic, 0,5-3 mg din fiecare probă, într-o tavă din aluminiu cu șif, s-au încălzit la 10 °C/min de la 25 °C până la 300 °C. S-a menținut peste probă o purjare de azot uscat la 50 ml/min. DSC cu temperatură modulată s-a efectuat utilizând o rată de încălzire fundamentală de 2 °C/min și parametrii de modulare a temperaturii de ±0,636 °C (amplitudine) la fiecare 60 de secunde (perioadă). Software-ul de control al instrumentului a fost Advantage pentru Q Series și Thermal Advantage și datele au fost analizate utilizând analiza Universal sau TRIOS.

Analiza de puritate HPLC cu fază inversă s-a efectuat pe un sistem Agilent seria HP1100 echipat cu un detector de matrice cu diode și utilizând software-ul ChemStation.

Metoda HPLC pentru determinările de puritate chimică

Parametru	Valoare		
Tip de metodă	Fază inversă cu eluare în gradient		
Preparare probă	Generală: 0,5 mg/ml în acetonitril : apă 1:1		
	Studiu de degradare forțată: 0,2 & 0,5 mg/ml în diferite medii		
Coloană	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 mm, 2,7 μm		
Temperatură coloană (°C)	25		
Injecție (μl)	5		
Lungime de undă, Lățimea benzii (nm)	255,90		
Debit (ml/min)	2		
Faza A	0,1% TFA în apă		
Faza B	0,085% TFA în acetonitril		
Orar	(min)	% Faza A	% Faza B

Parametru	Valoare		
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Exemplul 1: *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidă monosodică monohidrat (Forma 1)

- 5 *Acidul liber al N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei s-a cântărit în patru flacoane (50 mg pe flacon). NaOH (1M în apă) (vezi Tabelul 3 pentru echivalenți/volum adăugat) și apă (4 ml) s-au adăugat în fiecare dintre flacoanele de probe. Condițiile la care au fost supuse aceste probe sunt rezumate în Tabelul 3. Probele s-au menținut sub agitare în soluție timp de 3 ore. Apoi s-a încercat să se elimine apa pe un evaporator rotativ, însă după 3 ore cantitatea de apă eliminată a fost foarte mică. Soluțiile au fost apoi
- 10 răspândite pe lame de sticlă pentru a se evapora la temperatura camerei. Solidele formate au fost colectate și analizate prin XRPD, ¹H-RMN, HPLC, IC și KF. Analiza IC și KF au confirmat formarea sării monosodice, monohidrat. Analiza XRPD a confirmat formarea Formei 1 polimorfe.

Tabelul 3

Exemplu	Condiții de reacție	Puritate HPLC
1A	1,1 echiv. NaOH (142 μl)	97,1%
	menținută la RT	
1B	1,0 echiv. NaOH (129 μl)	96,8%
	adăugare de bază la 50 °C, apoi răcire la 5 °C imediat	
1C	1,0 echiv. NaOH (129 μl)	96,7%
	adăugare de bază la 40 °C, apoi răcire la 5 °C imediat	
1D	1,0 echiv. NaOH (129 μl)	96,7%
	adăugare de bază la 25 °C timp de 1 oră, apoi răcire la 5 °C	

15 **Exemplul 2: *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidă monosodică monohidrat (Forma 1)**

- Acidul liber al N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei (50 mg) a fost tratat cu un amestec de solvenți 9:1 (v:v) de acetonă și apă (0,5 ml). Suspensia rezultată a fost agitată la 25 °C înainte de a se adăuga NaOEt (1,1 echiv, soluție EtOH 1M). S-a adăugat suplimentar soluție de NaOEt până la dizolvare completă (total 1,3 echiv. NaOEt). S-a adăugat antisolvent *t*-butil metil eter (0,25 ml) la fiecare probă înainte de
- 20 germeni de *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidă monosodică monohidrat Forma 1 polimorfă (□2-4%). S-a adăugat suplimentar antisolvent *t*-butil metil eter pentru a obține un solvent final: raport antisolvent de 1:3 (exemplul 2A) și 1:5 (exemplul 2B). Probele au fost apoi agitate la 25 °C timp de 2 ore înainte de izolarea solidelor printr-o frită PE. Probele au fost apoi depozitate sub vid la temperatura camerei timp de 18 ore urmat de analiza prin XRPD, ¹H-RMN, HPLC, IC, KF, TGA și DSC.

Tabelul 4

Exemplu	Solvent final: raport antisolvent	Randament	Puritate HPLC
2A	1:3	34%	98,1%
2B	1:5	85%	97,6%

- 30 Analiza IC și KF au confirmat formarea sării monosodice, monohidrat. Analiza XRPD a confirmat formarea Formei 1 polimorfe. Spectrele XRPD sunt prezentate în Figura 1. Spectrele TGA și DSC sunt prezentate în Figura 2.

- Spectrele XRPD prezentate în Figura 1 au fost obținute direct după prepararea produsului, după depozitare timp de 1 săptămână și timp de 5 săptămâni la 40°C și 75% umiditate relativă, și după depozitare timp de 1 săptămână și timp de 5 săptămâni la 25°C și 97% umiditate relativă.
- 35 Spectrele XRPD prezentate în Figura 1 indică faptul că produsul obținut în Exemplul 2 prezintă stabilitate față de conversia în alte forme polimorfe după depozitare la temperatură și umiditate ridicate.

Exemplul 3: *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidă monosodică anhidră (Forma 2)

5 Sarea monosodică a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei (500 mg) a fost tratată cu un amestec de solvenți 10:1 (v:v) de alcool izopropilic și H₂O (30 ml), și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare la 25 °C timp de 30 de minute. Soluția limpede rezultată s-a evaporat apoi pentru a produce un produs cristalin, care a fost analizat prin XRPD, ¹H-RMN, HPLC, IC, KF, TGA și DSC.

10 Analiza IC și KF au confirmat formarea sării monosodice, anhidre. Puritatea HPLC a fost 96,5%. Analiza XRPD a confirmat formarea Formei 2 polimorfe. Spectrele XRPD sunt prezentate în Figura 3. Spectrele TGA și DSC sunt prezentate în Figura 4.

15 Spectrele XRPD prezentate în Figura 3 au fost obținute direct după prepararea produsului, după depozitare timp de 1 săptămână la 40°C și 75% umiditate relativă, și după depozitare timp de 1 săptămână la 25°C și 97% umiditate relativă. Figura 3 prezintă, de asemenea, spectrul XRPD pentru Forma 1 polimorfă pentru raportare. Spectrele XRPD prezentate în Figura 3 indică faptul că forma monosodică anhidră (Forma 2) obținută în Exemplul 3 este stabilă la temperatură ridicată (40°C), și se transformă în forma monosodică monohidrat (Forma 1) la umiditate ridicată (97% RH).

Exemplul comparativ 1: Acidul liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei

20 Acidul liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei s-a preparat așa cum este descris în WO 2016/131098 A1.

Exemplul comparativ 2: Sarea de potasiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei

25 Acidul liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-*s*-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*IH*-pirazol-3-sulfonamidei (100 mg) s-a cântărit și s-a adăugat KOH (1,1 echiv, soluție apoasă 1M, 283 μl). S-a adăugat apă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei până când s-a obținut o soluție limpede. Amestecul de reacție a fost lăsat sub agitare timp de 2 ore, și apoi apa a fost îndepărtată pe evaporatorul rotativ peste noapte pentru a produce un solid, care a fost analizat prin XRPD, ¹H-RMN, HPLC și IC.

30 Analiza IC a confirmat formarea sării de potasiu. Puritatea HPLC a fost 96,3%. Analiza XRPD a relevat un material complet amorf fără vârfuri de difracție distincte.

Încercările de a transforma sarea de potasiu într-o substanță cristalină prin evaporare din acetonitril sau alcool izopropilic nu au avut succes, producând în fiecare caz o gumă.

Exemplu de evaluare 1

35 Sarea de sodiu a Exemplului 2 și acidul liber al Exemplului comparativ 1 s-au evaluat pentru solubilitate în apă, stabilitate în medii apoase și rata de dizolvare intrinsecă. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5

Analiza	Exemplul 2	Exemplul comparativ 1
Solubilitate apoasă	81 mg/ml	<0,5 mg/ml
Stabilitate în medii apoase (24 ore la temperatura camerei)	Nicio degradare semnificativă	37% degradare
Stabilitate în medii apoase (24 ore la 50°C)	2,7% degradare	94% degradare
Rata de dizolvare intrinsecă (la pH 2)	10 μg/min·mm ²	4 μg/min·mm ²

40 Solubilitatea apoasă termodinamică a fost măsurată în apă. Sarea de sodiu s-a descoperit că este solubilă în apă (81 mg/ml) cu un pH rezultat de 9,7. Acidul liber s-a descoperit că este foarte slab solubil în apă (<0,5 mg/ml).

45 Pentru a măsura stabilitatea în medii apoase, sarea de sodiu a fost dizolvată în apă la o concentrație de 0,2 mg/ml. Din cauza solubilității foarte slabe a acidului liber, acidul liber a fost dizolvat într-un amestec 1:1 de apă și acetonitril la aceeași concentrație de 0,2 mg/ml. Probele au fost menținute la 50°C într-un flacon din chihlimbar și la temperatura camerei într-un flacon din chihlimbar, precum și un flacon transparent. Sarea de sodiu s-a descoperit că este stabilă în medii apoase, în timp ce acidul liber s-a descoperit că este nestabil.

50 Rata de dizolvare intrinsecă a fost măsurată printr-o procedură stabilită în Farmacopeea SUA, capitolul 1087. Rata de dizolvare intrinsecă a sării de sodiu s-a dovedit a fi cel puțin de două ori mai mare decât cea a acidului liber.

Sărurile de sodiu ale Exemplelor 1, 2 și 3 au proprietăți îmbunătățite în comparație cu acidul liber și sarea de potasiu a Exemplelor comparative 1 și 2. Aceste proprietăți îmbunătățite includ cristalinitatea, solubilitatea apoasă, rata de dizolvare intrinsecă, stabilitatea la depozitare la temperatură ridicată și/sau umiditate relativă ridicată, și stabilitate în medii apoase.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2016/131098

(57) Revendicări:

1. Sare de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidă, sau un hidrat sau solvat al acesteia.

2. Sare conform revendicării 1, în care sarea este o sare monosodică.

3. Sare conform revendicării 1 sau 2, în care sarea este un monohidrat.

4. Sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 3, în care sarea este cristalină.

5. Sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 4, în care sarea este o sare monosodică cristalină monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei.

6. Formă polimorfă a sării conform revendicării 5, având un spectru XRPD cuprinzând vârfuri la: 4,3 °2θ, 8,7 °2θ, și 20,6 °2θ, toate ±0,2 °2θ.

7. Formă polimorfă a sării conform revendicării 5 sau 6, având un spectru XRPD în care primele 10 varfuri cele mai intense includ 5 sau mai multe varfuri care au o valoare 2θ selectată dintre: 4,3 °2θ, 6,2 °2θ, 6,7 °2θ, 7,3 °2θ, 8,7 °2θ, 9,0 °2θ, 12,1 °2θ, 15,8 °2θ, 16,5 °2θ, 18,0 °2θ, 18,1 °2θ, 20,6 °2θ, 21,6 °2θ, și 24,5 °2θ, toate ±0,2 °2θ.

8. Procedeu pentru prepararea sării de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei, cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei și o sursă de ioni de sodiu în prezența unuia sau mai multor solvenți polari pentru a forma un amestec; și

(b) obținerea unei sări de sodiu solide a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei din amestec.

9. Procedeu conform revendicării 8, în care unul sau mai mulți solvenți polari utilizați în etapa (a) cuprind apă și un solvent organic aprotic polar.

10. Procedeu pentru prepararea unei sări monosodice cristaline monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei în formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7, cuprinzând:

(a) contactarea acidului liber al *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei cu o sursă de ioni de sodiu în prezența apei și opțional a unui solvent organic aprotic polar pentru a forma o soluție; sau dizolvarea sării monosodice a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei într-un amestec de solvenți cuprinzând apă și opțional un solvent organic aprotic polar pentru a forma o soluție; și

(b) obținerea unei sări monosodice cristaline monohidrat a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei în formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7 din soluție.

11. Procedeu conform revendicării 9 sau 10, în care solventul organic aprotic polar utilizat în etapa (a) este acetona.

12. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 8 la 11, în care sarea de sodiu a *N*-((1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)carbamoil)-1-izopropil-*1H*-pirazol-3-sulfonamidei este obținută în etapa (b) prin adăugarea unui antisolvent.

13. Procedeu conform revendicării 12, în care antisolventul este terț-butil-metil-eterul.

14. Compoziție farmaceutică cuprinzând o sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, sau o formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7, și un excipient acceptabil farmaceutic.

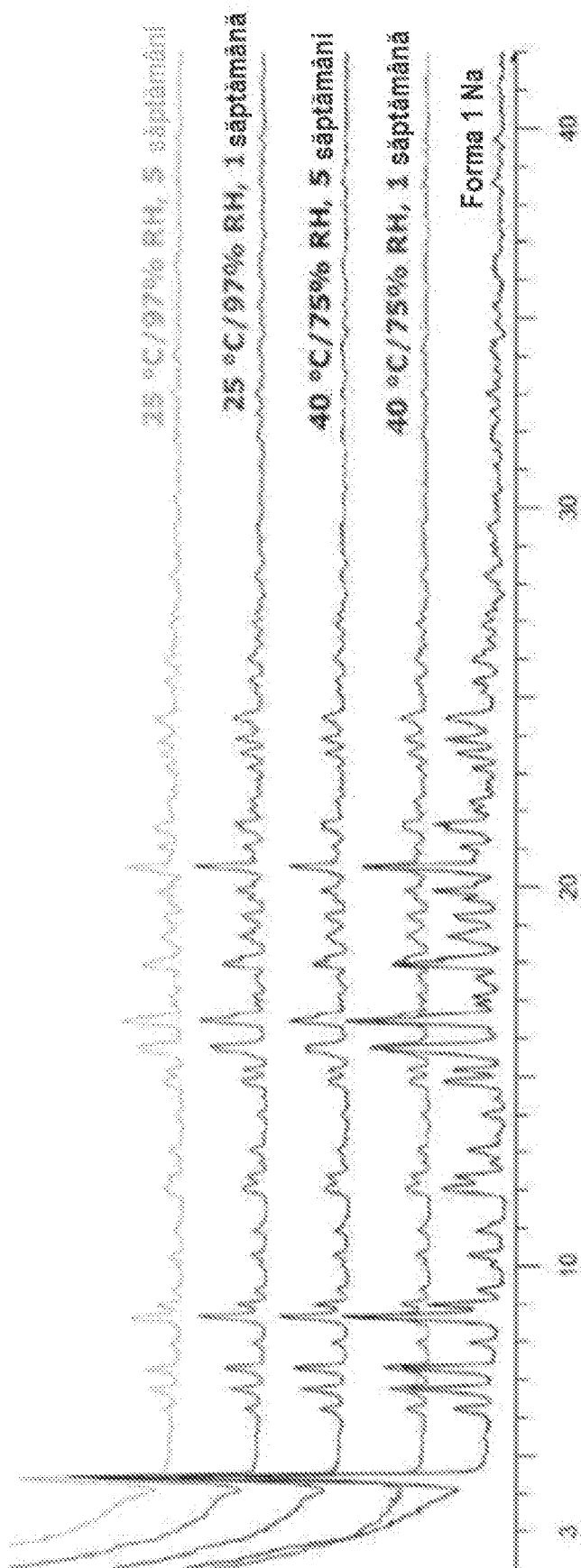
15. Sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, sau formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare în medicină.

16. Sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, sau formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni, în care boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată dintre:

- (i) inflamația;
- (ii) o boală auto-imună;
- (iii) cancer;
- (iv) o infecție;
- (v) o boală a sistemului nervos central;
- (vi) o boală metabolică;
- (vii) o boală cardiovasculară;
- (viii) o boală respiratorie;
- (ix) o boală hepatică;
- (x) o boală renală;
- (xi) o boală oculară;
- (xii) o boală de piele;
- (xiii) o afecțiune limfatică;
- (xiv) o tulburare psihologică;
- (xv) boală grefă contra gazdă;
- (xvi) alodinie; și
- (xvii) orice boală în care s-a determinat că individul poartă o mutație non-silențioasă a liniei germinative sau somatice în NLRP3.

17. Sare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, sau formă polimorfă conform revendicării 6 sau 7, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli, tulburări sau afecțiuni, în care boala, tulburarea sau afecțiunea este selectată dintre:

- (i) sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS);
- (ii) sindromul Muckle-Wells (MWS);
- (iii) sindromul familial autoinflamator la rece (FCAS);
- (iv) boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID);
- (v) febra mediteraneană familială (FMF);
- (vi) artrita piogenică, piodermia cangrenoasă și sindromul acneic (PAPA);
- (vii) hiperimunoglobulinemia D și sindromul febrei periodice (HIDS);
- (viii) factorul necrozei tumorale (TNF) sindromul periodic asociat receptorului (TRAPS);
- (ix) artrita idiopatică juvenilă sistemică;
- (x) boala Still cu debut la adulți (AOSD);
- (xi) policondrita recidivantă;
- (xii) sindromul Schnitzler;
- (xiii) sindromul Sweet;
- (xiv) boala Behcet;
- (xv) sindromul anti-sintetază;
- (xvi) deficiența antagonistului receptorului interleukinei 1 (DIRA); și
- (xvii) haploinsuficiența A20 (HA20).



Scală-2-Teta

Fig. 1

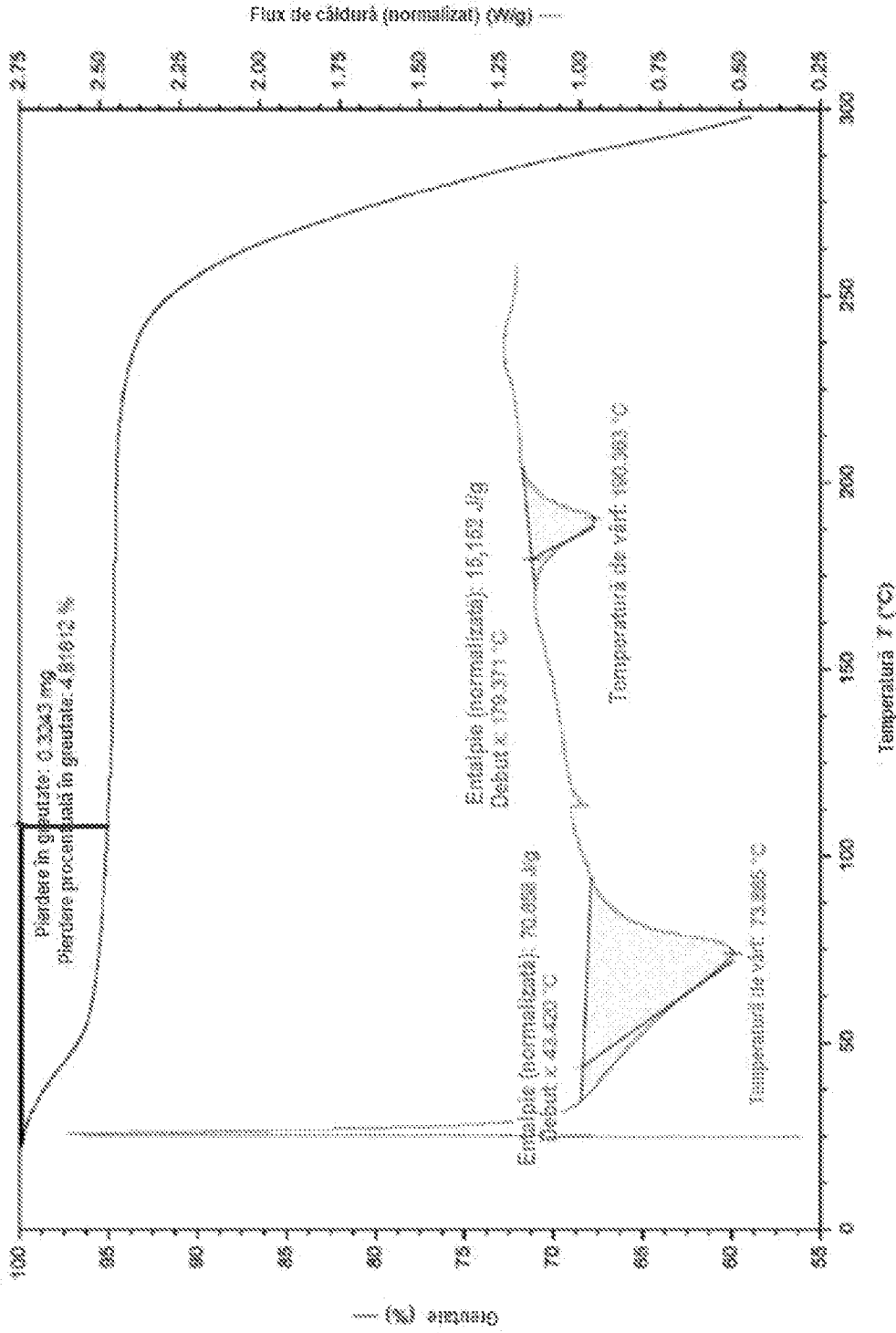
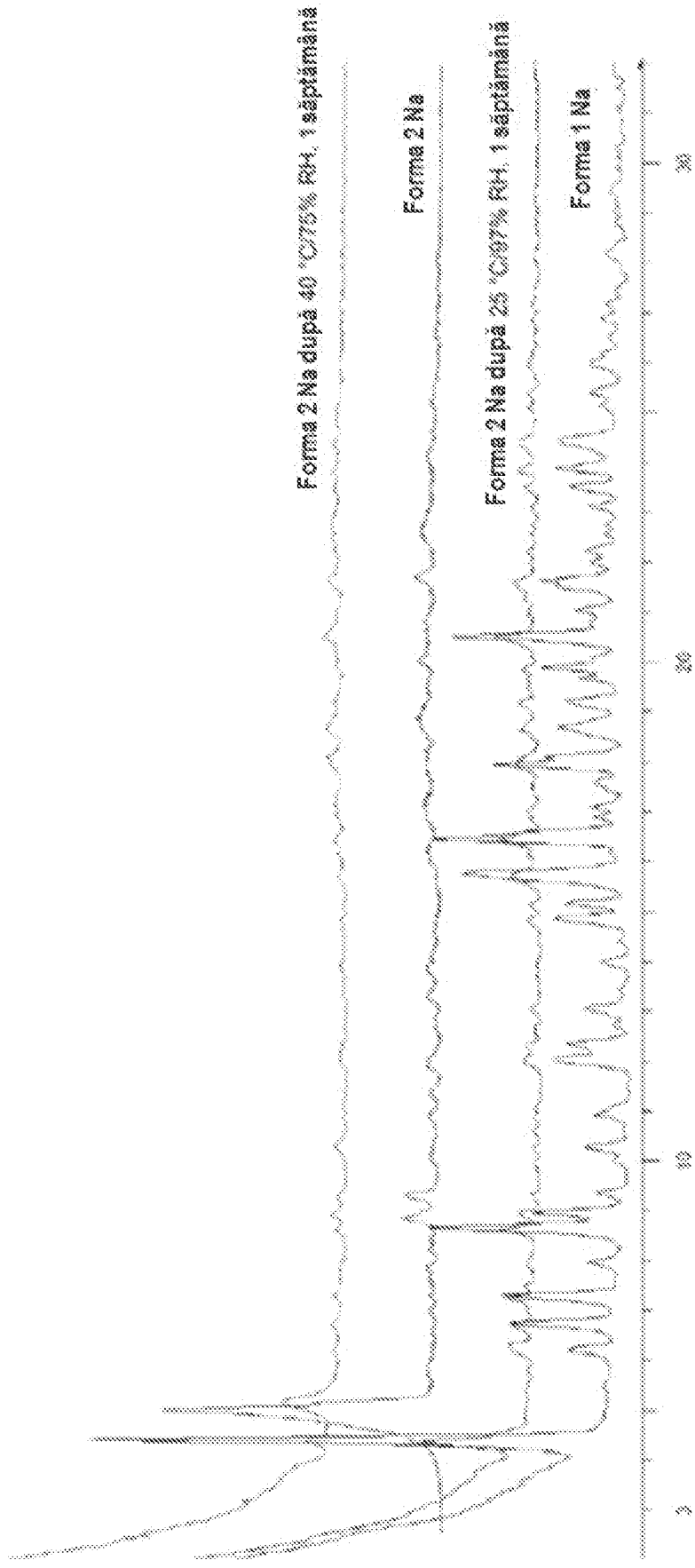


Fig. 2



Scală-2-Teta

Fig. 3

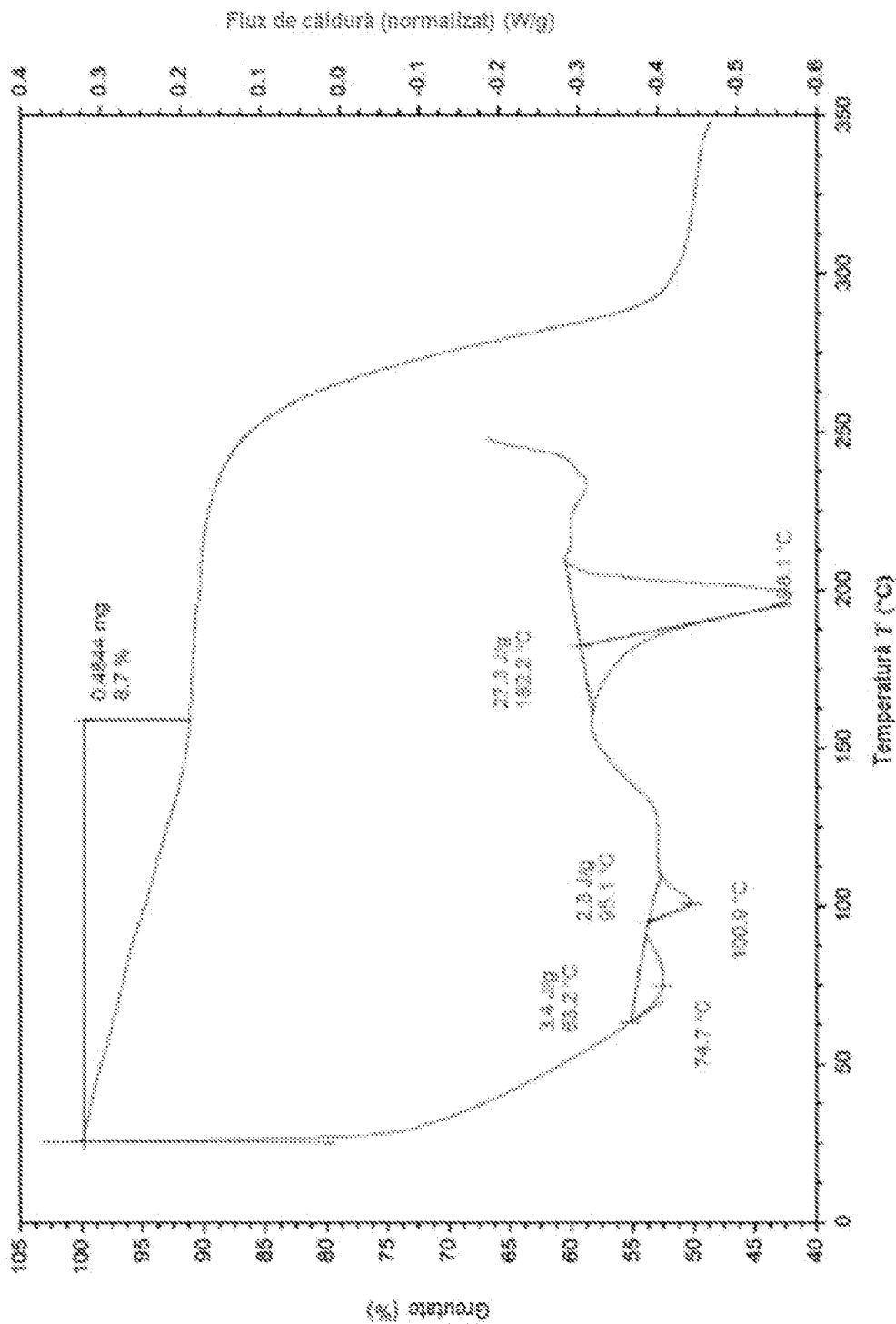


Fig. 4