

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293509 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.28

(22) Дата подачи заявки
2021.06.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

(31) 63/035,313

(32) 2020.06.05

(33) US

(86) PCT/EP2021/065075

(87) WO 2021/245281 2021.12.09

(71) Заявитель:

НОЭМА ФАРМА АГ (СН)

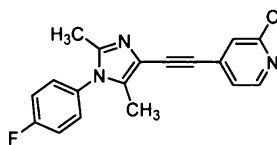
(72) Изобретатель:

Гарибальди Джордж (СН)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения комплекса туберозного склероза у субъекта, нуждающегося в этом, введением субъекту композиций, включающих mGlu5 отрицательный аллостерический модулятор (NAM), структура которого представлена формулой I.



A1

202293509

202293509

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576705EA/23

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США 63/035310, поданной 5 июня 2020 года, содержание которой полностью включено в настоящее описание в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Настоящее изобретение относится к области медицины и лечению медицинских состояний, связанных с комплексом туберозного склероза. Точнее, настоящее изобретение относится к применению композиций, включающих 2-хлор-4-[1-(4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-имидазол-4-илэтинил]пиридин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения или уменьшения интенсивности симптомов медицинских состояний, связанных с комплексом туберозного склероза.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

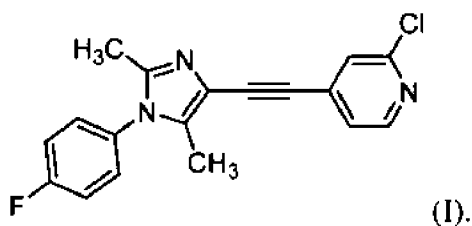
[003] Комплекс туберозного склероза (tuberous sclerosis complex - TSC) представляет собой генетическое заболевание, характеризующееся ростом многочисленных нераковых опухолей во множестве частей тела, таких как кожа, мозг, почки и другие органы. TSC может вызвать проблемы с развитием и в некоторых случаях привести к серьезным проблемам со здоровьем. Обычно TSC возникает в результате мутаций в генах TSC1 или TSC2, которые кодируют белки гамартин и туберин, соответственно, причем мутации TSC2 составляют большинство и, как правило, вызывают более тяжелые симптомы.

[004] В настоящее время не существует способов лечения TSC. Хотя такие препараты, как противозепилептические средства, могут помочь в лечении некоторых типов расстройств, связанных с TSC (например, судорожных приступов), некоторые из этих препаратов вызывают значительные побочные эффекты, что ограничивает их медицинское применение.

[005] Таким образом, в медицине существует неудовлетворенная потребность в разработке новых способов лечения TSC без серьезных побочных эффектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения медицинских состояний, связанных с комплексом туберозного склероза (TSC), включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение представляет собой соединение формулы I:



[007] В некоторых вариантах осуществления в лечении используется композиция, включающая кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносulfатной соли соединения формулы I, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой по существу представлена на фигуре 1. В частности, форма А характеризуется пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРДГ), полученной с помощью $\text{CuK}\alpha$, при следующих углах 2θ (2 тета): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$. По результатам анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), температура плавления ($T_{\text{пл}}$) кристаллической формы А равна примерно $180\text{-}190^\circ\text{C}$.

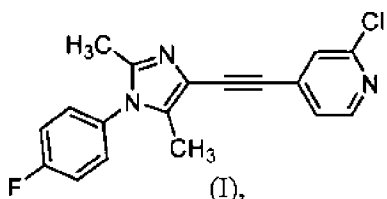
[008] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в лечении используется композиция, включающая кристаллическую моногидратную форму (форму В) моносulfатной соли соединения формулы I, ПРДГ которой по существу представлена на фигуре 2. По результатам анализа с помощью ДСК, $T_{\text{пл}}$ кристаллической формы В равна примерно $60\text{-}70^\circ\text{C}$.

[009] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в лечении используется композиция, включающая кристаллическую гемигидратную форму (форму С) гемисulfатной соли соединения формулы I, ПРДГ которой по существу представлена на фигуре 3. По результатам анализа с помощью ДСК, температура плавления ($T_{\text{пл}}$) кристаллической формы С равна примерно $90\text{-}100^\circ\text{C}$.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения используемая композиция представляет собой препарат в форме таблетки, такой как препарат в форме таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества, или препарат в форме матричного пеллета с модифицированным высвобождением действующего вещества, который может быть заключен в капсулу, как описано в настоящем документе.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в лечении используется композиция, включающая фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I, где в указанной соли кристаллическая форма А составляет 90% по массе или более (например, 95% по массе или более или 99% по массе или более) из расчета на общую массу соли, присутствующей в композиции.

[0012] Настоящее изобретение также относится к твердой фармацевтической композиции, включающей твердую форму соединения формулы I:

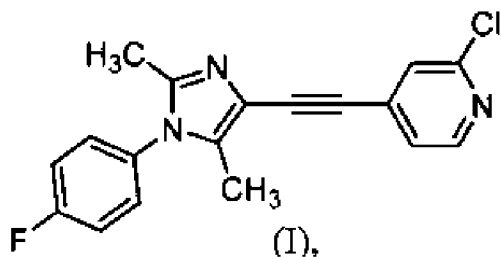


где твердая форма представляет собой кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносульфатной соли соединения формулы I, характеризующуюся по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРДГ), полученной с помощью $\text{CuK}\alpha$ излучения, выбранными из пиков при следующих углах 2θ (2 тета): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$; медианный размер частиц ($Dv50$) указанной формы меньше или равен примерно 100 мкм, где указанная твердая фармацевтическая композиция представляет собой форму матричного пеллета. В некоторых вариантах осуществления размер частиц указанной твердой формы составляет менее 47 мкм (например, примерно 25 мкм или менее или примерно 10 мкм или менее).

[0013] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает форму А моносульфатной соли, характеризующуюся пиками на ПРДГ, полученной с помощью $\text{CuK}\alpha$ излучения, при следующих углах 2θ (2 тета): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает моносульфатную соль формы А, характеризующуюся ПРДГ, по существу представленной на фигуре 1.

[0015] Настоящее изобретение также включает способ получения матричных пеллетов, включающих кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносульфатной соли соединения формулы I:

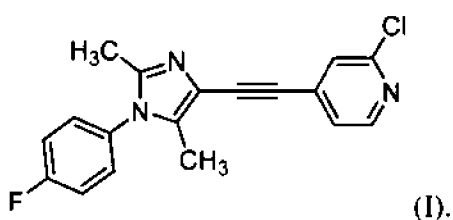


где указанный способ включает гранулирование формы А моносульфатной соли и одного или нескольких полимеров с очищенной водой с получением смеси; экструдирование, сферонизацию, сушку и просеивание смеси с получением твердого материала; и смешивание твердого материала с другим фармацевтическим эксципиентом с получением матричных пеллетов.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения дополнительно включает заполнение капсулы матричными пеллетами с

получением капсулы матричных пеллетов. В некоторых вариантах осуществления один или несколько полимеров выбраны из группы, состоящей из целлюлозы, такой как микрокристаллическая целлюлоза, сополимера метакриловой кислоты и гипромеллозы. В некоторых вариантах осуществления другой фармацевтический эксципиент представляет собой тальк.

[0017] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения TSC, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (negative allosteric modulator - NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



[0018] Подробное описание одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения представлено в описании ниже. Другие отличительные признаки, предметы и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенных ниже рисунков, описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0019] На фигуре 1 представлена иллюстративная ПРДГ кристаллической ангидратной формы (формы А) моносульфата соединения формулы I.

[0020] На фигуре 2 представлена иллюстративная ПРДГ кристаллической моногидратной формы (формы В) моносульфата соединения формулы I.

[0021] На фигуре 3 представлена иллюстративная ПРДГ кристаллической гемигидратной формы (формы С) гемисульфата соединения формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение относится к способам лечения медицинских состояний, связанных с комплексом туберозного склероза (TSC) у субъекта, нуждающегося в этом. Настоящее изобретение также описывает лечение медицинских состояний, связанных с TSC, применением определенных кристаллических форм фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I. Кроме того, настоящее изобретение относится к твердой форме кристаллической ангидратной формы (формы А) моносульфатной соли соединения формулы I, где размер частиц (Dv50) твердой формы меньше и равен примерно 100 мкм (например, меньше 47 мкм или 10 мкм или менее).

Определения

[0023] Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже представлено

определение ряда терминов и фраз.

[0024] Если не указано иное, значения всех технических и научных терминов, используемых в настоящем описании, соответствуют значениям, которые обычно имеют в виду специалисты в области, к которой относится настоящее изобретение. Значения аббревиатур, используемых в настоящем описании, являются общепризнанными значениями в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, представленные в настоящем описании, получены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0025] В описании, где композиции описаны как «имеющие», «включающие» или «содержащие» конкретные компоненты, или где способы и методы описаны как «имеющие», «включающие» или «содержащие» конкретные стадии, подразумевается, что существуют также композиции по настоящему изобретению, которые состоят по существу из перечисленных компонентов или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют способы и методы по настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из перечисленных стадий технологической обработки.

[0026] Когда в настоящей заявке говорится, что элемент или компонент включен в список перечисленных элементов или компонентов и/или выбран из него, следует иметь в виду, что указанный элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более указанных элементов или компонентов.

[0027] Кроме того, следует иметь в виду, что элементы и/или отличительные признаки композиции или способа, которые описаны в настоящем документе, могут быть объединены различными способами без отступления от существа и объема настоящего изобретения, как явного, так и подразумеваемого в настоящем документе. Например, когда делается ссылка на конкретное соединение, это соединение может быть использовано в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или способов по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в рамках настоящего документа варианты осуществления описаны и показаны таким образом, чтобы обеспечить ясное и краткое изложение заявки, но предполагается и будет принято во внимание, что варианты осуществления могут по-разному объединяться или разделяться без выделения их из общей идеи и предмета(ов) по настоящему изобретению. Например, следует иметь в виду, что все признаки, описанные и показанные в настоящем документе, могут применяться ко всем аспектам предмета(ов), описанного(ых) и показанного(ых) в настоящем документе.

[0028] Артикли “a” и “an” используются в настоящем описании для обозначения одного или нескольких (т.е. по меньшей мере одного) грамматического предмета статьи, если в контексте не указано иное. Например, термин «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0029] Союз «и/или» используется в настоящем описании для обозначения либо

союза «и», либо союза «или», если не указано иное.

[0030] Следует иметь в виду, что выражение «по меньшей мере один из» включает отдельно каждый из предметов, перечисленных после данного выражения, и различные комбинации двух или более перечисленных предметов, если иное не следует из контекста и применения. Следует также иметь в виду, что союз «и/или», относящийся к трем указанным предметам или большему их количеству, имеет такое же значение, если иное не следует из контекста.

[0031] Использование терминов «включают», «включает», «включающий», «имеют», «имеет», «имеющий», «содержат», «содержит» или «содержащий», в том числе и их грамматических эквивалентов, следует рассматривать в целом как открытое и не ограничивающее, например не исключающее дополнительные, не перечисленные элементы или стадии, если иное не указано конкретно или не следует из контекста.

[0032] В тех случаях, когда термин «примерно» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само указанное конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Термин «примерно», когда используется в настоящем документе, относится к вариативности, составляющей $\pm 10\%$ от номинального значения, если иное не указано или не следует из контекста.

[0033] В различных местах настоящего документа переменные или параметры описаны как группы переменных или параметров или с использованием интервалов значений. В частности подразумевается, что описание включает каждый отдельный представитель и каждую отдельную комбинацию представителей таких групп и интервалов значений. Например, целое число в интервале от 0 до 40 конкретно предназначено для раскрытия каждого значения из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, а целое число в интервале от 1 до 20 конкретно предназначено для раскрытия каждого значения из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

[0034] Применение любого и всех примеров или водных слов перед примерами в настоящем описании, а частности «такой как» или «включая», предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивает его объем, если это не указано конкретно. Никакие формулировки в описании не должны интерпретироваться как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как значимый для практического осуществления настоящего изобретения.

[0035] Как правило, процентное содержание композиций приводится из расчета на массу, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то регулирующим для переменной является его предыдущее определение.

[0036] Термин «композиция», «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический препарат», когда используется в настоящем описании, относится к комбинации активного ингредиента с эксципиентом или носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или

терапевтического применения в условиях *in vivo* или *ex vivo*.

[0037] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, молекулярным образованиям, композициям, материалам и/или лекарственным формам, которые не вызывают неблагоприятной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации, и/или которые одобрены или утверждены регулирующим органом федерального правительства или правительства штата либо соответствующим органом в странах, отличных от США, или включены в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения на животных, точнее на людях.

[0038] Термин «фармацевтически приемлемая соль», когда используется в настоящем описании, относится к любой соли кислотной или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, в соединении формулы (I)), где соль подходит для введения в фармацевтический препарат.

[0039] Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться для получения солей, применимых в качестве промежуточных продуктов при получении соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

[0040] Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочно-земельных металлов (например, магния и кальция), соли аммония, соединения формулы NWA_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и т.п.

[0041] Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, моносulfат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают соединения анионов соединений по настоящему изобретению с подходящим катионом, таким как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ , NW_4^+ (где W может представлять собой C_{1-4} алкильную группу) и т.п.

[0042] Подходящими для терапевтического применения считаются соли соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также

могут найти применение, например при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[0043] Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», когда используется в настоящем описании, относится к веществу, которое способствует введению активного ингредиента и/или его абсорбции в организме пациента и может вводиться в композиции по настоящему изобретению без значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, физиологические растворы, такие как фосфатно-буферный физиологический раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле»), раствор Рингера с лактатом, обычную сахарозу, обычную глюкозу, связующие вещества, наполнители, дезинтегранты, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными веществами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для регулирования осмотического давления, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не вступают в неблагоприятную реакцию с соединениями по настоящему изобретению. Примеры эксципиентов см. в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

[0044] Термин «субъект», относящийся к тому, кому предназначено введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, в частности пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого пациента (например, взрослого молодого человека, взрослого человека среднего возраста или взрослого пожилого человека)) и/или животное кроме человека, например млекопитающих, таких как приматы (например, циномопгусовые обезьяны, макаки-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, животные отряда грызунов, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное кроме человека.

[0045] Термин «твердая лекарственная форма», когда используется в настоящем описании, означает фармацевтическую(ие) дозу(ы) в твердой форме, например таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, сухие порошковые ингаляторы и жевательные таблетки.

[0046] Термин «введение», когда используется в настоящем описании, означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местное введение, внутривенное введение, парентеральное введение, интраперитонеальное введение, внутримышечное введение, интратекальное введение, внутричерепное введение, интраназальное введение,

трансмукозальное (например, буккальное, сублингвальное, назальное или трансдермальное) введение, подкожное введение или имплантацию субъекту устройства медленного высвобождения действующего вещества, например мини-осмотического насоса. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных препаратов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и т.д.

[0047] Термин «совместное введение» означает, что композиция, описанная в настоящем документе, вводится одновременно с введением, непосредственно перед введением или сразу после введения одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, противоракового средства, химиотерапевтического средства или средства для лечения нейродегенеративного заболевания). Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться пациенту отдельно или при совместном введении. Считается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения или введение в комбинации (т.е. введение более одного соединения или средства). Таким образом, препараты при желании также могут объединяться с другими активными ингредиентами (например, для снижения метаболического расщепления).

[0048] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение», когда используются в настоящем описании и если не указано иное, подразумевают действие, которое осуществляют, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, и которое снижает тяжесть заболевания, расстройства или состояния либо задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (например, «терапевтическое лечение»). Термины «лечить», «лечащий» и «лечение», когда используются в настоящем описании, могут включать любой эффект, например уменьшение, снижение тяжести симптомов, модулирование, облегчение состояния или устранение (очага заболевания), которое приводит к улучшению состояния, положительной динамике заболевания, расстройства и т.п., в том числе одного или нескольких его симптомов. Лечение может представлять собой излечение, улучшение состояния или по меньшей мере частичное облегчения расстройства.

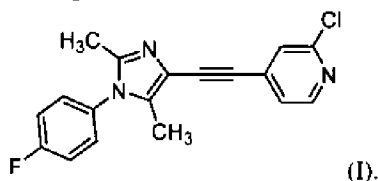
[0049] Фраза «терапевтически эффективное количество», когда используется в настоящем описании, означает количество соединения (например, соединения формулы I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем изобретении, могут вводиться в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. Терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли может

представлять собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, например количество, которое приводит к уменьшению тяжести симптомов заболевания, такого как TSC.

[0050] Комплекс туберозного склероза (TSC) представляет собой редкое мультисистемное генетическое заболевание, которое вызывает рост доброкачественных опухолей в головном мозге и других жизненно важных органах, таких как почки, сердце, глаза, легкие и кожа. TSC обычно поражает центральную нервную систему и приводит к появлению сочетания симптомов, включая судороги, задержку развития, поведенческие проблемы, аномалии кожи и заболевания почек. См., например, <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Tuberous-Sclerosis-Fact-Sheet>.

Соединение

[0051] Соединение формулы I, которое показано ниже, представляет собой отрицательный аллострический модулятор (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5), также известный как 2-хлор-4-[1-(4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-имидазол-4-илэтинил]пиридин:



[0052] Способ химического синтеза соединения формулы I (включая пример 1, представленный ниже) описан в Патенте США № 7332510, который введен в настоящее описание во всей полноте в качестве ссылки.

[0053] Следует иметь в виду, что соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, включает кристаллические твердые формы свободного основания или фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I, которое описано в настоящем документе.

[0054] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы I с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная (или сернистая) кислота, сульфуронозная кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота. Иллюстративным примером фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I является моносulfатная соль или гемисulfатная соль.

[0055] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой

моносulfатную соль или гемисulfатную соль, каждая из которых представлена в гидратной или ангидратной форме (например, ангидрат, гемигидрат или моногидрат).

[0056] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представлена в кристаллической форме или в аморфной форме.

[0057] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представлено в кристаллической ангидратной форме (форме А) моносulfатной соли соединения формулы I, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой представлена на фигуре 1. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРДГ), полученной с помощью $\text{CuK}\alpha$ излучения, выбранными из пиков при следующих углах 2θ (2θ): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$. Согласно ДСК анализу, температура плавления $T_{\text{пл}}$ кристаллической формы А обычно равна примерно $180\text{-}190^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется инфракрасным спектром, содержащим резкие полосы при $3068, 2730, 2618, 2236, 2213, 1628, 1587, 1569, 1518, 1384, 1374, 1295, 1236, 1168, 1157, 1116, 1064, 1019, 902, 855, 786$ и 674 см^{-1} ($\pm 3 \text{ см}^{-1}$).

[0058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представлено в кристаллической моногидратной форме (форме В) моносulfатной соли соединения формулы I, где форма В характеризуется ПРДГ, которая по существу представлена на фигуре 2. По данным ДСК анализа, $T_{\text{пл}}$ кристаллической формы В равна примерно $60\text{-}70^\circ\text{C}$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представлено в кристаллической гемигидратной форме (форме С) гемисulfатной соли соединения формулы I, где форма С характеризуется ПРДГ, которая по существу представлена на фигуре 3. По данным ДСК анализа, $T_{\text{пл}}$ кристаллической формы С равна примерно $90\text{-}100^\circ\text{C}$.

Фармацевтические композиции

[0060] В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции, такой как фармацевтическая композиция, включающей соединение формулы I или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент для лечения TSC у субъекта, нуждающегося в этом. В различных вариантах осуществления композиция представляет собой твердую фармацевтическую композицию.

[0061] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно $0,01 \text{ мг}$ до примерно 30 мг , от примерно $0,05 \text{ мг}$ до примерно 20 мг , от примерно $0,1 \text{ мг}$ до примерно 10 мг , от примерно $0,5 \text{ мг}$ до примерно 10 мг , от примерно 1 мг до примерно 10 мг , от примерно 2 мг до примерно 10 мг , от примерно 3 мг до примерно 10 мг , от примерно 4 мг

примерно 3,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 1,5 мг или примерно 1,0 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 5,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,0 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,0 мг или примерно 0,5 мг.

[0069]

[0070] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от примерно 0,01% до примерно 20% по массе, от примерно 0,05% до примерно 15% по массе, примерно от 0,1% до примерно 10% по массе, от примерно 0,1% до примерно 5% по массе, от примерно 0,1% до примерно 1% по массе или от примерно 0,1% до примерно 0,5% по массе в расчете на общую массу композиции.

[0071] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,05% до примерно 15% по массе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,1% до примерно 0,5% по массе.

[0073] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы I с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, сульфуроновая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, ванная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

[0074] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой моносulfатную соль или гемисulfатную соль, и каждая из указанных солей представлена в форме гидрата или ангидрата (например, ангидрата, гемигидрата или моногидрата).

[0075] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представлена в кристаллической форме или аморфной форме.

[0076] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают

кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносulfатной соли соединения формулы I, где порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) указанной формы А по существу представлена на фигуре 1. По данным анализа ДСК, $T_{пл}$ кристаллической формы А равна примерно 180-190°C (например, $180 \pm 1^\circ\text{C}$, $182 \pm 1^\circ\text{C}$, $184 \pm 1^\circ\text{C}$, $186 \pm 1^\circ\text{C}$, $188 \pm 1^\circ\text{C}$ или $190 \pm 1^\circ\text{C}$).

[0077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают кристаллическую моногидратную форму (форма В) моносulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ указанной формы В по существу представлена на фигуре 2. По данным анализа ДСК, $T_{пл}$ кристаллической формы В равна примерно 60-70°C (например, $60 \pm 1^\circ\text{C}$, $62 \pm 1^\circ\text{C}$, $64 \pm 1^\circ\text{C}$, $66 \pm 1^\circ\text{C}$, $68 \pm 1^\circ\text{C}$ или $70 \pm 1^\circ\text{C}$).

[0078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают кристаллическую гемигидратную форму (форму С) гемисulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ указанной формы С по существу представлена на фигуре 3. По данным анализа ДСК, $T_{пл}$ кристаллической формы С равна примерно 90-100°C (например, $90 \pm 1^\circ\text{C}$, $92 \pm 1^\circ\text{C}$, $94 \pm 1^\circ\text{C}$, $96 \pm 1^\circ\text{C}$, $98 \pm 1^\circ\text{C}$ или $100 \pm 1^\circ\text{C}$).

[0079] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают аморфную форму моносulfатной соли соединения формулы I, где указанная аморфная форма характеризуется инфракрасным спектром, содержащим линии поглощения при 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 и 670 см^{-1} ($\pm 3 \text{ см}^{-1}$).

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой препарат в форме таблетки, такой как препарат в форме таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества, или препарат в форме матричных пеллетов, такой как препарат в форме матричных пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, который может быть инкапсулирован в капсулу. Термин «препарат с модифицированным высвобождением действующего вещества» или «лекарственная форма с модифицированным высвобождением действующего вещества», когда используется в настоящем описании, относится к механизму, который (в отличие от лекарственной формы с немедленным высвобождением действующего вещества) доставляет лекарственное средство с задержкой после его введения (лекарственная форма с отсроченным высвобождением действующего вещества) или в течение длительного периода времени (лекарственная форма с пролонгированным высвобождением действующего вещества). См. Perrie et al., *Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting* (2nd), 2012, 7-13.

[0081] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат

матричных пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг (например, от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг, от примерно 0,2 мг до примерно 0,3 мг, от примерно 0,6 мг до примерно 0,7 мг или от примерно 1,2 мг до примерно 1,4 мг).

[0082] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат в форме пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от примерно 0,01% до примерно 20% по массе (например, от примерно 0,05% до примерно 15% по массе, от примерно 0,1% до примерно 1% по массе, от от примерно 0,1% до примерно 0,5% по массе), из расчета на общую массу композиции.

[0083] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, включает кристаллическую ангидратную форму (форму A) моносulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ указанной формы A по существу представлена на фигуре 1; и форма A моносulfатной соли присутствует в композиции в количестве от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг (например, от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг, от примерно 0,2 мг до примерно 0,3 мг, от примерно 0,6 мг до примерно 0,7 мг или от примерно 1,2 мг до примерно 1,4 мг).

[0084] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, включает кристаллическую ангидратную форму (форму A) моносulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ указанной формы A по существу представлена на фигуре 1; и форма A моносulfатной соли присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 20% по массе (например, от примерно 0,05% до примерно 15% по массе, от примерно 0,1% до примерно 1% по массе или от примерно 0,1% до примерно 0,5% по массе) из расчета на общую массу композиции.

[0085] Как описано в настоящем документе, настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, включающей твердую форму соединения формулы I, в частности кристаллическую ангидратную форму (форму A) моносulfатной соли соединения формулы I; где композиция представлена в форме матричных пеллетов, и средний размер частиц (D_{v50}) указанной твердой формы меньше или равен примерно 100 мкм. D_{v50} может определяться методом LA-950 лазерной дифракции. См., например, https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle_Characterization/Downloads/Technical_Notes/TN159_LA-950_Laser_Diffraction_Technique.pdf.

[0086] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает матричные пеллеты твердой формы с размером частиц менее 47 мкм, менее 45 мкм, менее 40 мкм, менее 35 мкм, менее 30 мкм, менее 25

мкм, менее 20 мкм, менее 15 мкм, менее 10 мкм или менее 5 мкм. В определенных вариантах осуществления размер частиц твердой формы равен примерно 10 мкм или менее (например, примерно 10 мкм, примерно 9 мкм, примерно 8 мкм, примерно 7 мкм, примерно 6 мкм, примерно 5 мкм, примерно 4 мкм, примерно 3 мкм, примерно 2 мкм, или примерно 1 мкм).

[0087] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения размер частиц твердой формы составляет менее 47 мкм и форма А моносульфатной соли присутствует в композиции в количестве, составляющем 1% по массе или менее из расчета на общую массу композиции.

[0088] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения размер частиц твердой формы составляет примерно 10 мкм или менее (например, примерно 3,3 мкм), и форма А моносульфатной соли присутствует в композиции в количестве 0,5% по массе или менее (например, 0,1% по массе) из расчета на общую массу композиции.

[0089] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтический эксципиент, включающий полимер, связующее вещество, дезинтегрант, смазывающее вещество и вещество, способствующее скольжению.

[0090] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения полимер представляет собой полимер, образующий матрицу (например, микрокристаллическую целлюлозу), полимер, реагирующий на pH (например, сополимер метакриловой кислоты) или связующее вещество (например, гипромеллозу). В определенных вариантах осуществления полимер представляет собой один или несколько полимеров, выбранных из группы, состоящей из целлюлозы, такой как микрокристаллическая целлюлоза, сополимера метакриловой кислоты и гипромеллозы. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой тальк.

[0091] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут вводиться различными способами, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное введение, введение в виде суппозитория, местное введение, парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и интракраниальное), внутриочаговое введение, интратекальное введение, интраназальное введение, трансмукозальное введение (например, буккальное, сублингвальное, назальное, трансдермальное) или имплантацию субъекту устройства медленного высвобождения, например, мини-осмотического насоса. В определенных вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем изобретении, вводятся перорально.

[0092] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, также могут вводиться постоянно («длительное введение»). Термин «длительное введение» относится к введению соединения или его фармацевтической композиции в течение длительного периода времени, например в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т.д., или к введению, которое может продолжаться неопределенно долго, например

до конца жизни субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретения длительное введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения в крови, например в пределах терапевтического окна. в течение длительного периода времени.

[0093] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть представлены в лекарственных формах стандартной дозы для облегчения точного дозирования. Термин «лекарственная форма стандартной дозы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для введения людям и другим млекопитающим, причем каждая единица содержит предопределенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом. В различных вариантах осуществления фармацевтические лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут вводиться в лекарственной форме стандартной дозы. Типичные лекарственные формы стандартной дозы включают ампулы и шприцы, предварительно заполненные определенным количеством жидких композиций, или, в случае твердых композиций, таблетки, пилюли, капсулы и т.п.

[0094] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, вводятся пациенту в виде твердой лекарственной формы. В определенных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой капсулу (например, препарат в форме пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, инкапсулированных в капсулу). В определенных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку (например, препарат в форме таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества).

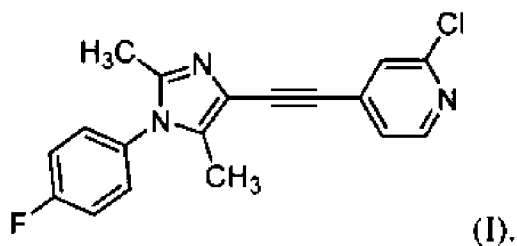
[0095] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, включают соединение формулы I в качестве единственного активного ингредиента или в комбинации с другими активными ингредиентами.

[0096] Хотя описание фармацевтических композиций, предложенных в настоящем документе, относится, главным образом, к фармацевтическим композициям, которые подходят для введения людям, квалифицированному специалисту будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для получения композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо известна, и обычный квалифицированный ветеринарный фармаколог может разработать и/или выполнить такую модификацию с помощью обычных экспериментов. Общие соображения по составлению и/или изготовлению фармацевтических композиций можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

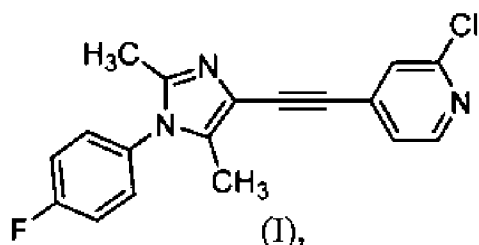
Способы применения и лечения

[0097] В одном аспекте в настоящее изобретение относится к способам лечения медицинского состояния, связанного с комплексом туберозного склероза (TSC) у субъекта (например, у человека), нуждающегося в этом.

[0098] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения медицинского состояния, связанного с TSC, у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение представляет собой соединение формулы I:

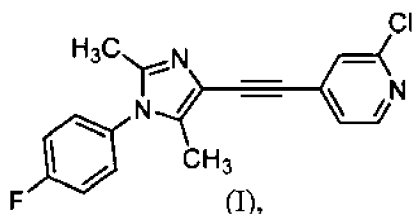


[0099] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения комплекса туберозного склероза, включающие введение субъекту, нуждающегося в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 3,5 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта составляет по меньшей мере 40 кг. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта меньше 40 кг.

[00100] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения комплекса туберозного склероза, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1,0 мг до примерно 3,0 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта составляет по меньшей мере 40 кг. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта меньше 40 кг.

[00101] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли включает введение субъекту от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг (например, примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг или примерно 10 мг) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[00102] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от примерно 0,1 мг до примерно 1,5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[00103] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включает введение от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг (например, от примерно 0,1 мг до примерно 3,8 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3,6 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3,4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3,2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3,0 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2,8 мг, от примерно 0,1 до примерно 2,6 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2,4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2,2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2,0 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1,8 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1,6 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1,4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1,2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1,0 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 0,8 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 0,6 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 0,4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг, от примерно 0,2 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,2 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 0,5 мг до примерно 4 мг или от примерно 1 мг до примерно 4 мг) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления введение проводится один раз в день.

[00104] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг (например, примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,3 мг, примерно 1,4 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,6 мг, примерно 1,7 мг, примерно 1,8 мг, примерно 1,9 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,1 мг, примерно 2,2 мг, примерно 2,3 мг, примерно 2,4 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, или примерно 3,0 мг) соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления введение проводится один раз в день.

[00105] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение от примерно 0,1 мг до примерно 3,5 мг (например, примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,3 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,7 мг, примерно 0,8 мг, примерно 0,9 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,3 мг, примерно 1,4 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,6 мг, примерно 1,7 мг, примерно 1,8 мг, примерно 1,9 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,1 мг, примерно 2,2 мг, примерно 2,3 мг, примерно 2,4 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг, примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг, примерно 3,4 мг, или примерно 3,5 мг) соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом. В определенных вариантах осуществления введение проводится один раз в день.

[00106] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение от примерно 1,0 мг до примерно 5,0 мг (например, от примерно 1,0 мг до примерно 4,9 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,8 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,7 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,6 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,4 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,3 мг, примерно 1,0 мг до примерно 4,2 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,1 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 4,0 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 3,9 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 3,8 мг, от примерно 1,0 мг до примерно 3,7 мг и от примерно 1,0 мг до примерно 3,6 мг) соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом.

[00107] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение от примерно 1,0 мг до примерно 3,0 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, субъекту,

примерно 1,0 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления введение проводится один раз в день. В определенных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, примерно 6,0 мг, примерно 5,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,0 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 1,5 мг, примерно 1,0 мг или примерно 0,5 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления введение проводится один раз в день.

[00110] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение один раз в день примерно 3 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта составляет менее 40 кг. В определенных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение один раз в день примерно 3,5 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта составляет менее 40 кг. В определенных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли, включает введение один раз в день примерно 4,0 мг соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[00111] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масса субъекта составляет менее примерно 40 кг. В некоторых вариантах осуществления масса субъекта равна или больше примерно 40 кг (например, примерно 40 кг, примерно 45 кг, примерно 50 кг, примерно 55 кг, примерно 60 кг, примерно 65 кг, примерно 70 кг, примерно 75 кг, примерно 80 кг, примерно 85 кг, примерно 90 кг, примерно 95 кг, примерно 100 кг, примерно 105 кг, примерно 110 кг, примерно 115 кг, примерно 120 кг, примерно 125 кг, примерно 130 кг, примерно 135 кг, примерно 140 кг, примерно 145 кг). В некоторых вариантах осуществления масса субъекта составляет по меньшей мере примерно 40 кг (например, примерно 38 кг, примерно 36 кг, примерно 34 кг, примерно 32 кг, примерно 30 кг, примерно 28 кг, примерно 26 кг, примерно 24 кг, примерно 22 кг, примерно 20 кг, примерно 18 кг, примерно 16 кг, примерно 14 кг, примерно 12 кг, примерно 10 кг, примерно 8 кг, примерно 6 кг, примерно 4 кг, примерно 2 кг). В вариантах осуществления настоящего изобретения масса субъекта составляет от примерно 1 кг до примерно 40 кг (например, от примерно 5 кг до примерно 40 кг, от примерно 10 кг до примерно 40 кг, от примерно 15 кг до примерно 40 кг, от примерно 20 кг до примерно 40 кг, от примерно 25 кг до примерно 40 кг, от примерно 30 кг до примерно 40 кг, от примерно 35 кг до примерно 40 кг). В одном варианте осуществления настоящего изобретения масса субъекта составляет от примерно

41 кг до примерно 100 кг (примерно 40 кг до примерно 100 кг, от примерно 45 кг до примерно 100 кг, от примерно 50 кг до примерно 100 кг, от примерно 55 кг до примерно 100 кг, от примерно 60 кг до примерно 100 кг, от примерно 40 кг до примерно 45 кг, от примерно 40 кг до примерно 50 кг, от примерно 40 кг до примерно 55 кг, от примерно 40 кг до примерно 60 кг, от примерно 40 кг до примерно 65 кг, примерно 40 кг до примерно 70 кг, примерно 40 кг до примерно 80 кг, от примерно 40 кг до примерно 90 кг). В некоторых вариантах осуществления масса субъекта равна по меньшей мере примерно 35 кг, примерно 30 кг, примерно 25 кг, примерно 20 кг, примерно 15 кг, примерно 10 кг или примерно 5 кг.

[00112] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I в форме свободного основания для лечения медицинских состояний, связанных с TSC, у субъекта, нуждающегося в этом.

[00113] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу введения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I для лечения медицинских состояний, связанных с TSC, у субъекта, нуждающегося в этом.

[00114] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один, два, три, четыре или пять раз в день. В определенных вариантах осуществления лечение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

[00115] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли различными способами, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное введение, введение в виде суппозитория, местное введение, парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и внутричерепное), внутриочаговое введение, интратекальное введение, интраназальное введение, трансмукозальное введение (например, буккальное, сублингвальное, назальное, трансдермальное) или имплантацию субъекту устройства медленного высвобождения, например мини-осмотического насоса.

[00116] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пероральным способом введения.

[00117] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в стандартной (единичной) дозе.

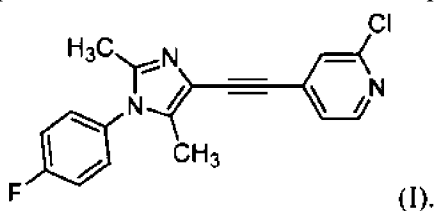
[00118] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I в форме свободного основания.

[00119] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы I с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная (или сернистая) кислота, сульфуроновая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

[00120] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, как описано выше, лечение включает введение соединения формулы I в кристаллической форме (например, в форме A, форме B или форме C) в форме сульфатной соли (например, моносульфатной соли или гемисульфатной соли).

[00121] В различных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения медицинских состояний, связанных с TSC, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаболитного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



[00122] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения лечение включает введение соединения формулы I в качестве монотерапии.

[00123] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества другого терапевтического средства.

[00124] Как описано выше, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его терапевтически приемлемой соли для лечения медицинского состояния (например, заболевания или расстройства), связанного с TSC. В определенных вариантах осуществления медицинское состояние, связанное с TSC, представляет собой связанное с TSC нейропсихиатрическое расстройство, связанную с TSC опухоль или сердечную аритмию.

[00125] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения медицинское состояние, связанное с TSC, представляет собой связанное с TSC нейропсихиатрическое расстройство, выбранное из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (of autism spectrum disorder - ASD), расстройства дефицита внимания и гиперактивности (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD), тревожного расстройства и депрессивного расстройства.

[00126] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения медицинское состояние, связанное с TSC, представляет собой связанную с TSC опухоль, выбранную из группы, состоящей из супэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (subependymal giant cell astrocytomas - SEGA), ангиомиолипом (angiomyolipomas - ALM), почечно-клеточной карциномы, онкоцистом, лимфангиолейомиоматоза (lymphangiioleiomatosis - LAM), рабдомиомы сердца, онкуальных фибром, интраоральных фибром, поражений сетчатки глаза, ретинальных гамартом и панкреатических нейроэндокринных заболеваний почек.

[00127] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения медицинское состояние, связанное с TSC, выбрано из группы, состоящей из судорог, умственной отсталости, задержки в развитии, проблем в поведении, аномалий кожи, заболеваний легких, заболеваний почек и заболеваний сердца.

[00128] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения терапевтический эффект лечения определяется следующими показателями:

- a) снижение частоты судорожных приступов;
- b) уменьшение размера опухоли в головном мозге, глазах, сердце, почке, коже или легких;
- c) подавление роста опухоли в головном мозге, глазах, сердце, почке, коже или легких; или
- d) улучшение когнитивной функции.

[00129] В некоторых вариантах осуществления эффективность соединения определяется по шкале общего впечатления лица, осуществляющего уход, об изменении состояния. В некоторых вариантах осуществления эффективность соединения определяется судорожными приступами, зарегистрированными пациентом самостоятельно.

[00130] Без дополнительных уточнений считается, что специалист в данной области, основываясь на приведенном выше описании, может в полной мере использовать настоящее изобретение. Поэтому приведенные далее конкретные примеры следует рассматривать только как иллюстративные и не ограничивающие остальную часть описания каким-либо образом. Все публикации, цитированные в настоящем описании, введены во всех полноте в настоящее описание в качестве ссылок.

ПРИМЕРЫ

[00131] Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, приведены представленные ниже примеры. Примеры, описанные в настоящей заявке, приведены только для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, описанных в настоящем документе, и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1: Синтез 2-хлор-4-[1-(4-фторфенил)-2,5-диметил-1H-имидазол-4-илэтинил]пиридина (соединение формулы I, *supra*) [см. Патент США № 7332510]

[00132] 2-Хлор-4-[1-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-4-илэтинил]-пиридин (200 мг, 0,6 ммоль) растворяют в 10 мл тетрагидрофуран (ТГФ) и охлаждают до -75°C . К смеси добавляют диизопропиламид лития (0,45 мл, 0,91 ммоль) и перемешивают смесь в течение 15 минут при -75°C . К смеси добавляют йодметан (0,05 мл, 0,85 ммоль) и перемешивание продолжают при -75°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют водой и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают флэш-хроматографией (силикагель, элюирование с градиентом: гептан/этилацетат от 90:10 до 20:80) и перекристаллизацией из этилацетата. Указанное в заголовке соединение получают в виде твердого белого вещества. МС: $m/z=326,5$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 2: Получение полиморфов солей соединения формулы I [см. Патент США № 8063076]

[00133] Моносульфатная соль формы А: 61,0 г 2-хлор-4-[1-(4-фторфенил)-2,5-диметил-1*H*-имидазол-4-илэтинил]пиридина растворяют в 610 мл 2-пропанола. Раствор фильтруют и фильтр промывают 31 мл 2-пропанола. К объединенным растворам по каплям добавляют смесь 30 мл воды и 18,91 г серной кислоты (97%). Раствор охлаждают до $0-5^{\circ}\text{C}$. При необходимости при 58°C вносят затравочные кристаллы. Твердый осадок собирают фильтрацией, промывают 2-пропанолом ($0-5^{\circ}\text{C}$) и сушат при 50°C и менее 1 мбар в течение 18 часов с получением моносульфатной соли соединения формулы I (69,1 г, 87,1%). Затравочные кристаллы формы А получают получены в процессе охлаждающей кристаллизации теплого раствора 250 мг моносульфатной соли в 10 мл 2-пропанола. После охлаждения до 0°C твердый осадок собирают фильтрацией и сушат при 50°C в вакууме с получением формы А моносульфатной соли, что подтверждает ПРДГ, по существу представленная на фигуре 1.

[00134] Моносульфатная соль формы В: 300 мг формы А моносульфатной соли соединения формулы I растворяют в 3 мл 2-пропанола и 1 мл воды при 60°C с получением прозрачного раствора. В прозрачный раствор вносят затравочные кристаллы моносульфатной соли формы В и герметизируют раствор при комнатной температуре (например, примерно при 25°C). Монокристаллы образуются через 3 дня. Затравочные кристаллы получают из насыщенной суспензии моносульфатной соли соединения формулы I формы А в смеси 2-пропанола и воды (3:1 об./об.) при комнатной температуре. Суспензию перемешивают при комнатной температуре примерно в течение 3 недель. Твердые продукты фильтруют через стеклянный фильтр 35 с получением кристаллической формы В моносульфатной соли, что подтверждает ПРДГ, по существу представленная на фигуре 2.

[00135] Гемисульфатная соль формы С: 41 г формы А моносульфата соединения формулы I смешивают со 128 г воды. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2-16 часов. После превращения всей моносульфатной соли формы А в гемисульфатную соль полученные кристаллы собирают фильтрацией и промывают водой. Полученный влажный осадок на фильтре сушат при 40°C в вакуумной печи в течение 48

часов с получением гемисульфатной соли формы С с выходом 93%. Форму С гемисульфатной соли подтверждает ПРДГ, по существу представленная на фигуре 3.

[00136] Аморфная моносульфатная соль: 0,53 г моносульфата соединения формулы I растворяют в 10 мл метанола при температуре примерно 65°C. Растворитель выпаривают в вакууме, твердый остаток (пена) дополнительно сушат при температуре примерно 50°C и давлении 5-20 мбар в течение 18 часов. Анализ (ПРДГ и ДСК) показывает получение аморфной формы соединения формулы I. Аморфную соносульфатную соль характеризуют с помощью инфракрасного спектра, содержащего линии при 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 и 670 см⁻¹ (± 3 см⁻¹). Температура стеклования ($T_{ст}$), определенная с помощью ДСК, в значительной степени зависит от содержания растворителя: для влажного образца (закрытая кювета) равна примерно 42°C, для высушенного *in-situ* образца (кювета с перфорированной крышкой) равна примерно 77°C.

Пример 3: Капсулы с модифицированным высвобождением действующего вещества матричных пеллетов формы А моносульфатной соли

[00137] Получают две разные композиции матричных пеллетов в соответствии с рецептурами, представленными в таблице 1 ниже. Полученными таким образом матричными пеллетами заполняют капсулы с получением капсул с матричными пеллетами. Способ получения включает: влажное гранулирование с высоким усилием сдвига моносульфатной соли формы А, микрокристаллической целлюлозы, сополимера метакриловой кислоты и гипромеллозы с очищенной водой с получением смеси; последующее экструдирование, сферонизацию, сушку в псевдооживленном слое и просеивание смеси с получением твердого продукта; и последующее смешивание твердого продукта с внешним фармацевтическим эксципиентом, тальком, с получением матричных пеллет; и затем заполнение матричными пеллетами капсул с получением капсул с матричными пеллетами. Точнее, каждую из стадий гранулирования, экструзии, сфронизации, сушки, просеивания и смешивания проводят следующим образом.

1. Навеску моносульфата формы А и примерно 15% необходимого количества микрокристаллической целлюлозы помещают в подходящий контейнер. Содержимое перемешивают с помощью турбулентного миксера или аналогичного блендера в течение 30 минут со скоростью 40+10 оборотов в минуту.

2. Приготавливают навески материалов стадии 2: сополимера метакриловой кислоты, гипромеллозы и оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы.

3. Все материалы стадии 2 переносят в гранулятор с высокой скоростью сдвига с последующим добавлением смеси со стадии 1. Все компоненты смешивают в течение двух минут с помощью импеллера и измельчителя при следующих скоростях: импеллер - 300+100 об./мин.; измельчитель - 1500+500 об./мин.

4. Порошкообразную смесь, полученную на стадии 3, гранулируют посредством нанесения опрыскиванием на порошкообразную смесь очищенной воды (приблизительно

83% от размера загрузки) при непрерывном перемешивании содержимого с помощью импеллера со скоростью 300+100 об./мин. и измельчителя со скоростью 1500+500 об./мин. в течение 20 минут. Потребление энергии фиксируют в конце грануляции.

5. Влажные гранулы с постоянной скоростью подают в экструдер и экструдировывают через сито № 1 при установленной скорости примерно 40+5 об./мин.

6. Примерно 700 г экструдированного материала со стадии 5 переносят в сферонизатор, используя градуированную пластину #1. Содержимое сферонизируют в течение 5 ± 1 минут со скоростью примерно 0,6 (приблизительно 1000 об./мин.).

7. Сферонизированный материал со стадии 6 собирают и сушат в сушилке с псевдооживленным слоем с температурой на входе $60 \pm 10^\circ$ до достижения содержания воды в гранулах менее 0,8%, которое определяют с помощью галогенного анализатора влажности или аналогичного аппарата, установленного на 90°C .

8. Высушенные гранулы со стадии 7 просеивают через сита размером #10 и #40 и собирают фракцию гранул размером между #10 и #40.

9. Величину массы гранул со стадии 8 используют для расчета необходимого количества талька.

10. Гранулы со стадии 9 помещают в бункерный или аналогичный блендер, добавляют тальк и перемешивают содержимое в течение 5 минут со скоростью 20+5 об./мин.

11. Гранулами, полученными на стадии 10, заполняют твердые желатиновые капсулы.

12. Капсулы, полученные на стадии 11, хранят в двойных полиэтиленовых пакетах с двумя пакетами с силикателем между полиэтиленовыми пакетами в закрытом фибровом барабане при температуре не выше 25°C .

Таблица 1. Препараты матричных гранул

Ингредиент	Количество (мг/капсула)		Функция
	*	#	
Форма А моносульфата	0,13*	1,30#	Активный ингредиент
Микрокристаллическая целлюлоза	64,62	128,20	Полимер, образующий матрицу
Сополимер метакриловой кислоты	30,00	60,00	Полимер, реагирующий на pH
Гипромеллоза	5,00	10,00	Связующее вещество
Тальк	0,25	0,50	Вещество, способствующее скольжению
Итого	100,00	200,00	

*Представляет дозу 0,1 мг; # представляет дозу 1,0, которые описаны ниже.

[00138] Однородность содержания матричных пеллетов, как установлено, зависит от среднего размера частиц (D_{v50}) и количества моносulfатной соли формы А (активный фармацевтический ингредиент - АФИ). В частности, приготавливают три варианта частиц АПИ измельчением с помощью струйной и штифтовой мельниц до соответствующего медианного размера частиц: (D_{v50}) 3,3 мкм (струйное измельчение), 10 мкм (штифтовое измельчение) и 47 мкм (штифтовое измельчение); и используя указанные частицы, приготавливают препараты двух различных доз (АПИ: 0,1 мг и 1,0 мг). Матричные пеллеты в дозе 1,0 мг АПИ с размером частиц D_{v50} 3,3 мкм, 10 мкм и 47 мкм показывают однородность дозировочных единиц, принятую по USP (USP uniformity of dosage units - UDU) с показателем приемлемости (acceptance value - AV) 2,2, 6,3, 3,4, соответственно, что соответствует критерию принятия UDU ($AV < 15$). Матричные пеллеты в дозе 0,1 мг АПИ, приготовленные с использованием АПИ с D_{v50} 47 мкм, не соответствуют критериям приемлемости UDU, показывая AV 20,9; неожиданно, матричные гранулы, приготовленные с использованием АПИ с D_{v50} 3,3 мкм и 10 мкм, показывают соответствие критериям приемлемости UDU, демонстрируя AV 6,0 и 10,3, соответственно. Полученные результаты показывают, что размер частиц АПИ (D_{v50}) 10 мкм или менее (например, между 3,3-10 мкм) обеспечивает лекарственное средство в форме матричных пеллетов с приемлемым способом производства и приемлемыми характеристиками лекарственного препарата (такими как, например, однородность содержания, распределение пеллетов по размерам и растворение), что делает его более подходящим для разработки фармацевтического лекарственного средства.

Пример 4: Исследование соединения формулы I для лечения субъектов с комплексом туберозного склероза (TSC)

[00139] Многоцентровое, проспективное, перекрестное, двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2В продолжительностью 30 недель проводят, как показано в таблице 2 и описано ниже, для оценки эффективности и безопасности ежедневного приема от 1,0 мг до 3,0 мг или от 1,5 мг до 3,5 мг соединения формулы I (CF-I) в дополнение к проводимой терапии эпилепсии у 55 пациентов с TSC, получивших неоптимальный от веет на текущую противосудорожную терапию. В частности, исследования проводят на пациентах с TSC, которые, несмотря на оптимальное лечение с помощью противосудорожной терапии, показывают сохранение судорожных приступов по меньшей мере одного типа из фокальных или генерализованных типов, включая абсансы, судорожные приступы (анотические, тонические, тонико-клонические или миоклонические) в течение по меньшей мере шести месяцев до начала исследования.

[00140] Дозировка базимглуранта соответствует двум категориям пациентов в соответствии с массой из тела (< 40 кг и ≥ 40 кг). Начальная доза базимглуранта составляет 1,0 мг один раз в день для пациентов с массой тела < 40 кг и 1,5 мг один раз в день для пациентов с массой тела ≥ 40 кг. После этого дозу базимглуранта повышают слепым способом с шагом 0,5 мг с недельными интервалами в соответствии с индивидуальной

переносимостью. По завершении фазы повышения дозы пациенты продолжают получать ту же дозу базимглуранта в течение всей фазы введения поддерживающей дозы.

Таблица 2. Протокол исследования - цели и оцениваемые показатели

Цели	Оцениваемые показатели
<u>Основная цель</u>	
Оценить эффективность в двойном слепом исследовании ежедневного введения базимглуранта, дополняющего стандартную терапию судорожных приступов, по сравнению с плацебо, дополняющим стандартную терапию судорожных приступов у пациентов с комплексом туберозного склероза (TSC).	Среднее значение изменения в процентах частоты судорожных приступов в процессе поддерживающей терапии относительно исходного уровня в период 2 (недели 13-16) и период 4 (недели 27-30)
<u>Вторичные цели</u>	
Оценить количество пациентов, которые рассматриваются как ответившие на лечение	<p>Количество пациентов, показывающих $\geq 25\%$ снижение частоты судорожных приступов относительно исходного уровня а конце каждого 4-недельного периода поддерживающей терапии (периоды 2 и 4).</p> <p>Количество пациентов, показывающих $\geq 50\%$ снижение частоты судорожных приступов относительно исходного уровня а конце каждого 4-недельного периода поддерживающей терапии (периоды 2 и 4).</p> <p>Количество пациентов, показывающих $\geq 75\%$ снижение частоты судорожных приступов относительно исходного уровня а конце каждого 4-недельного периода поддерживающей терапии (периоды 2 и 4).</p> <p>Количество пациентов, показывающих $\geq 100\%$ снижение частоты судорожных приступов относительно исходного уровня а конце каждого 4-недельного периода поддерживающей терапии (периоды 2 и 4).</p>
Определить наиболее длительный период без судорожных приступов (т.е., количество дней без судорожных приступов)	Количество дней без судорожных приступов в период 2 (недели 13 по 16) и период 4 (недели 27-30) поддерживающей терапии

<p>Определить действие базимглуранта на тяжесть симптомов TSC.</p>	<p>Изменение по шкале общего впечатления лица, осуществляющего уход, об изменении состояния (Caregiver Global Impression of Change - CGIC) пациента в период 2 (недели с 13 по 16) и период 4 (недели 27-30) поддерживающей терапии.</p>
<p>Оценить влияние лечения на функциональную активность в школе и социальную активность.</p>	<p>Определяют изменения оценки по шкале функциональных нарушений трудоспособности Шихана в период 2 (недели с 13 по 16) и период 4 (недели 27-30) поддерживающей терапии.</p>
<p>Оценить безопасность базимглуранта для лечения детей и подростков с судорожными приступами, связанными с TSC.</p>	<p>Безопасность и переносимость оценивают с точки зрения частоты возникновения, природы и тяжести нежелательных явлений, с использованием основных показателей состояния организма, физического обследования, клинических химических анализов, гематологии, электрокардиограмм и анализа мочи, а также с точки зрения отсрочек лечения, снижения дозы и прерывания приема препарата. Кроме того, с помощью S-STS оценивают суицидальные настроения.</p>
<p>Определить долю пациентов, хорошо переносящих каждую дозу в процессе повышения дозы.</p>	<p>С 95% доверительными интервалами определяют долю пациентов, достигших каждого уровня дозы по время повышения дозы в периоды 2 и 4.</p> <p>С 95% доверительными интервалами определяют долю пациентов, переносящих каждый уровень дозы во время повышения дозы в периоды 2 и 4.</p>

[00141] Отбор пациентов для исследования начинают среди пациентов возраста 12-18 лет. После того, как по меньшей мере 8 пациентов пройдут период 2, независимый совет по мониторингу данных и безопасности субъектов исследования (the data and safety monitoring board - DSMB) анализирует данные по безопасности. На основании результатов этого анализа группу остальных пациентов возраста 5-11 лет рандомизируют для лечения.

Часть А:

[00142] Часть А включает 4 периода. Период 1 представляет собой период

стабилизации (исходный уровень) продолжительностью 4 недели. В течение этого периода пациенты принимают плацебо и находятся под наблюдением для обеспечения стабильности предыдущих противоэпилептических препаратов и точной регистрации частоты и длительности приступов. Период 2 представляет собой период двойного слепого лечения продолжительностью 12 недель (с 5 по 16 недели исследования). В течение этого периода пациентов рандомизируют в группы базимглуранта или плацебо. Период 3 представляет собой период вымывания базимглуранта продолжительностью 2 недели (17 и 18 неделя исследования), пациенты получают плацебо. Период 4 представляет собой двойное слепое лечение продолжительностью 12 недель (исследование с 19 по 30 недели). В этот период пациентам, которые сначала получили плацебо, назначают прием базимглуранта, а тем, кто сначала получал базимглурант, назначают плацебо.

[00143] Базимглурант или соответствующее плацебо вводят один раз в день (предпочтительно утром) с пищей в течение 12 недель в периоды 2 и 4 (недели 5-16 и 19-30, соответственно). В каждый из этих двух периодов за начальной 5-недельной фазой повышения дозы следует 7-недельная фаза поддержания дозы. В каждую стадию приращения дозы исследователь проводит общую оценку безопасности и переносимости текущей дозы. Дозу повышают только в том случае, если текущая доза считается адекватно переносимой, и пациент и лица, осуществляющие уход за ним, согласны на это. В случае неадекватной переносимости пациенты могут либо продолжить прием той же дозы, либо снизить дозу на 0,5 мг по усмотрению исследователя.

[00144] Пациентам, получающим плацебо, также повышают мнимую дозу на основании тех же критериев принятия решения, чтобы сохранить слепой характер исследования. В 211 день исследования пациентам, прошедшим периоды 1-4 исследования и переносящим исследуемое лечение, предлагают принять участие в 52-недельном открытом расширенном (open-label extension - OLE) исследовании (часть В).

[00145] Часть В включает 52-недельное OLE исследование, в котором все пациенты получают базимглурант. Все участники OLE исследования начинают принимать базимглурант в наименьшей дозе в соответствии с массой тела, которую титруют до максимальной индивидуально переносимой дозы, и сохраняют эту дозу до окончания исследования.

[00146] Частоту судорожных приступов в периоды исследования 1-4 и 52-недельного периода OLE отслеживают и регистрируют с использованием дневников пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, и, если таковые используются, переносного устройства, которое обнаруживает и регистрирует возможные фокальные и генерализованные тонико-клонические приступы.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

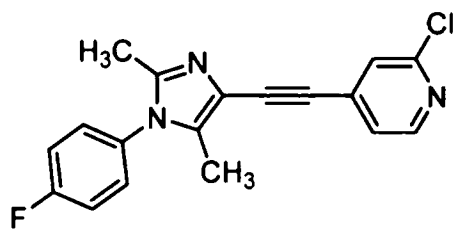
[00147] Все отличительные признаки, раскрытые в настоящем описании, могут объединяться в любой комбинации. Каждый отличительный признак, раскрытый в данном описании, может заменяться альтернативным отличительным признаком, служащим такой

же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если явно не указано иное, каждый раскрытый отличительный признак является лишь примером из общего ряда эквивалентных или аналогичных отличительных признаков.

[00148] Кроме того, из приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко определить существенные характеристики настоящего изобретения и, не отступая от существа и объема настоящего изобретения, может внести различные изменения и модификации изобретения для адаптации его к различным применениям и условиям. Таким образом, другие варианты осуществления изобретения также находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения медицинского состояния, связанного с комплексом туберозного склероза (TSC), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение представляет собой соединение формулы I:



(I).

2. Способ по п.1, в котором введение включает введение соединения формулы I в форме свободного основания.

3. Способ по п.1, в котором введение включает введение соединения формулы I в форме его фармацевтически приемлемой соли.

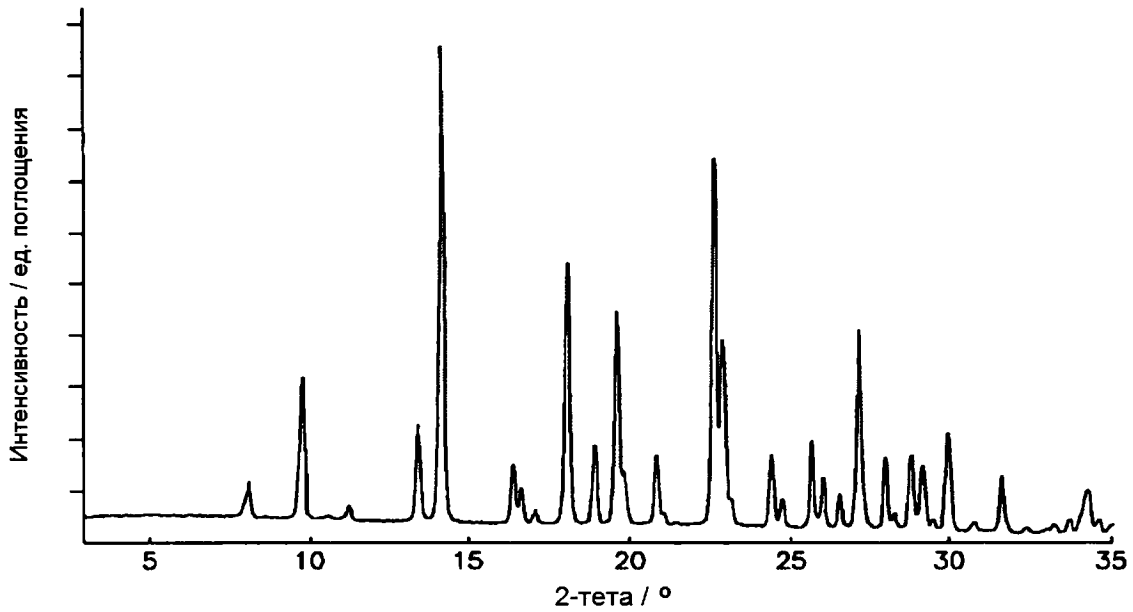
4. Способ по п.3, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой моносulfатную соль или гемисulfатную соль.

5. Способ по п.4, в котором фармацевтически приемлемая соль представлена в кристаллической форме или аморфной форме.

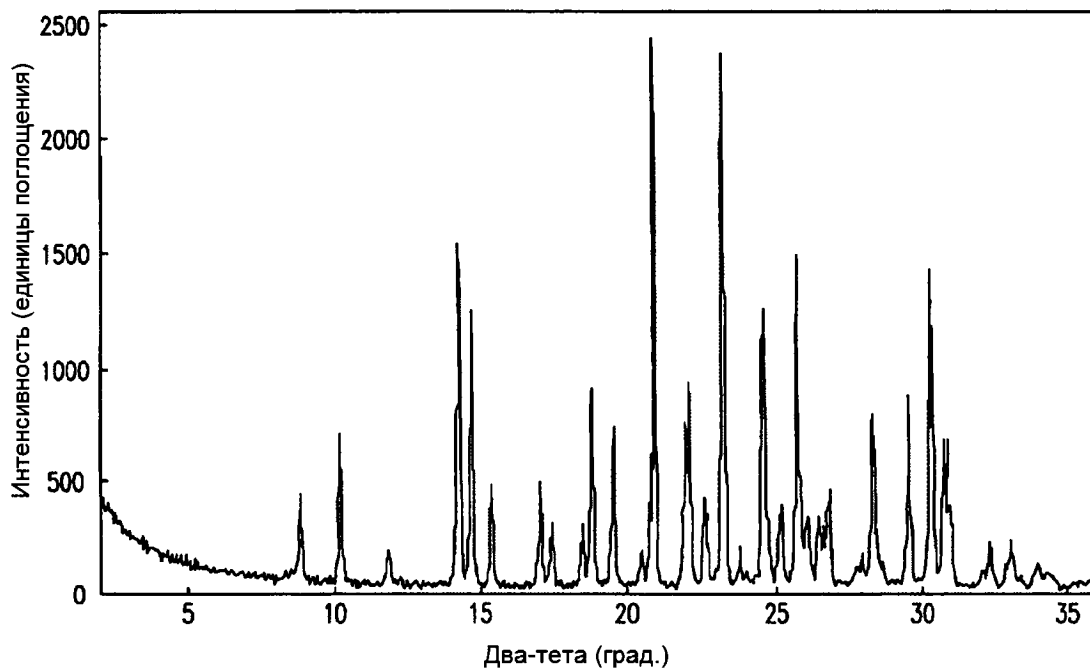
6. Способ по п.5, в котором фармацевтически приемлемая соль включает кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносulfатной соли соединения формулы I, где форма А характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, полученной с помощью CuK α излучения, выбранными из пиков при следующих углах 2 θ (2 тета): 9,8 \pm 0,2 $^\circ$, 13,4 \pm 0,2 $^\circ$, 14,2 \pm 0,2 $^\circ$, 18,1 \pm 0,2 $^\circ$, 18,9 \pm 0,2 $^\circ$, 19,6 \pm 0,2 $^\circ$, 22,6 \pm 0,2 $^\circ$, 22,9 \pm 0,2 $^\circ$, 25,7 \pm 0,2 $^\circ$, 27,1 \pm 0,2 $^\circ$ и 29,9 \pm 0,2 $^\circ$.

7. Способ по п.6, в котором форма А характеризуется пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, полученной с помощью CuK α излучения, при следующих углах 2 θ (2 тета): 9,8 \pm 0,2 $^\circ$, 13,4 \pm 0,2 $^\circ$, 14,2 \pm 0,2 $^\circ$, 18,1 \pm 0,2 $^\circ$, 18,9 \pm 0,2 $^\circ$, 19,6 \pm 0,2 $^\circ$, 22,6 \pm 0,2 $^\circ$, 22,9 \pm 0,2 $^\circ$, 25,7 \pm 0,2 $^\circ$, 27,1 \pm 0,2 $^\circ$, and 29,9 \pm 0,2 $^\circ$.

8. Способ по п.6 или 7, в котором порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) формы А представляет собой ПРДГ, по существу представленную ниже:



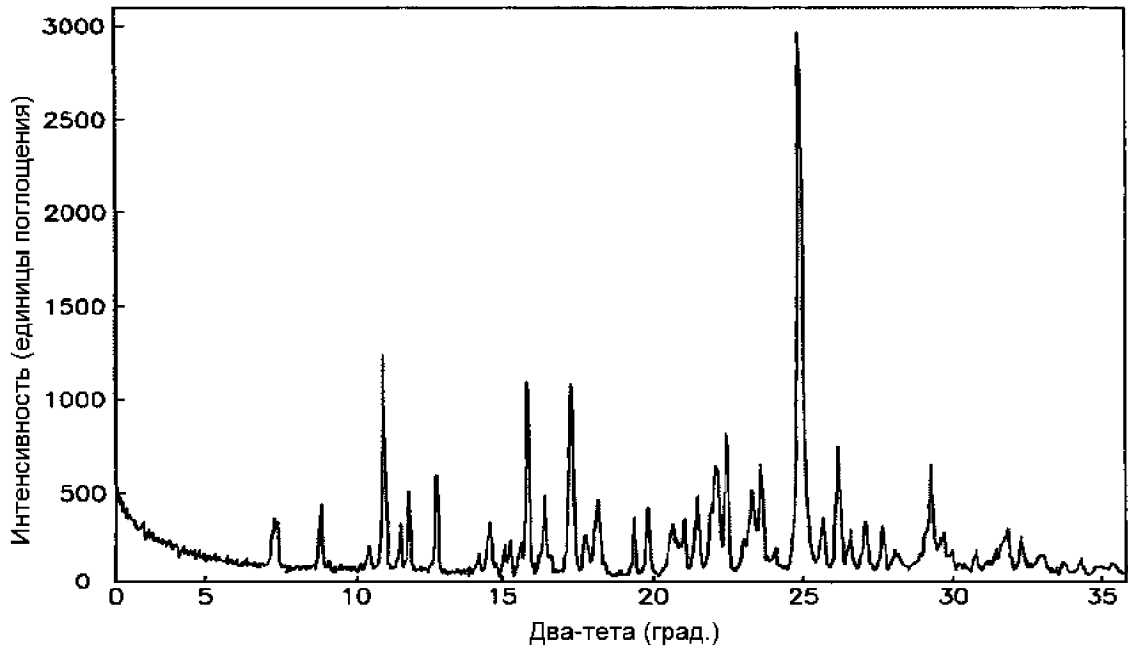
9. Способ по п.5, в котором фармацевтически приемлемая соль включает кристаллическую моногидратную форму (форму В) моносulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ формы В представляет собой ПРДГ, по существу представленную ниже:



10. Способ по п.5, в котором фармацевтически приемлемая соль включает аморфную форму моносulfатной соли соединения формулы I, характеризующуюся инфракрасным спектром, содержащим полосы поглощения при 2730, 2592, 2219, 1633, 1586, 1570, 1513, 1375, 1343, 1293, 1226, 1157, 1130, 1084, 1040, 986, 903, 848, 788, 712 и 670 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$).

11. Способ по п.5, в котором фармацевтически приемлемая соль включает кристаллическую гемигидратную форму (форму С) гемисulfатной соли соединения формулы I, где ПРДГ формы С представляет собой ПРДГ, по существу представленную

ниже:



12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором композиция представляет собой препарат с немедленным высвобождением действующего вещества, инкапсулированный в капсулу, препарат в форме таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества или инкапсулированный в капсулу препарат пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества.

13. Способ по п.12, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от примерно 0,05 мг до 20 мг.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 20% по массе из расчета на общую массу композиции.

15. Способ по п.14, в котором соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,05% до примерно 15% по массе из расчета на общую массу композиции.

16. Способ по п.12, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, и форма A моносульфатной соли соединения формулы I присутствует в композиции в количестве от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг.

17. Способ по п.16, в котором форма A моносульфатной соли присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,01% до примерно 20% по массе из расчета на общую массу композиции.

18. Способ по п.17, в котором форма A моносульфатной соли присутствует в композиции в количестве, составляющем от примерно 0,05% до примерно 15% по массе

из расчета на общую массу композиции.

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат с немедленным высвобождением действующего вещества следующей рецептуры:

	мг/капсула
Форма А моносульфатной соли	0,065
Моногидрат лактозы	108,934
Частично преджелатинированный маисовый крахмал (тип 1500)	60,00
Кроскармелоза натрия	8,00
Повидон 30	15,00
Лаурилсульфат натрия	1,00
Тальк	6,00
Стеарат магния	1,00
Всего	200,0

20. Способ по любому из пп.1-18, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат с немедленным высвобождением действующего вещества следующей рецептуры:

	мг/капсула
Форма А моносульфатной соли	0,65
Моногидрат лактозы	109,349
Частично преджелатинированный маисовый крахмал (тип 1500)	60,00
Кроскармелоза натрия	8,00
Повидон 30	15,00
Лаурилсульфат натрия	-
Тальк	6,00
Стеарат магния	1,00
Всего	200,0

21. Способ по любому из пп.1-18, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат немедленного высвобождения действующего вещества следующей рецептуры:

	мг/капсула
Форма А моносульфатной соли	2,602
Моногидрат лактозы	107,398
Частично преджелатинированный маисовый крахмал (тип 1500)	60,00
Кроскармелоза натрия	8,00

Повидон 30	15,00
Лаурилсульфат натрия	-
Тальк	6,00
Стеарат магния	1,00
Всего	<u>200,0</u>

22. Способ по любому из пп.1-18, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат с немедленным высвобождением действующего вещества следующей рецептуры:

	мг/капсула
Форма А моносульфатной соли	26,02
Моногидрат лактозы	83,98
Частично преджелатинированный маисовый крахмал (тип 1500)	60,00
Кроскармеллоза натрия	8,00
Повидон 30	15,00
Лаурилсульфат натрия	-
Тальк	6,00
Стеарат магния	1,00
Всего	<u>200,0</u>

23. Способ по любому из пп. 1-18, в котором композиция представляет собой инкапсулированный в капсулу препарат пеллетов с модифицированным высвобождением действующего вещества, и композиция включает препарат, выбранный из группы, состоящей из препарата 1, препарата 2, препарата 3 и препарата 4, рецептуры которых представлены в таблице ниже.

Группа	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4
Ингредиент	Количество (мг/капсула)			
Форма А моносульфата	0,13	0,26	0,65	1,30
Микрокристаллическая целлюлоза	64,62	129,24	64,10	128,20
Сополимер метакриловой кислоты	30,00	60,00	30,00	60,00
Гипромеллоза	5,00	10,00	5,00	10,00
Тальк	0,25	0,50	0,25	0,50
Всего	100,00	200,00	100,00	200,00

24. Способ по п.6, в котором фармацевтически приемлемая соль составляет 90% по массе или более кристаллической формы А из расчета на общую массу соли, присутствующей в композиции.

25. Способ по п.24, в котором фармацевтически приемлемая соль составляет 95% по массе или более кристаллической формы А из расчета на общую массу соли, присутствующей в композиции.

26. Способ по п.25, в котором фармацевтически приемлемая соль составляет 99% по массе или более кристаллической формы А из расчета на общую массу соли, присутствующей в композиции.

27. Способ по любому из пп.1-26, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

28. Способ по любому из пп.1-27, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 3,5 мг один раз в день.

29. Способ по любому из пп.1-28, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг один раз в день.

30. Способ по любому из пп.1-29, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 3,5 мг один раз в день.

31. Способ по любому из пп.1-30, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1 мг до примерно 3 мг один раз в день.

32. Способ по любому из пп.1-31, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 3,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 1,5 мг или примерно 1,0 мг один раз в день.

33. Способ по любому из пп.1-32, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 3,5 мг один раз в день.

34. Способ по любому из пп.1-33, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 3 мг один раз в день.

35. Способ по любому из пп.1-34, где введение включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ по любому из пп.1-35, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в стандартной дозе.

37. Способ по любому из пп.1-36, где масса субъекта составляет по меньшей мере 40 кг.

38. Способ по любому из пп.1-36, где масса субъекта меньше 40 кг.

39. Способ по любому из пп.1-38, где медицинское состояние, ассоциированное с TSC, представляет собой связанное с TSC нейропсихиатрическое расстройство, связанную с TSC опухоль или сердечную аритмию.

40. Способ по п.39, в котором медицинское состояние, связанное с TSC, представляет собой нейропсихиатрическое расстройство, выбранное из группы, состоящей из расстройства аутического спектра (ASD), расстройства дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), тревожного расстройства и депрессивного расстройства.

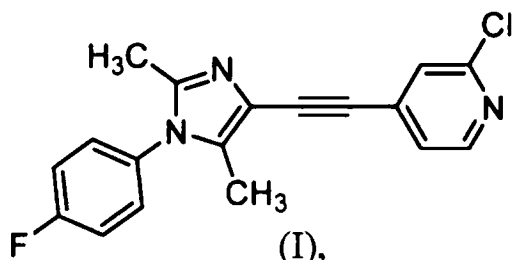
41. Способ по п.39, в котором медицинское состояние, связанное с TSC, представляет собой связанную с TSC опухоль, выбранную из группы, состоящей из супэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (SEGA), ангиомиолипом (ALM), почечно-клеточной карциномы, онкоцистом, лимфангиолейомиоматоза (LAM), рабдомиомы сердца, онкуальных фибром, интраоральных фибром, поражений сетчатки глаза, ретинальных гамартом и панкреатических нейроэндокринных заболеваний почек.

42. Способ по любому из пп.1-41, в котором медицинское состояние, ассоциированное с TSC, выбрано из группы, состоящей из судорог, умственной отсталости, задержки в развитии, проблем в поведении, аномалий кожи, заболеваний легких, заболеваний почек и заболеваний сердца.

43. Способ по любому из пп.1-42, где терапевтический эффект лечения определяется следующими показателями:

- a) снижение частоты судорожных приступов;
- b) уменьшение размера опухоли в головном мозге, глазах, сердце, почке, коже или легких;
- c) подавление роста опухоли в головном мозге, глазах, сердце, почке, коже или легких; или
- d) улучшение когнитивной функции.

44. Твердая фармацевтическая композиция, включающая фармацевтический эксципиент и твердую форму соединения формулы I:



где твердая форма представляет собой ангидратную форму (форму А) моносulfатной соли соединения формулы I, характеризующуюся по меньшей мере тремя пиками на ПРДГ, полученной с помощью CuK α излучения, выбранными из пиков при следующих углах 2θ (2 тета): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$; где размер частиц (Dv50) указанной твердой формы меньше или равен примерно 100 мкм; и где указанная твердая фармацевтическая композиция представлена в форме матричных пеллетов.

45. Фармацевтическая композиция по п.44, в которой размер частиц указанной твердой формы меньше 47 мкм.

46. Фармацевтическая композиция по п.44, в которой размер частиц указанной твердой формы меньше или равен примерно 25 мкм.

47. Фармацевтическая композиция по п.44, в которой размер частиц указанной твердой формы меньше или равен примерно 10 мкм.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп.44-47, в которой форма А моносulfатной соли присутствует в количестве, составляющий 1% по массе или менее из расчета на общую массу композиции.

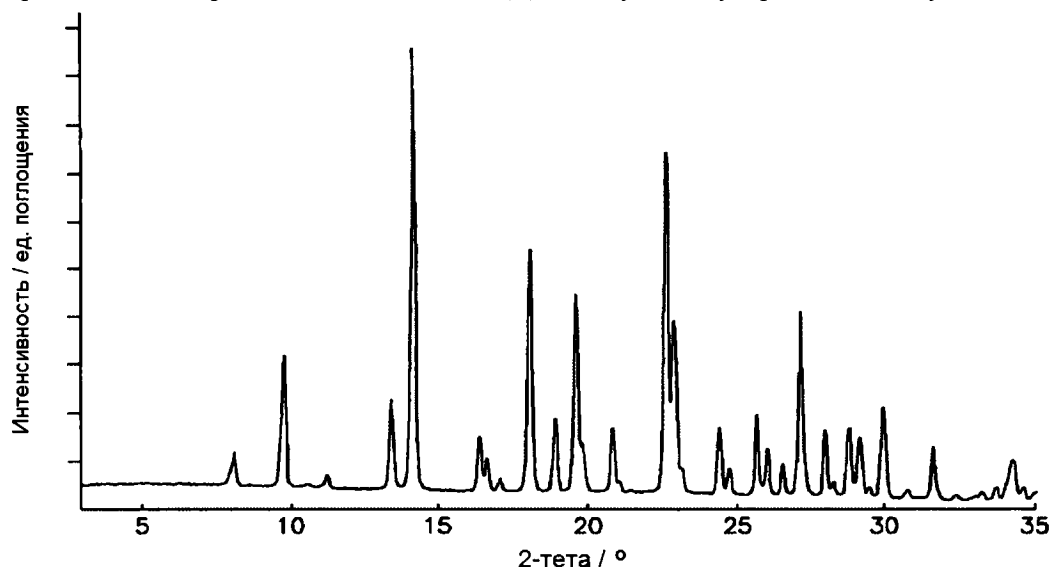
49. Фармацевтическая композиция по п.48, в которой форма А моносulfатной соли присутствует в количестве, составляющем 0,5% по массе или менее из расчета на общую массу композиции.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп.44-49, в которой фармацевтический эксципиент включает один или несколько полимеров, связующих веществ, дезинтгрантов, смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению.

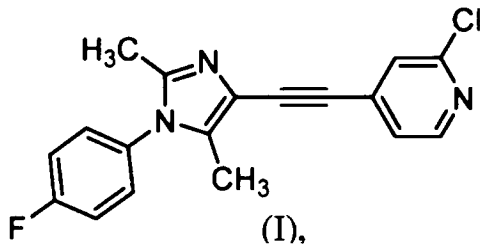
51. Фармацевтическая композиция по п.50, в которой полимер представляет собой один или несколько полимеров, выбранных из группы, состоящей из целлюлозы, сополимера метакриловой кислоты и гипромеллозы.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пп.44-51, в которой форма А моносulfатной соли характеризуется пиками на ПРДГ, полученной с помощью CuK α излучения, при следующих углах 2θ (2 тета): $9,8 \pm 0,2^\circ$, $13,4 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $18,9 \pm 0,2^\circ$, $19,6 \pm 0,2^\circ$, $22,6 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,7 \pm 0,2^\circ$, $27,1 \pm 0,2^\circ$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп.44-52, где ПРДГ формы А моносulfатной соли представляет собой ПРДГ, по существу представленную ниже:



54. Способ получения матричных пеллетов, включающий кристаллическую ангидратную форму (форму А) моносulfатной соли соединения формулы I:



где способ включает:

гранулирование формы А моносульфатной соли и одного или нескольких полимеров с очищенной водой с получением смеси;

экструдирование, сферонизацию, сушку и просеивание смеси с получением твердого материала; и

смешивание твердого материала с другим фармацевтическим эксципиентом с получением матричного пеллета.

55. Способ по п.54, дополнительно включающий заполнение матричными пеллетами капсулы с получением капсулы матричных пеллетов.

56. Способ по п.54 или 55, в котором размер частиц (Dv50) моносульфатной соли формы А меньше примерно 100 мкм.

57. Способ по любому из пп.54-56, в котором размер частиц (Dv50) моносульфатной соли формы А меньше 47 мкм.

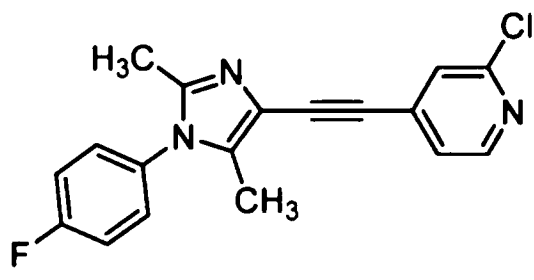
58. Способ по любому из пп.54-56, в котором размер частиц (Dv50) моносульфатной соли формы А равен или меньшей 10 мкм.

59. Способ по любому из пп.54-58, в котором один или несколько полимеров выбраны из группы, состоящей из целлюлозы, сополимера метакриловой кислоты и гипромеллозы.

60. Способ по любому из пп.54-59, в котором другой фармацевтический эксципиент включает тальк.

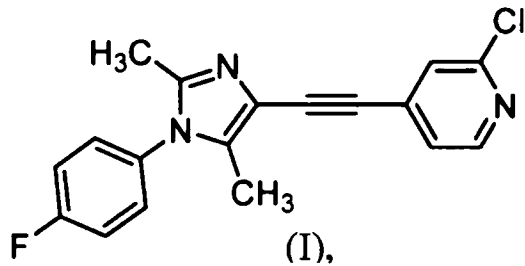
61. Способ лечения комплекса туберозного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из пп.44-53.

62. Способ лечения комплекса туберозного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



63. Способ лечения комплекса туберозного склероза, включающий введение

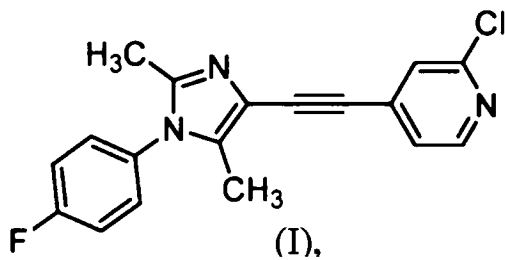
субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:



где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 3,5 мг один раз в день.

64. Способ по п.63, в котором масса тела субъекта составляет по меньшей мере 40 кг.

65. Способ лечения комплекса туберозного склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество отрицательного аллостерического модулятора (NAM) метаботропного рецептора глутамата 5 (M mGlu5) или его фармацевтически приемлемой соли, где mGlu5 NAM представляет собой соединение формулы I:

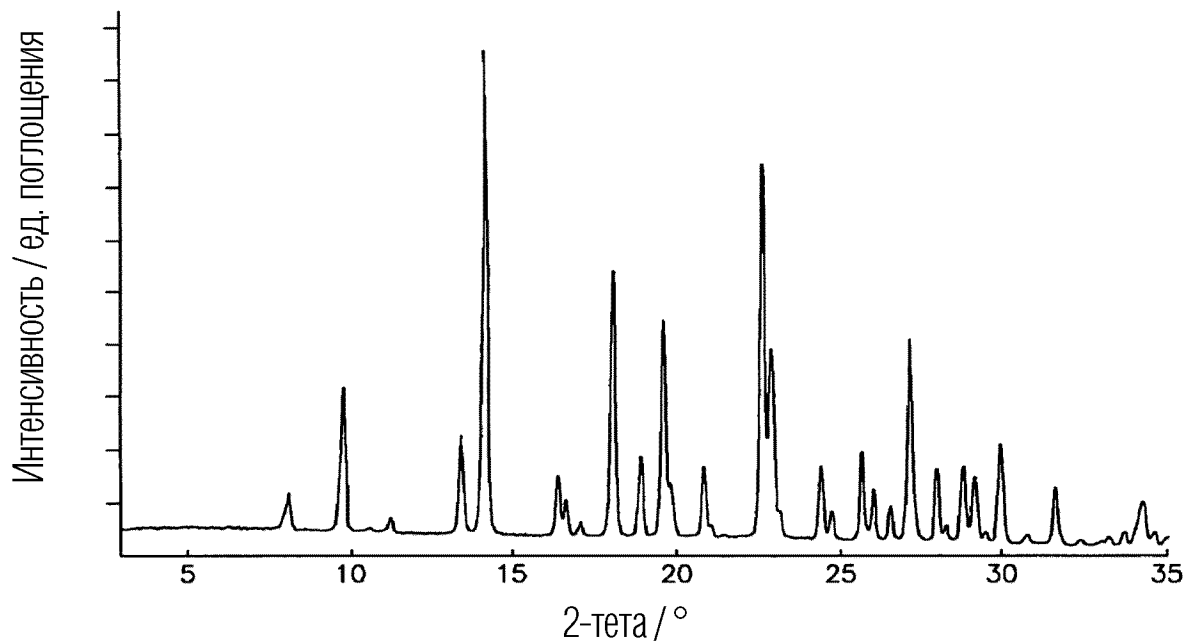


где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1,0 мг до примерно 3,0 мг один раз в день.

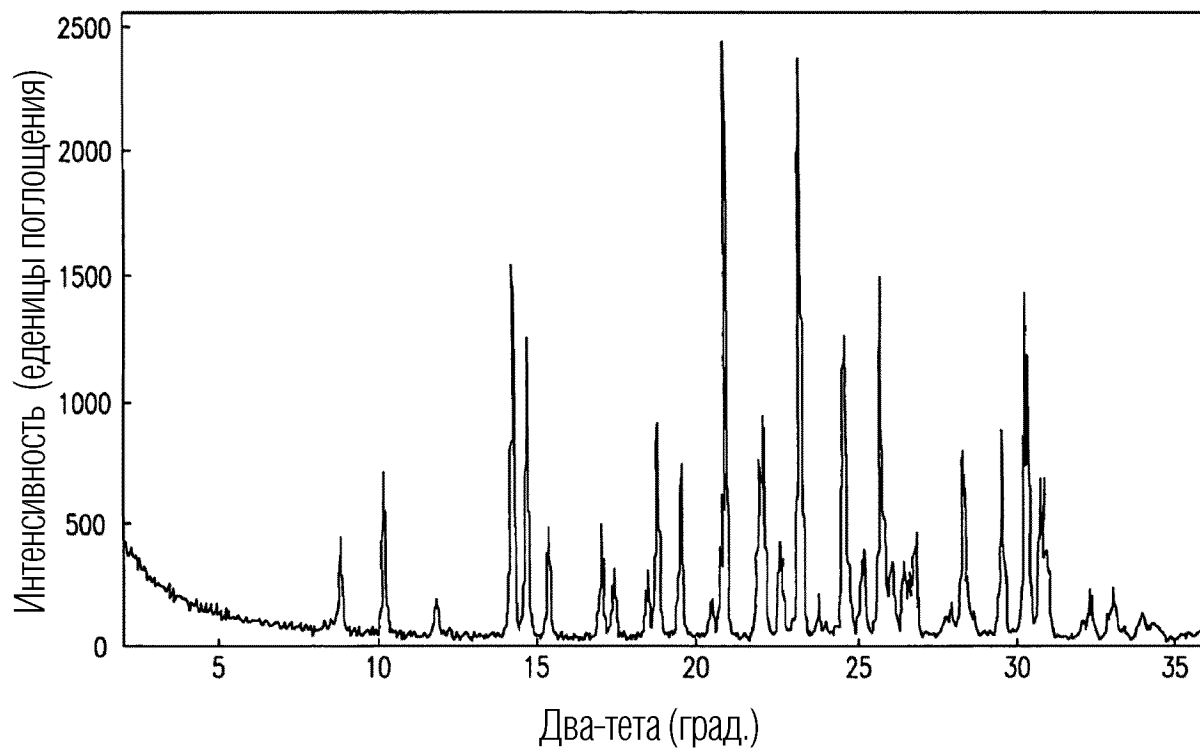
66. Способ по п.65, в котором масса тела субъекта меньше 40 кг.

По доверенности

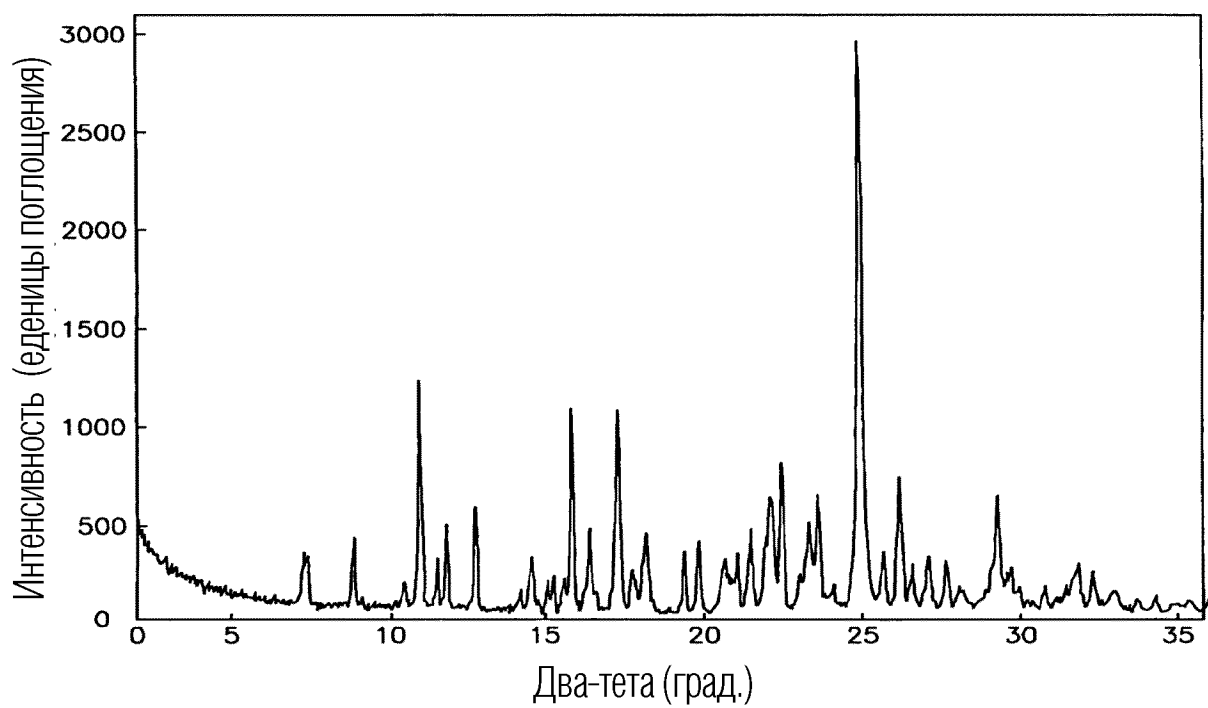
1/2



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3