

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390367 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.19(22) Дата подачи заявки  
2021.07.20(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)

## (54) СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ 19-НОР-С3,3-ДИЗАМЕЩЕННОГО С21-N-ПИРАЗОЛИЛСТЕРОИДА И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/054,070

(32) 2020.07.20

(33) US

(86) PCT/US2021/042394

(87) WO 2022/020363 2022.01.27

(71) Заявитель:

СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

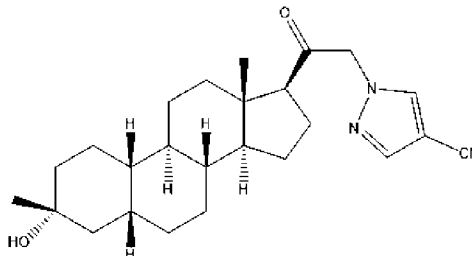
(72) Изобретатель:

Уотсон Пол Стивен, Бернер Брет,  
Нараян Падма, Чэнь Сяоя, Штуцман  
Тодд Энтони, Мэн Цзянин, Уилкерсон  
Кэролин, Джаин Радж Рамник (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 19-нор-С3,3-дизамещенному С21-пиразолилстероиду формулы (I) и фармацевтическим композициям на его основе. Также в настоящем документе раскрыты способы получения фармацевтических композиций 19-нор-С3,3-дизамещенного С21-пиразолилстероида по формуле (I) и способы применения 19-нор-С3,3-дизамещенного С21-пиразолилстероида по формуле (I) или его кристаллических твердых форм, фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых композиций.



A1

202390367

202390367

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576878EA/025

### СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ 19-NOR C3,3-ДИЗАМЕЩЕННОГО C21-N-ПИРАЗОЛИЛСТЕРОИДА И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[001] Возбудимость мозга определяют как уровень возбуждения животного, континуум, который варьируется от комы до судорог и регулируется различными нейромедиаторами. В общем, нейромедиаторы несут ответственность за регулирование проводимости ионов через мембраны нейронов. В состоянии покоя нейрональная мембрана обладает потенциалом (или мембранным напряжением) примерно -70 мВ, причем внутренняя часть клетки отрицательна по отношению к внешней стороне клетки. Потенциал (напряжение) является результатом ионной ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , органические анионы) балансируют через полупроницаемую мембрану нейронов. Нейромедиаторы хранятся в пресинаптических везикулах и высвобождаются под влиянием потенциалов действия нейронов. При попадании в синаптическую щель возбуждающий химический медиатор, такой как ацетилхолин, вызывает деполяризацию мембраны (происходит изменение потенциала от -70 мВ до -50 мВ). Этот эффект опосредован постсинаптическими никотиновыми рецепторами, которые стимулируются ацетилхолином для увеличения проницаемости мембран для ионов  $Na^+$ . Пониженный мембранный потенциал стимулирует возбудимость нейронов в форме постсинаптического потенциала действия.

[002] В случае рецепторного комплекса ГАМК (GRC) влияние на возбудимость мозга опосредуется гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), нейромедиатором. ГАМК оказывает сильное влияние на общую возбудимость мозга, потому что до 40% нейронов в головном мозге используют ГАМК в качестве нейромедиатора. ГАМК регулирует возбудимость отдельных нейронов, регулируя проводимость ионов хлора через мембрану нейронов. ГАМК взаимодействует со своим сайтом распознавания на GRC, чтобы облегчить поток ионов хлора вниз по электрохимическому градиенту GRC в клетку. Внутриклеточное повышение уровней этого аниона вызывает гиперполяризацию трансмембранного потенциала, делая нейрон менее восприимчивым к возбуждающим воздействиям, то есть снижает возбудимость нейрона. Другими словами, чем выше концентрация ионов хлора в нейроне, тем ниже возбудимость мозга и уровень возбуждения.

[003] Хорошо задокументировано, что GRC отвечает за медиацию при тревоге, судорожной активности и седативном действии. Таким образом, ГАМК и препараты, которые действуют как ГАМК или способствуют действию ГАМК (например, терапевтически подходящие барбитураты и бензодиазепины (БЗ), такие как Valium®), оказывают терапевтически подходящие эффекты, взаимодействуя со специфическими регуляторными участками на GRC. Накопленные данные теперь указывают на то, что в дополнение к сайту связывания бензодиазепина и барбитурата, GRC содержит отдельный

сайт для нейроактивных стероидов. См., например, Lan, N. C. et al., *Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356.

[004] Нейроактивные стероиды могут возникать эндогенно. Наиболее сильными эндогенными нейроактивными стероидами являются 3 $\alpha$ -гидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он и 3 $\alpha$ -21-дигидрокси-5-восстановленный прегнан-20-он, метаболиты гормональных стероидов прогестерона и дезоксикортикостерона, соответственно. Способность данных стероидных метаболитов изменять возбудимость мозга была признана в 1986 (Majewska, M. D. et al., *Science* 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)).

[005] Было показано, что соединение формулы (I), нейроактивный стероид, описанный в данном документе, является положительным аллостерическим модулятором рецепторов ГАМК- $\text{A}_\alpha$ , который нацелен на синаптические и extrasинаптические рецепторы ГАМК- $\text{A}$ . В качестве положительного аллостерического модулятора рецепторов ГАМК- $\text{A}$  соединение 1 служит терапевтическим средством для лечения расстройств, связанных с ЦНС, например, депрессии (например, послеродовой депрессии и большого депрессивного расстройства) и тревожности.

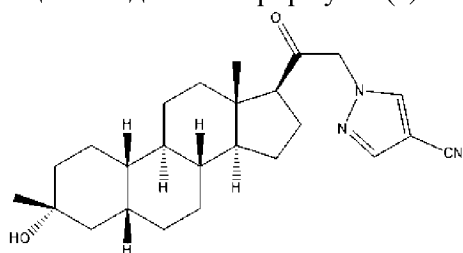
[006] Существует потребность в нейроактивных стероидах, в частности 19-NOR C3,3-дизамещенных C21-N-пиразолилстероидах, которые проявляют желаемые физико-химические свойства (например, полиморфизм, температура плавления, растворимость), удобны в производстве и демонстрируют профили биодоступности, которые обеспечивают достаточное воздействие лекарств для лечения заболеваний.

[007] Таким образом, разработка и производство фармацевтических составов с необходимой биодоступностью, химической стабильностью и физической стабильностью, а также свойствами материала, необходимыми для производства безопасных и эффективных пероральных лекарственных препаратов для лечения заболеваний и расстройств, связанных с головным мозгом и/или ЦНС, остается серьезной проблемой.

[008] Соответственно, остается неудовлетворенная потребность в разработке фармацевтических композиций, содержащих нейроактивные стероиды, и способов производства указанных фармацевтических композиций, при которых фармацевтические композиции обладают профилями эффективности и безопасности, требуемыми регулирующими органами для производства лекарственного продукта, пригодного для коммерческого использования.

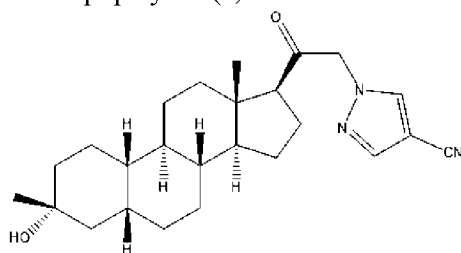
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[009] В одном аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции соединения формулы (I)



(I).

[0010] В различных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



(I)

при этом множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

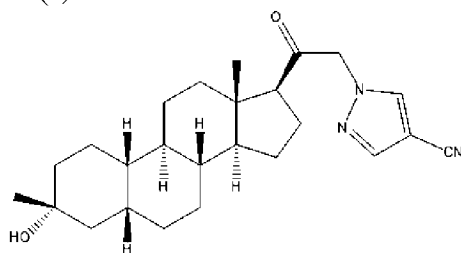
гранулометрический состав, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм;

предел текучести от около 40 МПа до около 200 МПа;

чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 60 градусов до около 110 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

[0011] В различных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I)

при этом фармацевтическая композиция имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

абсолютная плотность от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>;

объемная плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпная плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность;

индекс Карра от около 10 до около 38;

от около 0,2% до около 90% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш), от около 0,2% до около 75% материала удерживается при прохождении фармацевтической композиции через сито 425/40 (микрон/меш) и от около 0,1% до около 55% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш);

твердая фракция от около 0,5 до около 0,95;

показатель скорости потока (FRI) от около 0,1 кг/сек до около 4 кг/сек; и

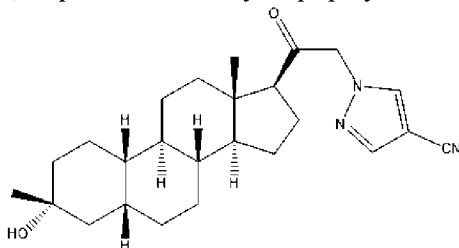


фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения формулы

(I) через приблизительно 20 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[0012] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I)

наполнитель;

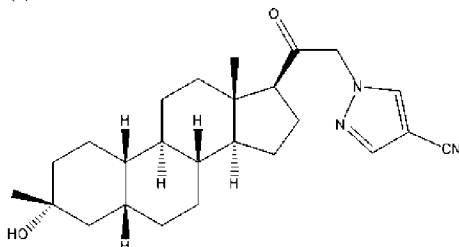
смазывающее вещество; и

вещество, способствующее скольжению.

[0013] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы

(I)



(I);

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) вязкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) разрыхлителя;

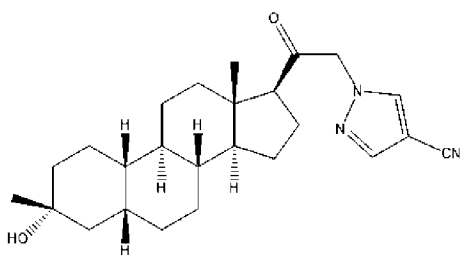
от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) смазывающего вещества; и

от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению.

[0014] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 36% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы

(I)



(I);

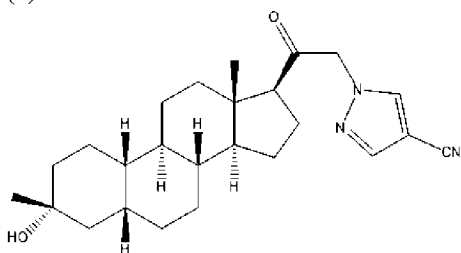
от около 15% (масс./масс.) до около 75% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
 от около 10% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
 от около 3% (масс./масс.) до около 12% (масс./масс.) разрыхлителя;  
 от около 0,25% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего  
 скольжению; и

от около 0,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.) смазывающего вещества.

[0015] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) от около 10% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы

(I)

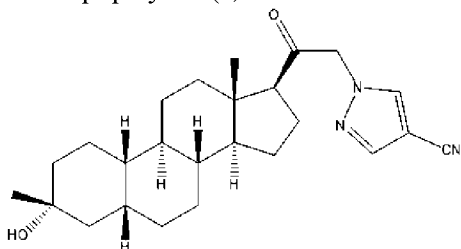


(I);

от около 60% (масс./масс.) до около 70% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
 от около 10% (масс./масс.) до около 20% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
 от около 4% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.) разрыхлителя;  
 от около 0,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) вещества, способствующего  
 скольжению; и

от около 1% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) смазывающего вещества.

[0016] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: (i) около 20 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 105,9 мг маннита;

около 26,2 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

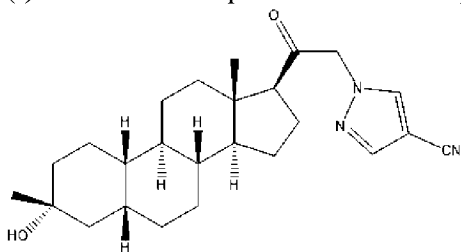
около 10 мг кроскармеллозы натрия;

около 1,7 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 2,9 мг стеарилфумарата натрия.

[0017] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) около 25 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 132 мг маннита;

около 32,7 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

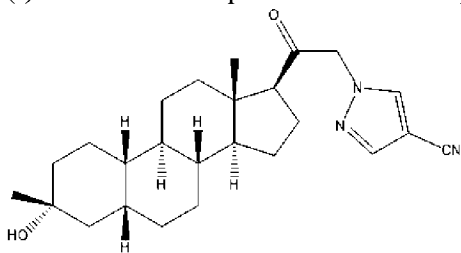
около 12,5 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,1 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 3,6 мг стеарилфумарата натрия.

[0018] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) около 30 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 159 мг маннита;

около 39,3 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

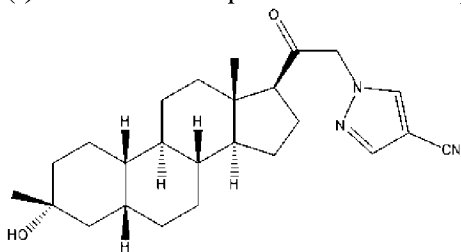
около 15 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 4,4 мг стеарилфумарата натрия.

[0019] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) около 40 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 212 мг маннита;

около 52,4 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

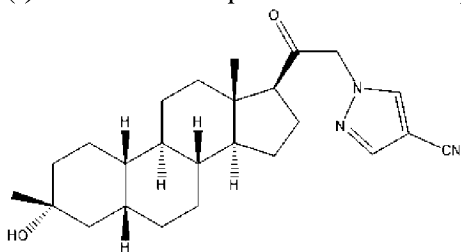
около 20 мг кроскармеллозы натрия;

около 3,3 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 5,8 мг стеарилфумарата натрия.

[0020] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) около 50 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 265 мг маннита;

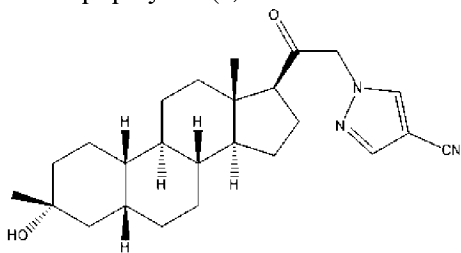
около 65,5 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 25 мг кроскармеллозы натрия;

около 4,2 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 7,3 мг стеарилфумарата натрия.

[0021] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: (i) около 60 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 317,7 мг маннита;

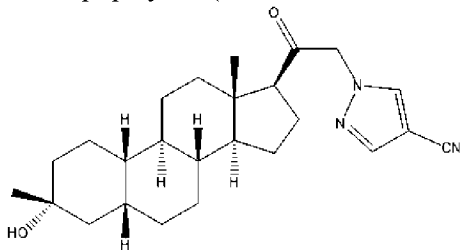
около 78,6 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 30 мг кроскармеллозы натрия;

около 5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 8,8 мг стеарилфумарата натрия.

[0022] В различных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



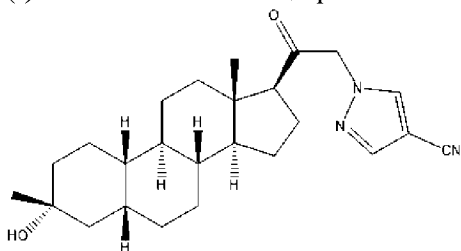
(I);

при этом множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет

гранулометрический состав, который определяется D90 от около 1 мкм до около 100 мкм.

[0023] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



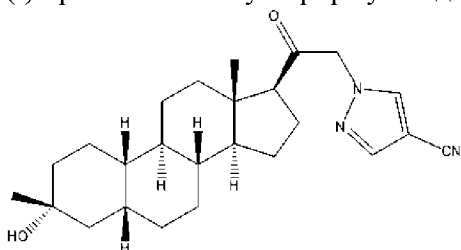
(I);

наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций, причем множество частиц кристаллической формы соединения (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 20 мкм.

[0024] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

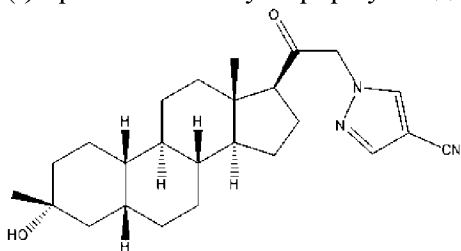
наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция имеет объемную плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

[0025] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

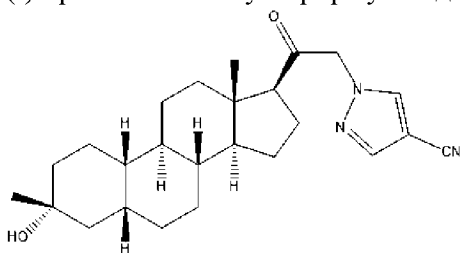
наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

при этом фармацевтическая композиция имеет средний показатель скорости потока (FRI) от около 0,05 до около 3,1 кг/с.

[0026] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

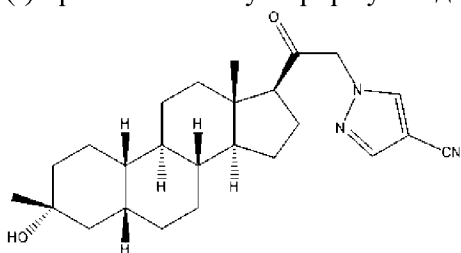
одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения формулы

(I) через приблизительно 20 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[0027] В различных вариантах осуществления в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция демонстрирует следующий профиль растворения:

по меньшей мере около 70% соединения по формуле (I) высвобождается через приблизительно 20 минут; и

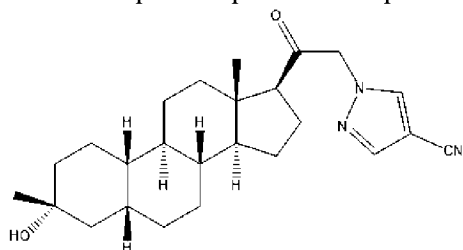
по меньшей мере около 80% соединения по формуле (I) высвобождается через приблизительно 30 минут при тестировании в около 500 мл до около 900 мл 50 мМ натрийфосфатного буфера, pH 6,8 с от около 0,2% до около 0,6% SDS в устройстве USP 2 при около 37°C.

[0028] В другом аспекте в данном документе предусмотрены лекарственные формы, предназначенные для перорального введения, содержащие фармацевтическую композицию, описанную в данном документе.

[0029] В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы изготовления фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0030] В различных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ изготовления фармацевтической композиции, включающий:

(а) тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I)



(I),

причем микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим

составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 100 мкм;

смешивание микронизированной кристаллической формы соединения по формуле (I) с помощью одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с получением смеси;

гранулирование смеси с получением гранул;

размалывание гранул с получением интрагранулярной фазы; и

смешивание интрагранулярной фазы с одним или несколькими экстрагранулированными фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

[0031] В другом аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), применимые для лечения различных состояний, заболеваний и расстройств, описанных в настоящем документе. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой бессонницу. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой биполярное расстройство. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой бессонницу. В различных вариантах осуществления

состояние, болезнь или расстройство представляет собой послеродовую депрессию. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой тревогу. В различных вариантах осуществления состояние, болезнь или расстройство представляет собой устойчивую к лечению депрессию.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0032] На фиг. 1А представлена типичная порошковая рентгенограмма кристаллической формы А соединения 1.

[0033] На фиг. 1В показаны типичные кривые термогравиметрического анализа (верхняя) и дифференциальной сканирующей калориметрии (нижняя) для кристаллической формы А соединения 1.

[0034] На фиг. 2А представлена типичная порошковая рентгенограмма кристаллической формы С соединения 1.

[0035] На фиг. 2В показаны типичные кривые термогравиметрического анализа (верхняя) и дифференциальной сканирующей калориметрии (нижняя) для кристаллической формы С соединения 1.

[0036] На фиг. 3 изображена струйная мельница, забитая частицами кристаллической формы А соединения 1.

[0037] На фиг. 4А представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1.

[0038] На фиг. 4В представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1.

[0039] На фиг. 4С представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1.

[0040] На фиг. 5 представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы А соединения 1.

[0041] На фиг. 6 представлено наложение фармакокинетических профилей немикронизированных частиц кристаллической формы С соединения 1 и микронизированных частиц кристаллической формы С соединения 1, введенных перорально самцам крыс Спрег-Дули.

[0042] На фиг. 7 представлена иллюстративная блок-схема изобретения для получения описанных в данном документе капсул с использованием процесса прямого смешивания.

[0043] На фиг. 8 представлено наложение фармакокинетических профилей трех составов 5-мг капсул прямой смеси, заполненных вручную, как описано в примере 21, при пероральном введении собакам.

[0044] На фиг. 9 представлена иллюстративная блок-схема изобретения для получения описанных в данном документе капсул с использованием процесса сухого гранулирования.

[0045] На фиг. 10 представлено наложение данных о растворении, собранных для типичных заполняемых вручную капсул (доза 30 мг), содержащих различные количества



кристаллической формы А соединения 1 до кристаллической формы С соединения 1, как дополнительно описано в примере 33.

[0046] На фиг. 11 представлено наложение данных о растворении, собранных для типичных заполняемых вручную капсул, каждая из которых содержит 30 мг кристаллической формы С соединения 1 с различным гранулометрическим составом, как дополнительно описано в примере 34.

[0047] На фиг. 12А представлена типичная ДСК-термограмма для микронизированной формы С соединения 1а.

[0048] На фиг. 12В представлена типичная ДСК-термограмма для микронизированной формы С соединения 1b.

[0049] На фиг. 12С представлена типичная ДСК-термограмма для микронизированной формы С соединения 1с.

[0050] На фиг. 12D представлена типичная ДСК-термограмма для микронизированной формы С соединения 1d.

[0051] На фиг. 13А представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1а.

[0052] На фиг. 13В представлен типичный гранулометрический состав для частиц немикронизированной кристаллической формы С соединения 1а.

[0053] На фиг. 14А представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1b.

[0054] На фиг. 14В представлен типичный гранулометрический состав для частиц немикронизированной кристаллической формы С соединения 1b.

[0055] На фиг. 15А представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1с.

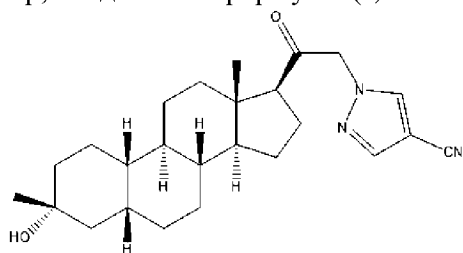
[0056] На фиг. 15В представлен типичный гранулометрический состав для частиц немикронизированной кристаллической формы С соединения 1с.

[0057] На фиг. 16А представлен типичный гранулометрический состав для частиц микронизированной кристаллической формы С соединения 1d.

[0058] На фиг. 16В представлен типичный гранулометрический состав для частиц немикронизированной кристаллической формы С соединения 1d.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0059] Как в целом описано в настоящем документе, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие нейроактивный стероид, например, соединение формулы (I):



способы получения фармацевтических композиций и способы применения фармацевтических композиций для лечения медицинских состояний, заболеваний и расстройств, например, расстройств, связанных с центральной нервной системой.

### **Определения**

[0060] Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже приведены определения для ряда терминов и выражений.

[0061] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как обычно понимаемые специалистом в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Используемые здесь аббревиатуры имеют общепринятое значение в химическом и биологическом уровне техники. Химические структуры и формулы, изложенные здесь, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в химических областях техники.

[0062] В тексте описания, где композиции и наборы описаны как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие в себя или содержащие конкретные стадии, подразумевается, что дополнительно существуют композиции и наборы по настоящему изобретению, которые состоят по существу из или состоят из указанных компонентов, и что существуют процессы и способы по настоящему изобретению, которые состоят по существу из или состоят из указанных стадий процессинга.

[0063] В заявке, где говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что 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 перечисленных элементов или компонентов.

[0064] Кроме того, следует понимать, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанные в настоящем документе, могут комбинироваться различными способами без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, явного или неявного. Например, когда делается ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в этой заявке варианты осуществления были описаны и изображены таким образом, чтобы можно было написать и составить четкую и краткую заявку, но предполагается и будет понятно, что варианты осуществления могут быть по-разному объединены или разделены без отрыва от принципов настоящего изобретения. Например, будет понятно, что все признаки, описанные и изображенные в данном документе, могут быть применимы ко всем описанным и изображенным в данном документе аспектам изобретения(й).

[0065] Формы единственного числа используются в данном раскрытии для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного)

грамматического объекта, если только контекст не подходит. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0066] Термин «и/или» употребляется в данном описании для обозначения как «и», так и «или», если не указано иное.

[0067] Следует понимать, что выражение «по меньшей мере один из» включает отдельно каждый из перечисленных объектов после выражения и различные комбинации двух или более перечисленных объектов, если иное не следует из контекста и использования. Выражение «и/или» в связи с тремя или более перечисляемыми объектами следует понимать как имеющее то же значение, если иное не следует из контекста.

[0068] Использование термина «включать», «включает», «включающий», «иметь», «имеет», «имеющий», «содержать», «содержит» или «содержащий», включая их грамматические эквиваленты, следует понимать, как правило, как неограниченное и не ограничивающее, например, не исключающее дополнительные неуказанные элементы или этапы, если иное конкретно не указано или не понятно из контекста.

[0069] Если термин «около» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если конкретно не указано иное. Используемый в данном документе термин «около» относится к отклонению  $\pm 10\%$  от номинального значения, если не указано иное или не следует из контекста.

[0070] В различных местах настоящего описания переменные или параметры раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что описание включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, целое число в диапазоне от 0 до 40 конкретно предназначено для индивидуального раскрытия 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, и целое число в диапазоне от 1 до 20 конкретно предназначено для индивидуального раскрытия 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

[0071] Использование любых и всех примеров или иллюстративного языка в данном документе, например, «такой как» или «включая», предназначено просто для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено. Ни одна из языковых формулировок в данном документе не должна истолковываться как указывающая на какой-либо не заявленный элемент как на существенный для практики настоящего изобретения.

[0072] Как правило, композиции с указанием процента являются весовыми, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то предыдущее определение переменной является превалирующим.

Используемый в данном документе термин «XRPD» относится к порошковому рентгеноструктурному анализу. Порошковая дифракционная рентгенограмма представляет собой график  $x$ -у с  $2\theta$  (угол дифракции), нанесенным на ось  $x$ , и интенсивностью,

нанесенной на ось  $y$ . Это дифракционные пики, которые можно использовать для характеристики кристаллического материала. Дифракционные пики обычно представляют и обозначают их положением на оси  $x$ , а не интенсивностью дифракционных пиков на оси  $y$ , поскольку интенсивность дифракционного пика может быть особенно чувствительна к ориентации образца (см. *Pharmaceutical Analysis*, Lee & Web, стр. 255-257 (2003)). Таким образом, интенсивность обычно не используется специалистами в данной области для характеристики кристаллического материала. Как и при любом измерении данных, данные XRPD могут отличаться. В дополнение к изменчивости интенсивности дифракционных пиков также может быть изменчивость положения дифракционных пиков на оси  $x$ . Однако эта изменчивость обычно может быть учтена при сообщении положений дифракционных пиков для целей характеристики. Такая изменчивость положения дифракционных пиков вдоль оси  $x$  может быть получена из нескольких источников. Одним из таких источников может быть получение образцов. Образцы одного и того же кристаллического материала, приготовленные в разных условиях, могут давать немного разные дифрактограммы. Такие факторы, как размер частиц, содержание влаги, содержание растворителя, температура и ориентация, могут влиять на то, как образец преломляет рентгеновские лучи. Еще одним источником изменчивости являются параметры прибора. Различные порошковые рентгеновские дифрактометры работают с разными параметрами и могут давать несколько разные дифрактограммы от одного и того же кристаллического материала. Аналогичным образом, различные программные пакеты обрабатывают данные XRPD по-разному, что также может привести к изменчивости. Эти и другие источники изменчивости известны специалистам в данной области техники. Из-за таких источников изменчивости значениям каждого пика рентгеновской дифракции может предшествовать термин «приблизительно» с последующим соответствующим диапазоном, определяющим экспериментальную изменчивость (например,  $\pm 0,1^\circ$ ,  $\pm 0,2^\circ$ ,  $\pm 0,3^\circ$ ,  $\pm 0,4^\circ$ ,  $\pm 0,5^\circ$  и т. д.).

[0073] Термин "характеристические пики" применительно к пикам на дифрактограмме кристаллической формы данного химического соединения (например, кристаллической формы соединения формулы (I)) относится к набору конкретных дифракционных пиков, значения которых охватывают диапазон значений  $2\theta$  (например,  $0-40^\circ$ ), которые в целом уникальны для этой конкретной кристаллической формы.

[0074] Используемый в данном документе термин «кристаллический» относится к твердой фазе данного химического соединения, имеющей четко определенный трехмерный структурный порядок. Атомы, ионы и/или молекулы расположены регулярным периодическим образом в повторяющейся трехмерной решетке. В различных вариантах осуществления кристаллический материал может содержать одну или несколько отдельных кристаллических форм.

[0075] Используемые в данном документе термины «кристаллическая форма», «кристаллическая твердая форма», «кристаллическая форма», «твердая форма» и родственные термины в данном документе относятся к кристаллическим модификациям, включающим данное вещество (например, соединение формулы (I)), включая

однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы, включая, но не ограничиваясь ими, полиморфы, сольваты, гидраты и соли.

[0076] Термин «по существу кристаллический» относится к твердым формам, которые могут быть кристаллическими по меньшей мере на определенный весовой процент. Конкретные весовые проценты могут включать 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент от 70% до 100%. В некоторых вариантах осуществления конкретный весовой процент кристалличности составляет по меньшей мере 90%. В некоторых других вариантах осуществления конкретный весовой процент кристалличности составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой по существу кристаллический образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в настоящем документе (например, кристаллических форм А и С).

[0077] Термин «по существу чистый» относится к композиции конкретной кристаллической твердой формы (например, кристаллической формы соединения формулы (I)), которая может по меньшей мере на определенный весовой процент не содержать примеси и/или другие твердые формы. Конкретные весовые проценты могут включать 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или любой процент от 70% до 100%. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой по существу чистый образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в настоящем документе (например, кристаллических форм А и С). В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой по существу чистую форму А. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой по существу чистую форму С.

[0078] Используемый в данном документе термин «безводный» или «ангидрат» применительно к кристаллической форме (например, кристаллической форме соединения формулы (I)) означает, что никакие молекулы воды не образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Тем не менее, безводная кристаллическая форма может содержать молекулы воды, которые не образуют часть элементарной ячейки безводной кристаллической формы (например, в виде остаточной молекулы растворителя, оставшейся после получения кристаллической формы). В предпочтительном варианте осуществления вода может составлять примерно 0,5% по весу от общего состава образца в безводной форме. В более предпочтительном варианте осуществления вода может составлять примерно 0,2% по весу от общего состава образца в безводной форме. В некоторых вариантах осуществления образец безводной кристаллической формы соединения формулы (I) не содержит молекул воды, например, не поддающееся обнаружению количество воды.

[0079] Используемый в данном документе термин «десольватированный» или «несольватированный» применительно к кристаллической форме (например, кристаллической форме соединения формулы (I)) означает, что никакие молекулы растворителя не образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Тем не

менее, несольватированная кристаллическая форма может содержать молекулы растворителя, которые не образуют часть элементарной ячейки несольватированной кристаллической формы (например, в виде остаточной молекулы растворителя, оставшейся после получения кристаллической формы). В предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,5% по весу от общего состава образца в несольватированной форме. В более предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,2% по весу от общего состава образца в несольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления образец несольватированной кристаллической формы соединения формулы (I) не содержит молекул растворителя, например, не поддающееся обнаружению количество растворителя.

[0080] Используемые в данном документе термины «полиморф», «полиморфная форма», «полиморфы», «полиморфные формы» и родственные термины в данном документе относятся к двум или более кристаллическим формам, которые состоят по существу из одной и той же молекулы, молекул или ионов (например, соединение формулы (I)). Различные полиморфы могут проявлять различные физико-химические свойства, включая, помимо прочего, температуру плавления, растворимость, скорость растворения и физическую стабильность в результате различий в расположении или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке.

[0081] Термин «сольват» применительно к кристаллической форме соединения формулы (I) означает, что молекулы растворителя (например, органические растворители и вода) образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Сольваты, которые содержат воду в качестве растворителя, также называются в данном документе «гидратами».

[0082] Используемый в данном документе термин «размер частиц» или «гранулометрический состав (PSD)» применительно к соединению формулы (I) представляет собой список значений, который определяет относительное количество, обычно по массе или объему, частиц, присутствующих в соответствии с размером. Данные о распределении могут сообщаться как кумулятивные распределения и/или как распределения плотности по объему или массе, такие как  $D(v, 0,1)$ ,  $D(v, 0,5)$  и  $D(v, 0,9)$ . В различных вариантах осуществления размер частиц соединения формулы (I) может быть измерен с использованием методов лазерной дифракции (например, диспергирование частиц в образце и освещение образца коллимированным лазерным лучом за счет рассеяния света в диапазоне углов). Крупные частицы создают высокую интенсивность рассеяния под относительно острыми углами к падающему лучу, в то время как более мелкие частицы производят сигнал меньшей интенсивности, но под гораздо более широкими углами. Используя набор детекторов, анализаторы лазерной дифракции регистрируют схему рассеянного света, создаваемого образцом. При применении соответствующей модели поведения света гранулометрический состав образца может быть определен из данных рассеяния с помощью этапа деконволюции.

[0083] Используемый в данном документе термин «предел текучести» может относиться, например, к давлению, при котором материал (например, соединение формулы (I)) начинает необратимо деформироваться (пластически или в результате хрупкого разрушения), или к давлению, при котором материал проявляет нелинейную (сумма упругой плюс необратимая) деформацию. Предел текучести является обратной величиной наклона графика Хеккеля зависимости  $\ln(1/(1-D))$  от  $P$ , где  $D$  - относительная плотность прессованной таблетки,  $P$  - приложенное давление прессования, а наклон берется при давлении, где впервые возникает пластическая текучесть. Очень низкий предел текучести 50 МПа характерен для вязкого Avicel PH 101 (MCC), а действительно высокий предел текучести более 959 МПа характерен для крайне хрупкого дикальцийфосфата DCP (Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2nd Edition, Volume 197, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Edited by Metin Çelik, © 2011 by CRC Press).

[0084] Используемый в данном документе термин «скорость деформации» относится к изменению деформации материала (т. е. скорости, с которой материал расширяется или сжимается, а также скорости, с которой он деформируется при постепенном сдвиге без изменения объема материала), например, соединения формулы (I), в зависимости от времени.

[0085] Используемый в данном документе термин «угол контакта» относится к углу, образованному жидкостью на границе трех фаз, где пересекаются твердое тело (например, соединение формулы (I)), жидкость и пар. Измерения угла контакта можно использовать для количественной оценки смачиваемости твердой поверхности (например, гладких поверхностей прессованных таблеток, приготовленных с использованием кристаллической формы соединения формулы (I)) данной жидкостью или раствором. Угол контакта может быть измерен, например, с использованием метода неподвижной капли. Обычно используются и другие методы, которые можно найти в учебниках по химии поверхности (JT Davies and EK Rideal, «Interfacial Phenomena», Academic Press, 1963 или A.W. Adamson and AP Gast, «The Physical Chemistry of Surfaces», Wiley, 1997), такие как кольцевой метод, метод падающего груза, метод смачивания пластины, метод висячей капли, метод пульсации, метод капиллярного подъема и метод максимального давления пузырьков. В измерениях, представленных в этой заявке, используется метод неподвижной капли.

[0086] Используемый в данном документе термин «абсолютная плотность» или «плотность частиц» относится к измерению объема, исключая пористую область как внутри частиц, так и между ними (например, порошка, твердых частиц). Обычно его измеряют с помощью газового пикнометра, такого как Ассирус, с использованием гелия в качестве газа, позволяющего проникать в мельчайшие поры.

[0087] Используемый в данном документе термин «объемная плотность» относится к массе частиц на единицу общего объема, который занимают частицы. Общий объем включает, например, объем частиц, объем пустот между частицами и объем внутренних пор.

[0088] Используемые в данном документе термины «насыпная плотность», «пространственная плотность» или «кажущаяся плотность» относятся к повышенной объемной плотности порошкообразного или зернистого материала (например, фармацевтической композиции, описанной в данном документе) после механического «обстукивания» контейнера, в котором находится порошкообразный материал или твердый материал.

[0089] Используемый в данном документе термин «индекс Карра» или «коэффициент прессуемости Карра» представляет собой меру склонности порошка или материала в виде частиц (например, фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе) к прессованию и зависит как от объемной плотности, так и от насыпной плотности материала.

[0090] Используемый в данном документе термин «показатель скорости потока (FRI)» может быть определен как скорость, с которой твердое вещество будет течь через выпускное отверстие контейнера заданного диаметра при полной деаэрации. Низкие значения FRI обычно указывают на мелкие, хорошо сжимаемые порошки. Частицы размером более 400 мкм обычно непрессуемые, очень проницаемы и имеют высокий FRI. Колебания значения показателя могут быть сигналом сегрегации или изменения состава порошковых смесей в процессе обработки. FRI можно измерить с помощью системы Johanson Flow Rate Indicator.

[0091] Используемый в данном документе термин «плотность оболочки» относится к объему частиц, включая поры или промежутки между частицами, и измеряется текучими частицами, такими как Георус, с жесткими сферами вокруг образца, обеспечивающими контролируемый сухой поток.

[0092] Используемый в данном документе термин «твердая фракция» относится к отношению плотности оболочки к абсолютной плотности. Твердая фракция имеет решающее значение для понимания и управления процессами уплотнения или сжатия роликами и обычно измеряется для лент, гранул и/или конечной порошковой смеси перед инкапсулированием или таблетированием. Ее также измеряют на непокрытых таблетках.

[0093] Используемый в данном документе термин «профиль растворения» относится к тестированию растворения лекарственного вещества или лекарственного препарата в несколько моментов времени. Профили растворения лекарственных веществ (например, соединения формулы (I)) или лекарственных препаратов (например, фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе) могут быть выполнены для характеристики и контроля качества, чтобы гарантировать высвобождение лекарственного средства в определенном диапазоне скоростей в четко определенные водные среды растворения, которые являются по меньшей мере условиями достаточного разбавления для этого лекарственного средства, или в биологически релевантных средах, таких как смоделированные желудочные или кишечные жидкости, представляющие состояния либо натощак, либо после приема пищи. В определенных случаях, но не в других, тесты на растворение могут предсказать или дать представление о



биодоступности лекарственного вещества *in vivo*. Тестирование растворения может быть выполнено с использованием протоколов тестирования USP и прибора для растворения.

[0094] Используемый в данном документе термин «гранулирование» относится к процессу формирования гранул из порошкообразного или зернистого материала. Используемый в данном документе термин «сухое гранулирование» относится к процессу, при котором гранулы образуются без присутствия жидкого раствора, и может быть полезен при получении гранул из материалов, чувствительных к теплу, влаге или растворителям. Например, вальцевание представляет собой процесс сухого гранулирования. Используемый в данном документе термин «влажное гранулирование» относится к формированию гранул, в которых частицы связаны вместе с использованием связующего вещества или жидкого раствора. Примерами влажного гранулирования являются гранулирование с высоким усилием сдвига и гранулирование в псевдооживленном слое.

[0095] Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический состав» относится к комбинации терапевтически активного средства с фармацевтически приемлемым наполнителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[0096] «Фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, молекулярным объектам, композициям, материалам и/или лекарственным формам, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от обстоятельств; или средствам, одобренным или одобряемым регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от Соединенных Штатов, или которое указано в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, и, в частности, у людей.

[0097] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли кислой или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, в соединении формулы (I)), причем эта соль совместима с фармацевтическим введением.

[0098] Как известно специалистам в данной области техники, «соли» соединений могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают в себя без ограничения соляную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоту. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хоть и не являются сами по себе фармацевтически приемлемыми, могут использоваться для получения солей, пригодных в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в данном документе, и их фармацевтически

приемлемых солей присоединения кислот.

[0099] Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммиак и соединения формулы  $NW_4^+$ , где W представляет собой C1-4 алкил, и тому подобное.

[00100] 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, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают в себя анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $NH_4^+$  и  $NW_4^+$  (где W может представлять собой C1-4алкильную группу) и тому подобное.

[00101] Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, который не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[00102] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного средства субъекту и/или его абсорбции субъектом, и может быть включено в состав композиций по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают связующие вещества, разбавители или наполнители (например, хрупкие разбавители или наполнители и вязкие разбавители или наполнители), разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидин, красители и т.п. Примеры вспомогательных веществ см. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975) or Rowe, Shesky, and Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> Ed. Pharmaceutical Press, London, UK (2009).

[00103] Примеры разбавителей или наполнителей включают, но не ограничиваются ими, сахар (например, маннит, лактозу, сорбит, лактит, эритрит, сахарозу, фруктозу, глюкозу, агарозу, мальтозу, изомальт, полидекстрозу и их комбинации), неорганический материал (например, двухосновный фосфат кальция, гидроксиапатит, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат кальция, сульфат кальция, карбонат магния, оксид магния, бентонит, каолин), лактат кальция, крахмал (например, прежелатинизированный крахмал),

микрористаллическая целлюлоза, силикатированная микрористаллическая целлюлоза, полисахарид, целлюлоза (например, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза), декстрин, мальтодекстрин, альгинат, коллаген, поливинилпирролидон, поливинилакрилат, полиэтиленоксид и полиэтиленгликоль. Сахар определяется в данном документе как включающий сахарные спирты.

[00104] Примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, альгиновую кислоту, альгинат, примогель, целлюлозу (например, гидроксипропилцеллюлозу), полакриллин калия, крахмалгликолят натрия, кроскармеллозу натрия, полиплаздон (например, кросповидон) и крахмал (например, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилкрахмал и карбоксиметилкрахмал).

[00105] Примеры связующих веществ включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гидроксипропилметилцеллюлозу с низкой вязкостью), сахар, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, полидекстрозу, хитозан, каррагинан, карбофил, микрористаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, геллановую камедь, желатин и крахмал (например, кукурузный крахмал).

[00106] Примеры смачивающих веществ включают, но не ограничиваются ими, полоксамер (например, полоксамер 407), додецилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия (SLS), стеарилфумарат натрия (SSF), полидиметилсилоксан, полисорбат (например, полиоксиэтилен 20 сорбитан моноолеат (Tween® 20)), моноолеат сорбитана, триолеат сорбитана, лаурат сорбитана, стеарат сорбитана, монопальмитат сорбитана, лецитин, таурохолат натрия, урсодезоксихолат, полиэтоксированное касторовое масло, бромид цетилтриметиламмония, ноноксинол,  $\alpha$ -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат и докузат натрия.

[00107] Примеры смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению, включают, но не ограничиваются ими, воск, глицерид, легкое минеральное масло, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеариновую кислоту, гидрогенизированное масло (например, гидрогенизированное растительное масло), алкилсульфат, бензоат натрия, ацетат натрия, глицерилбегенат, пальмитиновую кислоту и кокосовое масло.

[00108] Примеры веществ, способствующих скольжению, включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния, тальк, каолин, бентонит и активированный уголь/уголь.

[00109] Примеры красителей включают, но не ограничиваются ими, диоксид титана, лаки алюминия, оксиды железа и сажу.

[00110] Примеры покрытий включают, но не ограничиваются ими, пленкообразующий полимер (например, гипромеллоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза,

ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат ацетата целлюлозы, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, эудрагит/акрилат) и пластификатор (например, триацетин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль).

[00111] Фармацевтические композиции для перорального введения (например, фармацевтические композиции соединения формулы (I), описанные в данном документе) могут иметь форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий, или нерасфасованных порошков. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем. Типичные стандартные лекарственные формы включают пилюли, таблетки, капсулы и т.п. в случае твердых композиций.

[00112] «Субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошадей, овец, коз, грызунов, кошек и/или собак. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от человека.

[00113] Используемый в данном документе термин «твердая лекарственная форма» означает фармацевтическую дозу (дозы) в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, мини-таблетки, саше, стик-паки, восстанавливаемые порошки, ингаляторы для сухих порошков, леденцы и жевательные таблетки.

[00114] Используемый в данном документе термин «введение» означает пероральное введение, ингаляционное введение, в виде суппозиториев, внутримышечное введение, интратекальное введение, интраназальное введение или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотического насоса, субъекту. Введение осуществляется многими путями, включая чрезслизистый (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, носовой, вагинальный, ректальный). Парентеральное введение включает, например, внутримышечное и подкожное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных составов и т. д. Под «совместным введением» подразумевается, что описанную в данном документе композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, противоракового средства,

химиотерапевтического средства или лечения нейродегенеративного заболевания). Соединение формулы (I) можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно. Предполагается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или средства). Таким образом, при желании препараты также можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации).

[00115] Термины «заболевание», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00116] В контексте настоящего описания, если не указано иное, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» подразумевают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое снижает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или тормозит или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (например, «терапевтическое лечение»).

[00117] Как правило, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, например, для лечения заболевания или расстройства головного мозга и/или центральной нервной системы. Квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, вес, здоровье и состояние субъекта.

[00118] В данном контексте, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

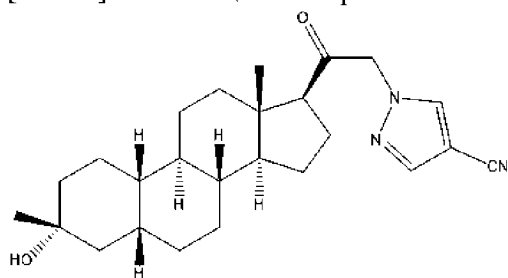
[00119] В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение предполагает введение соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемой композиции в качестве профилактического средства перед тем, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния. В контексте настоящего описания, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет

собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, самого по себе или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания или патологического состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[00120] Используемый в данном документе термин «эпизодический режим дозирования» представляет собой режим дозирования, при котором соединение формулы (I) или композицию, содержащую соединение формулы (I), вводят субъекту в течение конечного периода времени в ответ на диагноз расстройства или его симптома, например, диагноз или симптом депрессии, эпизод большого депрессивного расстройства, биполярной депрессии, тревоги или послеродовой депрессии. В некоторых вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой умеренное большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления основное депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления соединение составлено в виде отдельных дозированных единиц, каждая из которых включает соединение формулы (I) и одно или несколько подходящих фармацевтических вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления эпизодический режим дозирования имеет продолжительность в несколько недель, например около 8 недель. В отличие от хронического введения, как определено в настоящем документе, эпизодическое введение дозы соединения происходит в течение конечного периода времени, например, от около 2 недель до около 8 недель, в ответ на диагноз расстройства, например, депрессии или ее симптома. В некоторых вариантах осуществления дозирование осуществляется эпизодически один раз в день в течение нескольких недель, например, от около 2 недель до около 6 недель. В одном варианте осуществления эпизодическое введение дозы имеет продолжительность две недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят более одного эпизодического режима дозирования, например, два или более эпизодических режима на протяжении всей жизни субъекта.

### Соединение

[00121] Настоящее изобретение описывает соединение формулы (I)



(I).

[00122] Способ химического синтеза соединения формулы (I) (включая приведенный в данном документе пример 1), которое также может называться в данном документе соединением 1, был описан в патенте США № US 9725481 и публикации заявки PCT № WO 2014169831, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки. Несколько кристаллических форм соединения формулы (I) (включая кристаллические формы A и C, описанные в настоящем документе) и способы получения указанных форм были описаны в публикации заявки на патент США № US 20190177359 и публикации заявки PCT № WO 2018039378, которые являются полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

[00123] Соединение формулы (I) имеет растворимость в воде приблизительно 0,8-3 мкг/мл и имеет аналогичную растворимость в смоделированной желудочной жидкости с pH 1,2. Растворимость в смоделированной кишечной жидкости натощак (FaSSIF) отражает растворимость в этих средах, и растворимость соединения формулы (I) считается практически нерастворимой в водной среде. Соединение формулы (I) относится к классификации лекарств с высокой проницаемостью и плохой растворимостью (BCS 2), описанной в Системе биофармацевтической классификации (BCS). В усовершенствованной широко принятой Системе классификации проявляемости (DCS), обсуждаемой Butler и Dressman, категория высокой проницаемости и низкой растворимости далее делится на две классификации. В частности, отношение дозы к растворимости лекарственного средства в FaSSIF можно использовать для прогнозирования степени абсорбции у человека. Класс 2a описывает соединения, которые обладают хорошей проницаемостью и плохой растворимостью при меньшем отношении дозы к растворимости. Класс 2b описывает соединения, которые имеют более высокое отношение дозы к растворимости и, вероятно, будут неполностью абсорбированы, если только лекарственное средство не приготовлено в уже солюбилизированной форме, и, следовательно, может представлять серьезную проблему для разработчика рецептуры. Это отношение дозы к растворимости в FaSSIF превышает примерно 10 000 для дозы 10 мг, 20 000 для дозы 20 мг, 30 000 для дозы 30 мг и аналогичным образом до 90 000 для дозы 90 мг и 100 000 для дозы 100 мг. То есть даже для дозы 10 мг только около 1,2% дозы лекарственного средства может раствориться в стакане воды или FaSSIF. Для соединений класса 2b система прогнозирует, что уменьшение количества частиц не должно влиять на биодоступность. Martinez and Amidon предлагают: «В случае абсорбции с ограниченной растворимостью размер частиц оказывает минимальное влияние на долю абсорбируемого лекарственного средства. В этой ситуации фракция абсорбированного лекарственного средства может быть улучшена только за счет повышения растворимости лекарственного средства (например, путем включения поверхностно-активных веществ в лекарственную форму). И наоборот, размер частиц оказывает наибольшее влияние, когда растворимость не является проблемой». (Martinez and Amidon; J. Clin. Pharmacol.; 2002; 42; 620-643). В свете очень большого отношения растворимости к дозе для соединения формулы (I) пероральное всасывание

соединения формулы (I) ограничено растворимостью, и уменьшение размера частиц не должно влиять на его биодоступность. Однако неожиданно, как описано в данном документе, уменьшение размера частиц соединения формулы (I) приводит к увеличению биодоступности.

[00124] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для приготовления фармацевтических композиций для применения при лечении различных заболеваний и нарушений головного мозга и/или центральной нервной системы у пациента, нуждающегося в этом.

[00125] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой кристаллическую форму соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой любую кристаллическую форму, раскрытую в публикации заявки РСТ № WO 2018039378.

[00126] В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) представляет собой безводную кристаллическую форму А. В определенных вариантах осуществления форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками в диапазоне и включая следующие значения  $2\theta$  в градусах: 9,3-9,7 (например,  $9,5\pm 0,2$ ), 10,6-11,0 (например,  $10,8\pm 0,2$ ), 13,0-13,4 (например,  $13,2\pm 0,2$ ), 14,7-15,1 (например,  $14,9\pm 0,2$ ), 15,8-16,2 (например,  $16,0\pm 0,2$ ), 18,1-18,5 (например,  $18,3\pm 0,2$ ), 18,7-19,1 (например,  $18,9\pm 0,2$ ), 20,9-21,3 (например,  $21,1\pm 0,2$ ), 21,4-21,8 (например,  $21,6\pm 0,2$ ) и 23,3-23,7 (например,  $23,5\pm 0,2$ ). В определенных вариантах осуществления форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками в диапазоне и включая следующие значения  $2\theta$  в градусах: 9,3-9,7 (например,  $9,5\pm 0,2$ ), 10,6-11,0 (например,  $10,8\pm 0,2$ ), 13,0-13,4 (например,  $13,2\pm 0,2$ ), 18,7-19,1 (например,  $18,9\pm 0,2$ ) и 21,4-21,8 (например,  $21,6\pm 0,2$ ). В определенных вариантах осуществления форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками со следующими значениями  $2\theta$  в градусах:  $9,5\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $16,0\pm 0,2$ ,  $18,3\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$  и  $23,5\pm 0,2$ . В определенных вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы А может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять характеристических пиков в пересчете на  $2\theta$ , выбранных из пиков при  $9,5\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $16,0\pm 0,2$ ,  $18,3\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$  и  $23,5\pm 0,2$ . В определенных вариантах осуществления форма А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками со следующими значениями  $2\theta$  в градусах:  $9,5\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$  и  $21,6\pm 0,2$ .

[00127] В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) представляет собой безводную кристаллическую форму С. В определенных вариантах осуществления форма С может иметь порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками в диапазоне и включая следующие



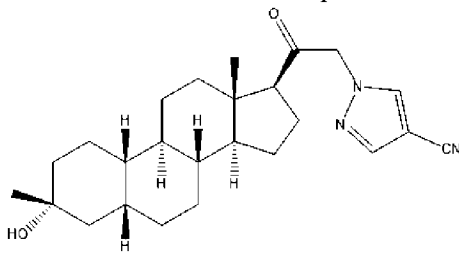
значения  $2\theta$  в градусах: 9,7-10,1 (например,  $9,9\pm 0,2$ ), 11,6-12,0 (например,  $11,8\pm 0,2$ ), 13,2-13,6 (например,  $13,4\pm 0,2$ ), 14,2-14,6 (например,  $14,4\pm 0,2$ ), 14,6-15,0 (например,  $14,8\pm 0,2$ ), 16,8-17,2 (например,  $17,0\pm 0,2$ ), 20,5-20,9 (например,  $20,7\pm 0,2$ ), 21,3-21,7 (например,  $21,5\pm 0,2$ ), 21,4-21,8 (например,  $21,6\pm 0,2$ ) и 22,4-22,8 (например,  $22,6\pm 0,2$ ). В определенных вариантах осуществления форма С может иметь порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками в диапазоне и включая следующие значения  $2\theta$  в градусах: 9,7-10,1 (например,  $9,9\pm 0,2$ ), 14,6-15,0 (например,  $14,8\pm 0,2$ ), 16,8-17,2 (например,  $17,0\pm 0,2$ ), 20,5-20,9 (например,  $20,7\pm 0,2$ ) и 21,3-21,7 (например,  $21,5\pm 0,2$ ). В определенных вариантах осуществления форма С может иметь дифрактограмму с характеристическими пиками со следующими значениями  $2\theta$  в градусах:  $9,9\pm 0,2$ ,  $11,8\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $14,8\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,5\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$  и  $22,6\pm 0,2$ . В определенных вариантах осуществления порошковая рентгенограмма формы С может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять характеристических пиков, в пересчете на 20, выбранных из пиков при  $9,9\pm 0,2$ ,  $11,8\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $14,8\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,5\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$  и  $22,6\pm 0,2$ . В определенных вариантах осуществления форма С может иметь дифрактограмму с характеристическими пиками со следующими значениями  $2\theta$  в градусах:  $9,9\pm 0,2$ ,  $14,8\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$  и  $21,5\pm 0,2$ .

[00128] В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) содержит смесь двух или нескольких кристаллических форм. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) содержит безводную кристаллическую форму А и безводную кристаллическую форму С.

#### Фармацевтические композиции

[00129] Как описано в настоящем документе, в одном из аспектов изобретение относится к фармацевтическим композициям соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00130] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



при этом множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

гранулометрический состав, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм;

предел текучести от около 40 МПа до около 200 МПа;

чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 60 градусов до около 110 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

[00131] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм, от около 5 мкм до около 100 мкм, от около 10 мкм до около 100 мкм, от около 15 мкм до около 100 мкм, от около 20 мкм до около 100 мкм, от около 25 мкм до около 100 мкм, от около 30 мкм до около 100 мкм, от около 35 мкм до около 100 мкм, от около 40 мкм до около 100 мкм, от около 45 мкм до около 100 мкм, от около 50 мкм до около 100 мкм, от около 60 мкм до около 100 мкм, от около 70 мкм до около 100 мкм, от около 80 мкм до около 100 мкм, от около 90 мкм до около 100 мкм, от около 1 мкм до около 90 мкм, от около 1 мкм до около 80 мкм, от около 1 мкм до около 70 мкм, от около 1 мкм до около 60 мкм, от около 1 мкм до около 50 мкм, от около 1 мкм до около 45 мкм, от около 1 мкм до около 40 мкм, от около 1 мкм до около 35 мкм, от около 1 мкм до около 30 мкм, от около 1 мкм до около 25 мкм, от около 1 мкм до около 20 мкм, от около 1 мкм до около 15 мкм, от около 1 мкм до около 10 мкм, от около 1 мкм до около 5 мкм, от около 5 мкм до около 90 мкм, от около 5 мкм до около 80 мкм, от около 5 мкм до около 70 мкм, от около 5 мкм до около 60 мкм, от около 5 мкм до около 50 мкм, от около 5 мкм до около 45 мкм, от около 5 мкм до около 40 мкм, от около 5 мкм до около 35 мкм, от около 5 мкм до около 30 мкм, от около 5 мкм до около 25 мкм, от около 5 мкм до около 20 мкм, от около 5 мкм до около 15 мкм, от около 5 мкм до около 10 мкм, от около 10 мкм до около 90 мкм, от около 10 мкм до около 80 мкм, от около 10 мкм до около 70 мкм, от около 10 мкм до около 60 мкм, от около 10 мкм до около 50 мкм, от около 10 мкм до около 45 мкм, от около 10 мкм до около 40 мкм, от около 10 мкм до около 35 мкм, от около 10 мкм до около 30 мкм, от около 10 мкм до около 25 мкм, от около 10 мкм до около 20 мкм, от около 10 мкм до около 15 мкм, от около 15 мкм до около 90 мкм, от около 15 мкм до около 80 мкм, от около 15 мкм до около 70 мкм, от около 15 мкм до около 60 мкм, от около 15 мкм до около 50 мкм, от около 15 мкм до около 45 мкм, от около 15 мкм до около 40 мкм, от около 15 мкм до около 35 мкм, от около 15 мкм до около 30 мкм, от около 15 мкм до около 25 мкм, от около 15 мкм до около 20 мкм, от около 20 мкм до около 90 мкм, от около 20 мкм до около 80 мкм, от около 20 мкм до около 70 мкм, от около 20 мкм до около 60 мкм, от около 20 мкм до около 50 мкм, от около 20 мкм до около 45 мкм, от около 20 мкм до около 40 мкм, от около 20 мкм до около 35 мкм, от около 20 мкм до около 30 мкм, от около 20 мкм до около 25 мкм, от около 30 мкм до около 90 мкм, от около 30 мкм до около 80 мкм, от около 30 мкм до около 70 мкм, от около 30 мкм до около 60 мкм, от около 30 мкм до около 50 мкм, от около 30 мкм до около 45 мкм, от около 30 мкм до около 40 мкм, от около 30 мкм до около 35 мкм, от около 35 мкм до около 90 мкм, от около 35 мкм до около 80 мкм, от около 35 мкм до около 70 мкм, от около 35 мкм до около 60 мкм, от около 35 мкм до около 50 мкм, от около 35 мкм до около 45 мкм, от около 35 мкм до около 40 мкм, от около 40 мкм до около 90 мкм, от около 40 мкм до около 80 мкм, от около 40 мкм до около 70 мкм, от около 40 мкм до около 50





около 16 мкм до около 17 мкм, от около 17 мкм до около 19 мкм, от около 17 мкм до около 18 мкм или от около 18 мкм до около 19 мкм.

[00133] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5 мкм до около 10 мкм, от около 5,5 мкм до около 10 мкм, от около 6 мкм до около 10 мкм, от около 6,5 мкм до около 10 мкм, от около 7 мкм до около 10 мкм, от около 7,5 мкм до около 10 мкм, от около 8 мкм до около 10 мкм, от около 8,5 мкм до около 10 мкм, от около 9 мкм до около 10 мкм, от около 9,5 мкм до около 10 мкм, от около 5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5 мкм до около 9 мкм, от около 5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5 мкм до около 8 мкм, от около 5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5 мкм до около 7 мкм, от около 5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5 мкм до около 6 мкм, от около 5 мкм до около 5,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9 мкм, от около 5,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 8 мкм, от около 5,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 7 мкм, от около 5,5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 6 мкм, от около 6 мкм до около 9,5 мкм, от около 6 мкм до около 9 мкм, от около 6 мкм до около 8,5 мкм, от около 6 мкм до около 8 мкм, от около 6 мкм до около 7,5 мкм, от около 6 мкм до около 7 мкм, от около 6 мкм до около 6,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9 мкм, от около 6,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 8 мкм, от около 6,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 7 мкм, от около 7 мкм до около 9,5 мкм, от около 7 мкм до около 9 мкм, от около 7 мкм до около 8,5 мкм, от около 7 мкм до около 8 мкм, от около 7 мкм до около 7,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9 мкм, от около 7,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 8 мкм, от около 8 мкм до около 9,5 мкм, от около 8 мкм до около 9 мкм, от около 8 мкм до около 8,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9 мкм или от около 9 мкм до около 9,5 мкм.

[00134] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00135] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00136] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00137] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим

составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00138] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

[00139] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00140] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00141] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00142] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуются средним размером частиц, который определяется D<sub>90</sub> около 11 мкм.

[00143]

[00144] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет предел текучести от около 40 МПа до около 200 МПа, от около 50 МПа до около 200 МПа, от около 60 МПа до около 200 МПа, от около 70 МПа до около 200 МПа, от около 80 МПа до около 200 МПа, от около 90 МПа до около 200 МПа, от около 95 МПа до около 200 МПа, от около 100 МПа до около 200 МПа, от около 150 МПа до около 200 МПа, от около 40 МПа до около 150 МПа, от около 40 МПа до около 100 МПа, от около 40 МПа до около 95 МПа, от около 40 МПа до около 90 МПа, от около 40 МПа до около 80 МПа, от около 40 МПа до около 70 МПа, от около 40 МПа до около 60 МПа, от около 40 МПа до около 50 МПа, от около 50 МПа до около 150 МПа, от около 50 МПа до около 100 МПа, от около 50 МПа до около 95 МПа, от около 50 МПа до около 90 МПа, от около 50 МПа до около 80 МПа, от около 50 МПа до около 70 МПа, от около 50 МПа до около 60 МПа, от около 60 МПа до около 150 МПа, от около 60 МПа до около 100 МПа, от около 60 МПа до около 95 МПа, от около 60 МПа до около 90 МПа, от около 60 МПа до около 80 МПа, от около 60 МПа до около 70 МПа, от около 70 МПа до около 150 МПа, от около 70 МПа до около 100 МПа, от около 70 МПа до около 95 МПа, от около 70 МПа до около 90 МПа, от около 70 МПа до около 80 МПа, от около 80 МПа до около 150 МПа, от около 80 МПа до около 100 МПа, от около 80 МПа до около 95 МПа, от около 80 МПа до около 90 МПа, от около 90 МПа до около 150 МПа, от около 90 МПа до около 100 МПа, от около 90 МПа до около 95 МПа, от около 95 МПа до около 150 МПа, от около 95 МПа до около 100 МПа или от около 100 МПа до около 150 МПа.

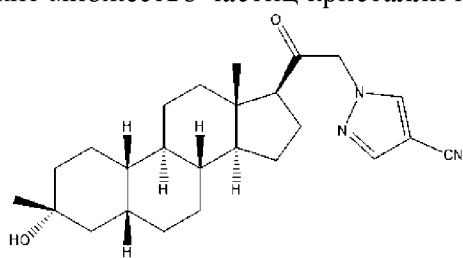
[00145] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет предел текучести от около 60

МПа до около 100 МПа. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет предел текучести от около 70 МПа до около 95 МПа. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет предел текучести от около 80 МПа до около 90 МПа.

[00146] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеют чувствительность к скорости деформации менее чем около 5%, менее чем около 6%, менее чем около 7%, менее чем около 8%, менее чем около 9%, менее чем около 10%, менее чем около 15% или менее чем около 20%. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеют чувствительность к скорости деформации менее чем около 10%.

[00147] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеют угол контакта от около 60 градусов до около 110 градусов, от около 65 градусов до около 110 градусов, от около 70 градусов до около 110 градусов, от около 75 градусов до около 110 градусов, от около 80 градусов до около 110 градусов, от около 90 градусов до около 110 градусов, от около 100 градусов до около 110 градусов, от около 60 градусов до около 100 градусов, от около 60 градусов до около 90 градусов, от около 60 градусов до около 80 градусов, от около 60 градусов до около 75 градусов, от около 60 градусов до около 70 градусов, от около 60 градусов до около 65 градусов, от около 65 градусов до около 100 градусов, от около 65 градусов до около 90 градусов, от около 65 градусов до около 80 градусов, от около 65 градусов до около 75 градусов, от около 65 градусов до около 70 градусов, от около 70 градусов до около 100 градусов, от около 70 градусов до около 90 градусов, от около 70 градусов до около 80 градусов, от около 70 градусов до около 75 градусов, от около 75 градусов до около 100 градусов, от около 75 градусов до около 90 градусов, от около 75 градусов до около 80 градусов, от около 80 градусов до около 100 градусов, от около 80 градусов до около 90 градусов или от около 90 градусов до около 100 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеют угол контакта от около 70 градусов до около 80 градусов. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеют угол контакта от около 70 градусов до около 75 градусов.

[00148] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



(I),

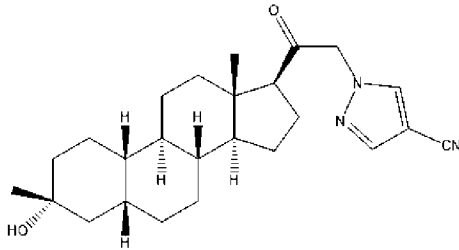
причем множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет: гранулометрический состав, который определяется D90 от около 1 мкм до около 100 мкм;

предел текучести от около 80 МПа до около 90 МПа;

чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 70 градусов до около 75 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

[00149] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



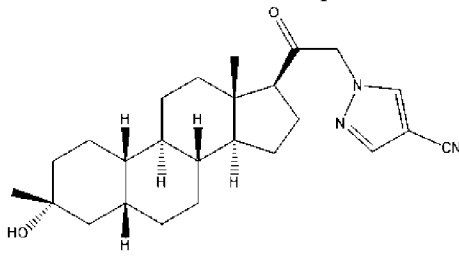
причем множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет: гранулометрический состав, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм;

предел текучести от около 80 МПа до около 90 МПа;

чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 70 градусов до около 75 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

[00150] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I)



причем множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) имеет: гранулометрический состав, который определяется D90 от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм;

предел текучести от около 80 МПа до около 90 МПа;

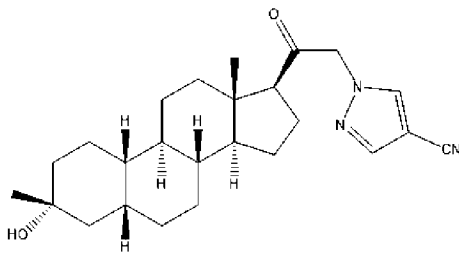
чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 70 градусов до около 75 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

[00151]

[00152] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму соединения по формуле (I)





при этом фармацевтическая композиция имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

абсолютная плотность от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>;

объемная плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпная плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность;

индекс Карра от около 10 до около 38;

от около 0,2% до около 90% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш), от около 0,2% до около 75% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40

(микрон/меш), и от около 0,1% до около 55% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш);

твердая фракция от около 0,5 до около 0,95;

показатель скорости потока (FRI) от около 0,05 кг/сек до около 4 кг/сек; и

фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения по формуле (I) через приблизительно 20 минут, при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[00153] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет абсолютную плотность от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,3 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,4 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,5 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,6 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,7 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,8 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,9 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 2,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 2,2 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,2 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,0 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,9 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,8 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,7 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,6 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,4 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,3 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,2 г/см<sup>3</sup>, от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 2,2 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 2,0 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,9 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,8 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,7 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,6 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,5 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,4 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,3 г/см<sup>3</sup>, от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 1,2 г/см<sup>3</sup>, от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 2,2 г/см<sup>3</sup>, от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 2,0 г/см<sup>3</sup>, от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 1,9 г/см<sup>3</sup>, от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 1,8 г/см<sup>3</sup>, от около





около 90%, от около 80% до около 90%, от около 85% до около 90%, от около 0,5% до около 85%, от около 0,5% до около 80%, от около 0,5% до около 75%, от около 0,5% до около 70%, от около 0,5% до около 60%, от около 0,5% до около 50%, от около 0,5% до около 40%, от около 0,5% до около 30%, от около 0,5% до около 20%, от около 0,5% до около 15%, от около 0,5% до около 10%, от около 0,5% до около 5%, от около 0,5% до около 2%, от около 0,5% до около 1%, от около 1% до около 85%, от около 1% до около 80%, от около 1% до около 75%, от около 1% до около 70%, от около 1% до около 60%, от около 1% до около 50%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 1% до около 10%, от около 1% до около 5%, от около 1% до около 2%, от около 2% до около 85%, от около 2% до около 80%, от около 2% до около 75%, от около 2% до около 70%, от около 2% до около 60%, от около 2% до около 50%, от около 2% до около 40%, от около 2% до около 30%, от около 2% до около 20%, от около 2% до около 15%, от около 2% до около 10%, от около 2% до около 5%, от около 5% до около 85%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 75%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50%, от около 5% до около 40%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15%, от около 5% до около 10%, от около 10% до около 85%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 75%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 15%, от около 15% до около 85%, от около 15% до около 80%, от около 15% до около 75%, от около 15% до около 70%, от около 15% до около 60%, от около 15% до около 50%, от около 15% до около 40%, от около 15% до около 30%, от около 15% до около 20%, от около 20% до около 85%, от около 20% до около 80%, от около 20% до около 75%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 30%, от около 30% до около 85%, от около 30% до около 80%, от около 30% до около 75%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 40%, от около 40% до около 85%, от около 40% до около 80%, от около 40% до около 75%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 50%, от около 50% до около 85%, от около 50% до около 80%, от около 50% до около 75%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 60%, от около 60% до около 85%, от около 60% до около 80%, от около 60% до около 75%, от около 60% до около 70%, от около 70% до около 85%, от около 70% до около 80%, от около 70% до около 75%, от около 75% до около 85%, от около 75% до около 80% или от около 80% до около 85% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш).

[00160] В определенных вариантах осуществления от около 0,5% до около 75% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш). В определенных вариантах осуществления от около 0,5% до около 60%

фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш).

[00161] В определенных вариантах осуществления от около 0,2% до около 75%, от около 0,5% до около 75%, от около 1% до около 75%, от около 2% до около 75%, от около 5% до около 75%, от около 15% до около 75%, от около 25% до около 75%, от около 35% до около 75%, от около 50% до около 75%, от около 0,2% до около 50%, от около 0,2% до около 35%, от около 0,2% до около 25%, от около 0,2% до около 15%, от около 0,2% до около 5%, от около 0,2% до около 2%, от около 0,2% до около 0,5%, от около 0,5% до около 50%, от около 0,5% до около 35%, от около 0,5% до около 25%, от около 0,5% до около 15%, от около 0,5% до около 5%, от около 0,5% до около 2%, от около 0,5% до около 1%, от около 1% до около 50%, от около 1% до около 35%, от около 1% до около 25%, от около 1% до около 15%, от около 1% до около 5%, от около 1% до около 2%, от около 2% до около 50%, от около 2% до около 35%, от около 2% до около 25%, от около 2% до около 15%, от около 2% до около 5%, от около 5% до около 50%, от около 5% до около 35%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 15%, от около 15% до около 50%, от около 15% до около 35%, от около 15% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 25% до около 35% или от около 35% до около 50% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40 (микрон/меш).

[00162] В определенных вариантах осуществления от около 2% до около 50% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40 (микрон/меш). В определенных вариантах осуществления от около 5% до около 35% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40 (микрон/меш).

[00163] В определенных вариантах осуществления от около 0,1% до около 55%, от около 0,5% до около 55%, от около 1% до около 55%, от около 5% до около 55%, от около 10% до около 55%, от около 15% до около 55%, от около 20% до около 55%, от около 25% до около 55%, от около 30% до около 55%, от около 40% до около 55%, от около 0,1% до около 40%, от около 0,1% до около 30%, от около 0,1% до около 25%, от около 0,1% до около 20%, от около 0,1% до около 15%, от около 0,1% до около 10%, от около 0,1% до около 5%, от около 0,1% до около 1%, от около 0,1% до около 0,5%, от около 0,5% до около 40%, от около 0,5% до около 30%, от около 0,5% до около 25%, от около 0,5% до около 20%, от около 0,5% до около 15%, от около 0,5% до около 10%, от около 0,5% до около 5%, от около 0,5% до около 1%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 25%, от около 1% до около 20%, от около 1% до около 15%, от около 1% до около 10%, от около 1% до около 5%, от около 5% до около 40%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15%, от около 5% до около 10%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 25%, от около 10% до около 20%, от около 10% до около 15%, от около 15% до около 40%, от около 15% до около 30%, от около 15% до около 25%, от

около 15% до около 20%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 25%, от около 25% до около 40%, от около 25% до около 30% или от около 30% до около 40% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш).

[00164] В определенных вариантах осуществления от около 0,5% до около 30% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш). В определенных вариантах осуществления от около 1% до около 25% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш).

[00165] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет твердую фракцию от около 0,5 до около 0,95, от около 0,55 до около 0,95, от около 0,6 до около 0,95, от около 0,7 до около 0,95, от около 0,8 до около 0,95, от около 0,85 до около 0,95, от около 0,9 до около 0,95, от около 0,5 до около 0,9, от около 0,5 до около 0,85, от около 0,5 до около 0,8, от около 0,5 до около 0,7, от около 0,5 до около 0,6, от около 0,5 до около 0,55, от около 0,55 до около 0,9, от около 0,55 до около 0,85, от около 0,55 до около 0,8, от около 0,55 до около 0,7, от около 0,55 до около 0,6, от около 0,6 до около 0,9, от около 0,6 до около 0,85, от около 0,6 до около 0,8, от около 0,6 до около 0,7, от около 0,7 до около 0,9, от около 0,7 до около 0,85, от около 0,7 до около 0,8, от около 0,8 до около 0,9, от около 0,8 до около 0,85 или от около 0,85 до около 0,9. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет твердую фракцию от около 0,55 до около 0,9. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет твердую фракцию от около 0,6 до около 0,85.

[00166] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет показатель скорости потока (FRI) от около 0,05 кг/с до около 4 кг/с, от около 0,1 кг/с до около 4 кг/с, от около 0,5 кг/с до около 4 кг/с, от около 1 кг/с до около 4 кг/с, от около 2 кг/с до около 4 кг/с, от около 3 кг/с до около 4 кг/с, от около 0,05 кг/с до около 3 кг/с, от около 0,05 кг/с до около 2 кг/с, от около 0,05 кг/с до около 1 кг/с, от около 0,05 кг/с до около 0,5 кг/с, от около 0,05 кг/с до около 0,1 кг/с, от около 0,1 кг/с до около 3 кг/с, от около 0,1 кг/с до около 2 кг/с, от около 0,1 кг/с до около 1 кг/с, от около 0,1 кг/с до около 0,5 кг/с, от около 0,5 кг/с до около 3 кг/с, от около 0,5 кг/с до около 2 кг/с, от около 0,5 кг/с до около 1 кг/с, от около 1 кг/с до около 3 кг/с, от около 1 кг/с до около 2 кг/с или от около 2 кг/с до около 3 кг/с.

[00167] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, высвобождает по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95% соединения формулы (I) через приблизительно 20 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, высвобождает по меньшей мере около 55% соединения









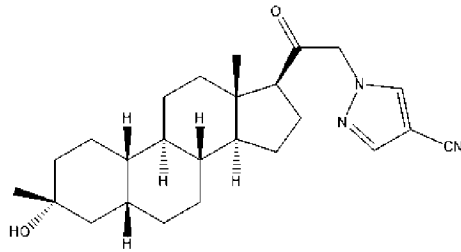


через приблизительно 75 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, высвобождает по меньшей мере около 95% соединения формулы (I) через приблизительно 75 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[00172] В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения фармацевтической композиции, описанной в данном документе, тестируют с использованием устройства USP 1. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения фармацевтической композиции, описанной в данном документе, тестируют с использованием устройства USP 2.

[00173] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I),

наполнитель;

смазывающее вещество; и

вещество, способствующее скольжению.

В определенных вариантах осуществления наполнитель предусматривает хрупкий наполнитель, вязкий наполнитель или их комбинации. В определенных вариантах осуществления наполнитель предусматривает хрупкий наполнитель и вязкий наполнитель.

[00174] В определенных вариантах осуществления соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя составляет от около 1-9 до около 9-1, от около 1-8 до около 8-1, от около 1-7 до около 7-1, от около 1-6 до около 6-1, от около 1-5 до около 5-1, от около 1-4 до около 4-1, от около 1-3 до около 3-1 или от около 1-2 до около 2-1. В определенных вариантах осуществления соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя составляет от около 1-9 до около 9-1. В определенных вариантах осуществления соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя составляет от около 1-5 до около 5-1. В определенных вариантах осуществления соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя составляет от около 1-4 до около 4-1.

[00175] В определенных вариантах осуществления соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя составляет от около 1 до 9, от около 1 до 8, от около 1 до 7, от около 1 до 6, от около 1 до 5, от около 1 до 4, от около 1 до 3, от около 1 до 2, от около 1 до 1, от около 2 до 1, от около 3 до 1, от около 4 до 1, от около 5 до 1, от около 6 до 1, от около 7 до 1, от около 8 до 1 или от около 9 до 1.

[00176] В определенных вариантах осуществления количество кристаллической формы соединения формулы (I) в фармацевтической композиции составляет от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.).

[00177] В определенных вариантах осуществления количество хрупкого наполнителя в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.).

[00178] В определенных вариантах осуществления количество вязкого наполнителя в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.).

[00179] В определенных вариантах осуществления количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 10% (масс./масс.).

[00180] В определенных вариантах осуществления количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.).

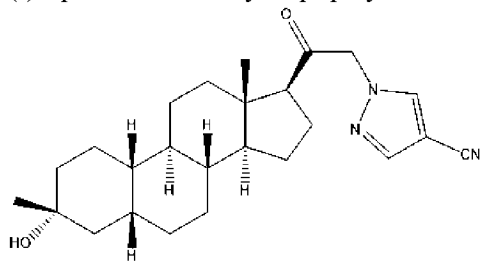
[00181] В определенных вариантах осуществления количество вещества, способствующего скольжению, в фармацевтической композиции составляет от около 0,1% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.).

[00182] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество. В определенных вариантах осуществления количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 10% (масс./масс.).

[00183] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит смачивающее вещество. В определенных вариантах осуществления количество смачивающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.).

[00184] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



хрупкий наполнитель;

вязкий наполнитель;

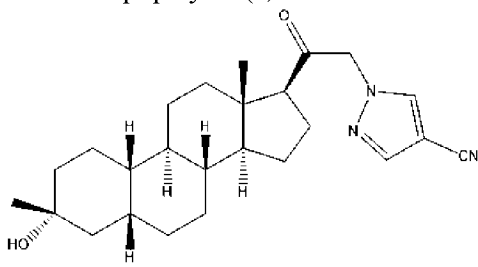
смазывающее вещество; и

вещество, способствующее скольжению.

[00185] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция

содержит:

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) кристаллической формы соединения по формуле (I)



хрупкий наполнитель;

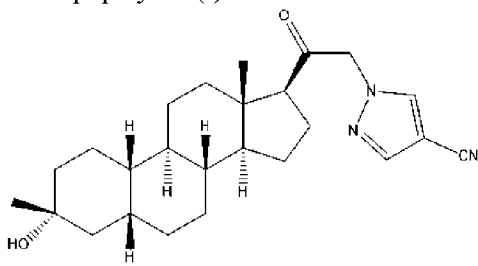
вязкий наполнитель;

от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) смазывающего вещества; и

от около 0,1% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению.

[00186] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)



от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) вязкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) разрыхлителя;

от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) смазывающего вещества; и

от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению.

[00187] В определенных вариантах осуществления количество кристаллической формы соединения формулы (I) в фармацевтической композиции составляет от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 5% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 10% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 15% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 20% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 30% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 40% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 50% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.), от около 0,4% (масс./масс.) до около 50% (масс./масс.), от около 0,4% (масс./масс.) до около 40% (масс./масс.), от около 0,4% (масс./масс.) до около 30% (масс./масс.), от около 0,4% (масс./масс.) до около 20% (масс./масс.), от около 0,4%

































(масс./масс.), от около 2% (масс./масс.) до около 6% (масс./масс.), от около 2% (масс./масс.) до около 4% (масс./масс.), от около 4% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.), от около 4% (масс./масс.) до около 6% (масс./масс.) или от около 6% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.).

[00209] В определенных вариантах осуществления количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 1 мг до около 20 мг, от около 2 мг до около 20 мг, от около 4 мг до около 20 мг, от около 6 мг до около 20 мг, от около 8 мг до около 20 мг, от около 10 мг до около 20 мг, от около 12 мг до около 20 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 1 мг до около 15 мг, от около 1 мг до около 12 мг, от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 8 мг, от около 1 мг до около 6 мг, от около 1 мг до около 4 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 2 мг до около 15 мг, от около 2 мг до около 12 мг, от около 2 мг до около 10 мг, от около 2 мг до около 8 мг, от около 2 мг до около 6 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 4 мг до около 15 мг, от около 4 мг до около 12 мг, от около 4 мг до около 10 мг, от около 4 мг до около 8 мг, от около 4 мг до около 6 мг, от около 6 мг до около 15 мг, от около 6 мг до около 12 мг, от около 6 мг до около 10 мг, от около 6 мг до около 8 мг, от около 8 мг до около 15 мг, от около 8 мг до около 12 мг, от около 8 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 10 мг до около 12 мг или от около 12 мг до около 15 мг.

[00210] В определенных вариантах осуществления количество связующего вещества в фармацевтической композиции составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг или около 20 мг.

[00211] В определенных вариантах осуществления количество смачивающего вещества в фармацевтической композиции составляет от около 0% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 0,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 1% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 1,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 2% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 2,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.), от около 0% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.), от около 0% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.), от около 0% (масс./масс.) до около 1,5% (масс./масс.), от около 0% (масс./масс.) до около 1% (масс./масс.), от около 0% (масс./масс.) до около 0,5% (масс./масс.), от около 0,5% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.), от около 0,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.), от около 0,5% (масс./масс.) до около 1,5% (масс./масс.), от около 0,5% (масс./масс.) до около 1% (масс./масс.), от около 1% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.), от около 1% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.), от около 1% (масс./масс.) до около 1,5% (масс./масс.), от около 1,5% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.), от около 1,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) или от около 2% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.).

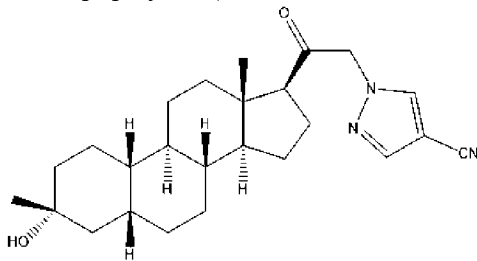
[00212] В определенных вариантах осуществления количество смачивающего

вещества в фармацевтической композиции составляет от около 1 мг до около 20 мг, от около 2 мг до около 20 мг, от около 4 мг до около 20 мг, от около 6 мг до около 20 мг, от около 8 мг до около 20 мг, от около 10 мг до около 20 мг, от около 12 мг до около 20 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 1 мг до около 15 мг, от около 1 мг до около 12 мг, от около 1 мг до около 10 мг, от около 1 мг до около 8 мг, от около 1 мг до около 6 мг, от около 1 мг до около 4 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 2 мг до около 15 мг, от около 2 мг до около 12 мг, от около 2 мг до около 10 мг, от около 2 мг до около 8 мг, от около 2 мг до около 6 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 4 мг до около 15 мг, от около 4 мг до около 12 мг, от около 4 мг до около 10 мг, от около 4 мг до около 8 мг, от около 4 мг до около 6 мг, от около 6 мг до около 15 мг, от около 6 мг до около 12 мг, от около 6 мг до около 10 мг, от около 6 мг до около 8 мг, от около 8 мг до около 15 мг, от около 8 мг до около 12 мг, от около 8 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 10 мг до около 12 мг или от около 12 мг до около 15 мг.

[00213] В определенных вариантах осуществления количество смачивающего вещества в фармацевтической композиции составляет около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг или около 20 мг.

[00214] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

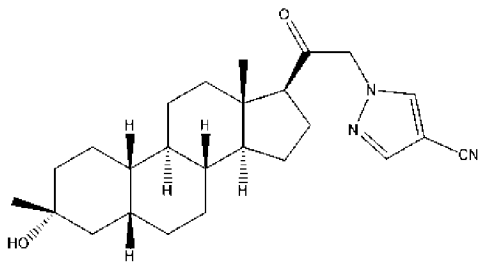
(i) от около 0,4% (масс./масс.) до 36% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)



от около 15% (масс./масс.) до около 75% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
от около 10% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
от около 3% (масс./масс.) до около 12% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,25% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и  
от около 0,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.) смазывающего вещества.

[00215] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) от около 10% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

от около 60% (масс./масс.) до около 70% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
от около 10% (масс./масс.) до около 20% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
от около 4% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и от около 1% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) смазывающего вещества.

[00216] В определенных вариантах осуществления хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из сахара, неорганического материала и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления сахар выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, сахарозы, фруктозы, глюкозы, мальтозы и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления неорганический материал выбран из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, гидроксиапатита, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната кальция, бентонита, каолина и их комбинаций.

[00217] В определенных вариантах осуществления хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, двухосновного фосфата кальция и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления хрупкий наполнитель представляет собой маннит. В определенных вариантах осуществления хрупкий наполнитель представляет собой лактозу. В определенных вариантах осуществления хрупкий наполнитель представляет собой двухосновный фосфат кальция.

[00218] В определенных вариантах осуществления вязкий наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полисахарида, целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилакрилата и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления целлюлоза выбрана из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и их комбинаций.

[00219] В определенных вариантах осуществления вязкий наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В определенных вариантах осуществления вязкий наполнитель представляет собой крахмал.

[00220] В определенных вариантах осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кросповидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[00221] В определенных вариантах осуществления смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой

кислоты, глицерилбегената и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления the смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

[00222] В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, каолина, бентонита или их комбинаций. В определенных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

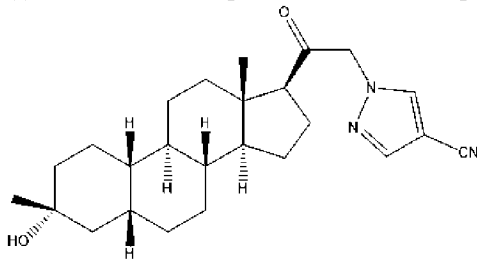
[00223] В определенных вариантах осуществления связующее вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, поливинилацетата, крахмала и их комбинаций.

[00224] В определенных вариантах осуществления смачивающее вещество выбрано из группы, состоящей из полоксамера, додецилсульфата натрия, докюзата натрия и их комбинаций.

[00225] В определенных вариантах осуществления наполнитель содержит маннит и микрокристаллическую целлюлозу и массовое соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы в фармацевтической композиции составляет около 1:4 до около 4:1. В определенных вариантах осуществления наполнитель содержит лактозу и микрокристаллическую целлюлозу и массовое соотношение лактозы и микрокристаллической целлюлозы в фармацевтической композиции составляет около 1:4 до около 4:1. В определенных вариантах осуществления наполнитель содержит двухосновный фосфат кальция и микрокристаллическую целлюлозу и массовое соотношение двухосновного фосфата кальция и микрокристаллической целлюлозы в фармацевтической композиции составляет около 1:4 до около 4:1. В определенных вариантах осуществления наполнитель содержит маннит и крахмал и массовое соотношение маннита и крахмала в фармацевтической композиции составляет около 1:4 до около 4:1. В определенных вариантах осуществления наполнитель содержит двухосновный фосфат кальция и крахмал и массовое соотношение двухосновного фосфата кальция и крахмала составляет около 1:4 до около 4:1.

[00226] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 10 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

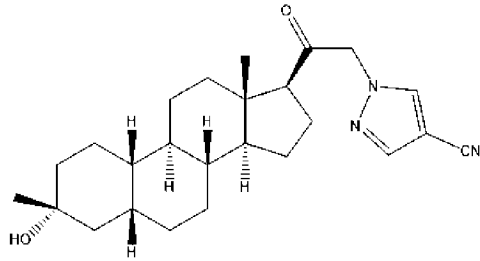
около 53 мг маннита;

около 13 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 5 мг кроскармеллозы натрия;  
около 1 мг коллоидного диоксида кремния; и  
около 1 мг стеарилфумарата натрия.

[00227] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

около 20 мг кристаллической формы соединения формулы (I);

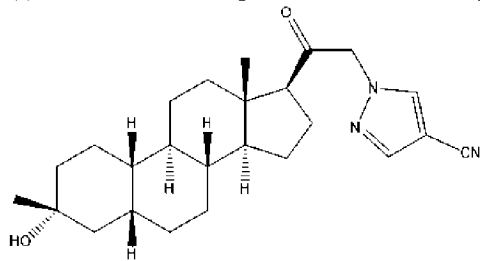


(I);

около 105,9 мг маннита;  
около 26,2 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
около 10 мг кроскармеллозы натрия;  
около 1,7 мг коллоидного диоксида кремния; и  
около 2,9 мг стеарилфумарата натрия.

[00228] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 25 мг кристаллической формы соединения по формуле (I);

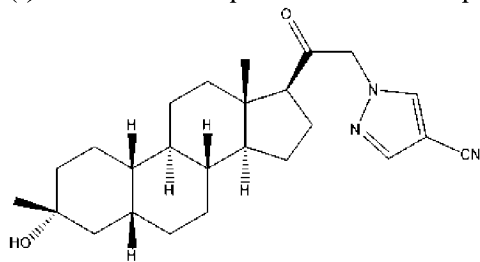


(I);

около 132 мг маннита;  
около 32,7 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
около 12,5 мг кроскармеллозы натрия;  
около 2,1 мг коллоидного диоксида кремния; и  
около 3,6 мг стеарилфумарата натрия.

[00229] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 30 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



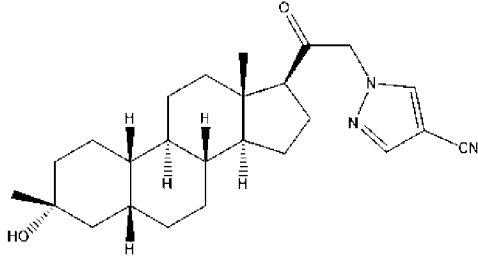
(I);



около 159 мг маннита;  
 около 39,3 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
 около 15 мг кроскармеллозы натрия;  
 около 2,5 мг коллоидного диоксида кремния; и  
 около 4,4 мг стеарилфумарата натрия.

[00230] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 40 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)

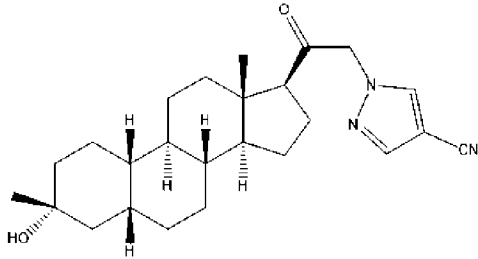


(I);

около 212 мг маннита;  
 около 52,4 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
 около 20 мг кроскармеллозы натрия;  
 около 3,3 мг коллоидного диоксида кремния; и  
 около 5,8 мг стеарилфумарата натрия.

[00231] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 50 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I);

около 265 мг маннита;  
 около 65,5 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
 около 25 мг кроскармеллозы натрия;  
 около 4,2 мг коллоидного диоксида кремния; и  
 около 7,3 мг стеарилфумарата натрия.

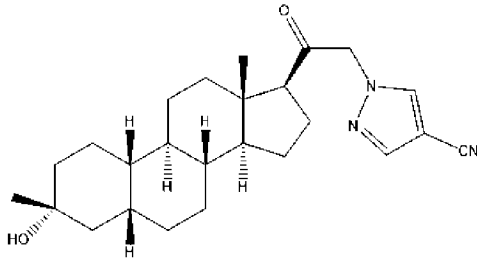
[00232] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) около 60 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)

около 317,7 мг маннита;  
 около 78,6 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;  
 около 30 мг кроскармеллозы натрия;  
 около 5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 8,8 мг стеарилфумарата натрия.

[00233] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I)



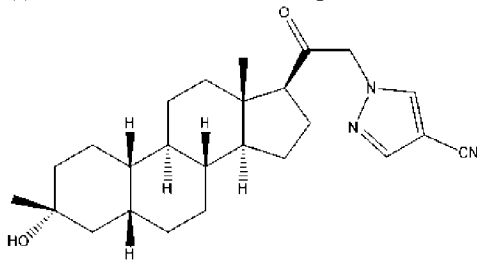
(I),

причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 100 мкм.

[00234] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 20 мкм. В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 13 мкм.

[00235] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

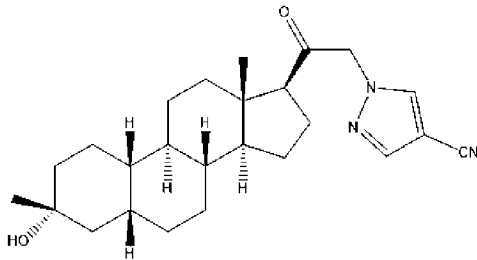
одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций, причем множество частиц кристаллической формы соединения (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 20 мкм.

[00236] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 13 мкм.

[00237] В определенных вариантах осуществления множество частиц кристаллической формы соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 5 мкм до около 10 мкм, от около 5,5 мкм до

около 10 мкм, от около 6 мкм до около 10 мкм, от около 6,5 мкм до около 10 мкм, от около 7 мкм до около 10 мкм, от около 7,5 мкм до около 10 мкм, от около 8 мкм до около 10 мкм, от около 8,5 мкм до около 10 мкм, от около 9 мкм до около 10 мкм, от около 9,5 мкм до около 10 мкм, от около 5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5 мкм до около 9 мкм, от около 5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5 мкм до около 8 мкм, от около 5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5 мкм до около 7 мкм, от около 5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5 мкм до около 6 мкм, от около 5 мкм до около 5,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9 мкм, от около 5,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 8 мкм, от около 5,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 7 мкм, от около 5,5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 6 мкм, от около 6 мкм до около 9 мкм, от около 6 мкм до около 8,5 мкм, от около 6 мкм до около 8 мкм, от около 6 мкм до около 7,5 мкм, от около 6 мкм до около 7 мкм, от около 6 мкм до около 6,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9 мкм, от около 6,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 8 мкм, от около 6,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 7 мкм, от около 7 мкм до около 9,5 мкм, от около 7 мкм до около 9 мкм, от около 7 мкм до около 8,5 мкм, от около 7 мкм до около 8 мкм, от около 7 мкм до около 7,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9 мкм, от около 7,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 8 мкм, от около 8 мкм до около 9,5 мкм, от около 8 мкм до около 9 мкм, от около 8 мкм до около 8,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9 мкм или от около 9 мкм до около 9,5 мкм. В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму или формы соединения формулы (I)



наполнитель; и

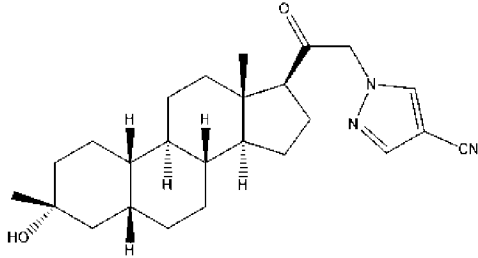
один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций, причем фармацевтическая композиция имеет насыпную плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, и причем насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

[00238] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет объемную плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,5 г/см<sup>3</sup> до около 0,9 г/см<sup>3</sup>, причем насыпная плотность фармацевтической

композиции выше, чем объемная плотность. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет насыпную плотность от около 0,4 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,5 г/см<sup>3</sup> до около 0,9 г/см<sup>3</sup>, и причем насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

[00239] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

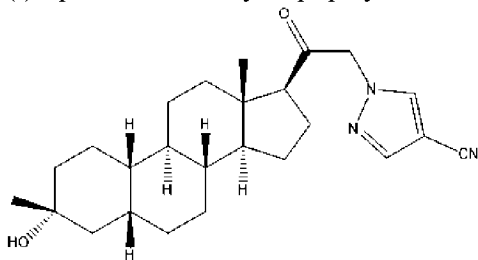
(ii) наполнитель; и

(iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций, причем фармацевтическая композиция имеет средний показатель скорости потока (FRI) от около 0,05 до около 3,1 кг/с.

[00240] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет среднее (FRI) от около 0,2 до около 1,5 кг/с. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет среднее (FRI) от около 0,4 до около 0,9 кг/с.

[00241] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

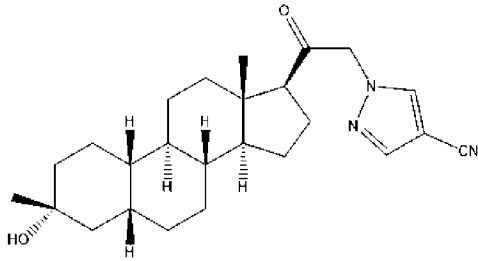
одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, капсулы, и их комбинации,

причем фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения по формуле (I) через приблизительно 20 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[00242] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 65% соединения формулы (I) через приблизительно 30 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

[00243] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

(ii) наполнитель; и

(iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, капсулы и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция демонстрирует следующий профиль растворения:

по меньшей мере около 70% соединения по формуле (I) высвобождается через приблизительно 20 минут; и

по меньшей мере около 80% соединения формулы (I) высвобождается через приблизительно 30 минут при тестировании в 500 мл до 900 мл 50 мМ натрийфосфатного буфера, pH 6,8 с от 0,2% до 0,6% SDS в устройстве USP 2 при около 37°C.

[00244] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит покрытие. В определенных вариантах осуществления покрытие выбрано из группы, состоящей из пленкообразующего полимера, пластификатора и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления пленкообразующий полимер выбран из группы, состоящей из гипромеллозы, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, полиакрилата и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления пластификатор выбран из группы, состоящей из триацетина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля и их комбинаций.

[00245] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержит капсулу. В определенных вариантах осуществления капсула представляет собой желатиновую капсулу.

### **Лекарственные формы**

[00246] В одном аспекте изобретение относится к лекарственным формам, содержащим фармацевтическую композицию, описанную в данном документе.

[00247] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены лекарственные

формы, предназначенные для перорального введения, содержащие фармацевтическую композицию, описанную в данном документе.

[00248] В определенных вариантах осуществления лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из порошка, саше, стипака, капсулы, минитаблетки и таблетки.

[00249] В определенных вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой капсулу. В определенных вариантах осуществления размер капсулы выбран из группы, состоящей из 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[00250] В определенных вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции в капсуле составляет от около 25 мг до около 1000 мг, от около 50 мг до около 1000 мг, от около 75 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 150 мг до около 1000 мг, от около 200 мг до около 1000 мг, от около 250 мг до около 1000 мг, от около 300 мг до около 1000 мг, от около 400 мг до около 1000 мг, от около 500 мг до около 1000 мг, от около 600 мг до около 1000 мг, от около 700 мг до около 1000 мг, от около 800 мг до около 1000 мг, от около 900 мг до около 1000 мг, от около 25 мг до около 900 мг, от около 25 мг до около 800 мг, от около 25 мг до около 700 мг, от около 25 мг до около 600 мг, от около 25 мг до около 500 мг, от около 25 мг до около 400 мг, от около 25 мг до около 300 мг, от около 25 мг до около 250 мг, от около 25 мг до около 200 мг, от около 25 мг до около 150 мг, от около 25 мг до около 100 мг, от около 25 мг до около 75 мг, от около 25 мг до около 50 мг, от около 50 мг до около 900 мг, от около 50 мг до около 800 мг, от около 50 мг до около 700 мг, от около 50 мг до около 600 мг, от около 50 мг до около 500 мг, от около 50 мг до около 400 мг, от около 50 мг до около 300 мг, от около 50 мг до около 250 мг, от около 50 мг до около 200 мг, от около 50 мг до около 150 мг, от около 50 мг до около 100 мг, от около 50 мг до около 75 мг, от около 75 мг до около 900 мг, от около 75 мг до около 800 мг, от около 75 мг до около 700 мг, от около 75 мг до около 600 мг, от около 75 мг до около 500 мг, от около 75 мг до около 400 мг, от около 75 мг до около 300 мг, от около 75 мг до около 200 мг, от около 75 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 900 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 700 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 100 мг до около 300 мг, от около 100 мг до около 250 мг, от около 100 мг до около 200 мг, от около 100 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 900 мг, от около 150 мг до около 800 мг, от около 150 мг до около 700 мг, от около 150 мг до около 600 мг, от около 150 мг до около 500 мг, от около 150 мг до около 400 мг, от около 150 мг до около 300 мг, от около 150 мг до около 250 мг, от около 150 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 900 мг, от около 200 мг до около 800 мг, от около 200 мг до около 700 мг, от около 200 мг до около 600 мг, от около 200 мг до около 500 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 300 мг, от около 200 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 900 мг, от около 250 мг до около 800 мг, от около 250 мг до около 700 мг, от около 250 мг до около 600 мг, от около 250 мг до около 500 мг, от около 250 мг до около 400 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 300 мг до около 900 мг, от около 300 мг до около 800 мг, от около 300 мг до около 700 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от



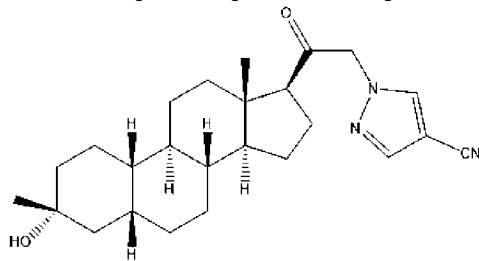
400 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 300 мг до около 900 мг, от около 300 мг до около 800 мг, от около 300 мг до около 700 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 500 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 900 мг, от около 400 мг до около 800 мг, от около 400 мг до около 700 мг, от около 400 мг до около 600 мг, от около 400 мг до около 500 мг, от около 500 мг до около 900 мг, от около 500 мг до около 800 мг, от около 500 мг до около 700 мг, от около 500 мг до около 600 мг, от около 600 мг до около 900 мг, от около 600 мг до около 800 мг, от около 600 мг до около 700 мг, от около 700 мг до около 900 мг, от около 700 мг до около 800 мг или от около 800 мг до около 900 мг.

[00253] В определенных вариантах осуществления таблетка дополнительно содержит покрытие. В определенных вариантах осуществления покрытие выбрано из группы, состоящей из пленкообразующего полимера, пластификатора и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления пленкообразующий полимер выбран из группы, состоящей из гипромеллозы, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, полиакрилата и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления пластификатор выбран из группы, состоящей из триацетина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля и их комбинаций.

#### Способы изготовления

[00254] В одном аспекте изобретение обеспечивает способы получения описанных в данном документе фармацевтических композиций, например, включающие:

(а) микронизацию кристаллической формы соединения по формуле (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I),

причем микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм;

смешивание микронизированной кристаллической формы соединения по формуле (I) с помощью одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с получением смеси;

гранулирование смеси с получением гранул;

размалывание гранул с получением интрагранулярной фазы; и

смешивание интрагранулярной фазы с одним или несколькими экстрагранулированными фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

[00255] В определенных вариантах осуществления на стадии (а)







около 5 мкм до около 9 мкм, от около 5 мкм до около 7 мкм, от около 9 мкм до около 13 мкм, от около 9 мкм до около 11 мкм или от около 11 мкм до около 13 мкм. В определенных вариантах осуществления на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 13 мкм.

[00258] В определенных вариантах осуществления на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 5 мкм до около 10 мкм, от около 5,5 мкм до около 10 мкм, от около 6 мкм до около 10 мкм, от около 6,5 мкм до около 10 мкм, от около 7 мкм до около 10 мкм, от около 7,5 мкм до около 10 мкм, от около 8 мкм до около 10 мкм, от около 8,5 мкм до около 10 мкм, от около 9 мкм до около 10 мкм, от около 9,5 мкм до около 10 мкм, от около 5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5 мкм до около 9 мкм, от около 5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5 мкм до около 8 мкм, от около 5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5 мкм до около 7 мкм, от около 5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5 мкм до около 6 мкм, от около 5 мкм до около 5,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 9 мкм, от около 5,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 8 мкм, от около 5,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 7 мкм, от около 5,5 мкм до около 6,5 мкм, от около 5,5 мкм до около 6 мкм, от около 6 мкм до около 9,5 мкм, от около 6 мкм до около 9 мкм, от около 6 мкм до около 8,5 мкм, от около 6 мкм до около 8 мкм, от около 6 мкм до около 7,5 мкм, от около 6 мкм до около 7 мкм, от около 6 мкм до около 6,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 9 мкм, от около 6,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 8 мкм, от около 6,5 мкм до около 7,5 мкм, от около 6,5 мкм до около 7 мкм, от около 7 мкм до около 9,5 мкм, от около 7 мкм до около 9 мкм, от около 7 мкм до около 8,5 мкм, от около 7 мкм до около 8 мкм, от около 7 мкм до около 7,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 9 мкм, от около 7,5 мкм до около 8,5 мкм, от около 7,5 мкм до около 8 мкм, от около 8 мкм до около 9,5 мкм, от около 8 мкм до около 9 мкм, от около 8 мкм до около 8,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9,5 мкм, от около 8,5 мкм до около 9 мкм или от около 9 мкм до около 9,5 мкм.

[00259] В определенных вариантах осуществления на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00260] В определенных вариантах осуществления на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00261] В определенных вариантах осуществления на стадии (а)

микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00262] В определенных вариантах осуществления на стадии (a) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00263] В определенных вариантах осуществления на стадии (a) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

[00264] В определенных вариантах осуществления на стадии (a) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00265] В определенных вариантах осуществления на стадии (a) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00266] В определенных вариантах осуществления на стадии (a) микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00267] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя, разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления на стадии (b) микронизированное кристаллическое соединение формулы (I) смешано с наполнителем, разрыхлителем, смазывающим веществом и веществом, способствующим скольжению.

[00268] В некоторых вариантах осуществления на стадии (b) наполнитель выбран из группы, состоящей из хрупкого наполнителя, вязкого наполнителя и их комбинаций.

[00269] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, двухосновного фосфата кальция и их комбинаций.

[00270] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) вязкий наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полисахарида, целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилакрилата и их комбинаций.

[00271] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) разрыхлитель

выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, сшитого поливинилпирролидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

[00272] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) вещество, способствующее скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

[00273] В определенных вариантах осуществления на стадии (b) смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, стеариновой кислоты и их комбинаций.

[00274] В определенных вариантах осуществления на стадии (c) гранулирование смеси с получением гранул включает стадию процесса сухого гранулирования. В определенных вариантах осуществления на стадии (c) гранулирование смеси с получением гранул включает стадию процесса влажного гранулирования.

[00275] В определенных вариантах осуществления на стадии (c), гранулы имеют твердую фракцию от около 0,5 до около 0,95, от около 0,55 до около 0,95, от около 0,6 до около 0,95, от около 0,7 до около 0,95, от около 0,8 до около 0,95, от около 0,85 до около 0,95, от около 0,9 до около 0,95, от около 0,5 до около 0,9, от около 0,5 до около 0,85, от около 0,5 до около 0,8, от около 0,5 до около 0,7, от около 0,5 до около 0,6, от около 0,5 до около 0,55, от около 0,55 до около 0,9, от около 0,55 до около 0,85, от около 0,55 до около 0,8, от около 0,55 до около 0,7, от около 0,55 до около 0,6, от около 0,6 до около 0,9, от около 0,6 до около 0,85, от около 0,6 до около 0,8, от около 0,6 до около 0,7, от около 0,7 до около 0,9, от около 0,7 до около 0,85, от около 0,7 до около 0,8, от около 0,8 до около 0,9, от около 0,8 до около 0,85 или от около 0,85 до около 0,9. В определенных вариантах осуществления гранулы имеют твердую фракцию от около 0,55 до около 0,9. В определенных вариантах осуществления гранулы имеют твердую фракцию от около 0,6 до около 0,85.

[00276] В определенных вариантах осуществления на стадии (e) один или несколько экстрагранулированных вспомогательных веществ выбраны из группы, состоящей из разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления на стадии (e) интрагранулярную фазу смешивают с разрыхлителем, смазывающим веществом и веществом, способствующим скольжению.

[00277] В определенных вариантах осуществления на стадии (e) разрыхлитель выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, сшитого поливинилпирролидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

[00278] В определенных вариантах осуществления на стадии (e) вещество, способствующее скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

[00279] В определенных вариантах осуществления на стадии (e) смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, стеариновой кислоты и их комбинаций.

[00280] В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает прессование фармацевтической композиции в таблетку.

[00281] В определенных вариантах осуществления таблетка содержит покрытие. В определенных вариантах осуществления покрытие содержит один или несколько пленкообразующих полимеров, выбранных из группы, состоящей из гипромеллозы, этилцеллюлозы, поливинилпирролидона, полиакрилата, пластификатора и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления покрытие содержит краситель, выбранный из группы, состоящей из диоксида титана, алюминиевого лака, оксида железа, сажи и их комбинаций.

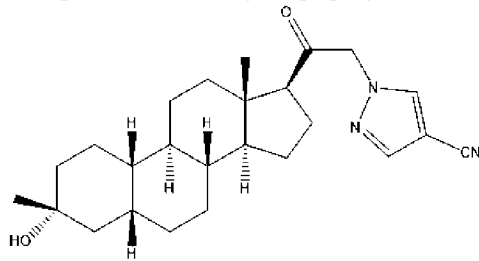
[00282] В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает заполнение капсулы фармацевтической композицией.

[00283] В определенных вариантах осуществления размер капсулы составляет 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 и 5. В определенных вариантах осуществления капсула содержит желатин, полисахарид, крахмал, гипромеллозу или их комбинации. В определенных вариантах осуществления капсулы содержат краситель. В определенных вариантах осуществления краситель выбран из группы, состоящей из диоксида титана, алюминиевого лака, оксида железа, сажи и их комбинаций.

[00284] В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе (например, фармацевтические композиции соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), где способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения. В определенных вариантах осуществления стадия тонкого измельчения включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I). В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, как описано в данном документе.

[00285] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



наполнитель;

смазывающее вещество; и

вещество, способствующее скольжению,

[00286] причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы

соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I). В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00287] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00288] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00289] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00290] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

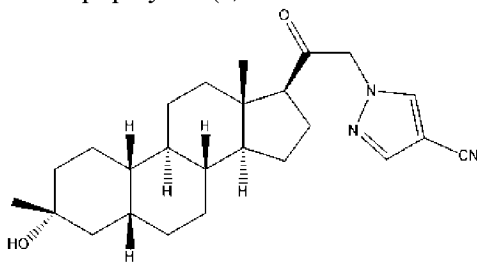
[00291] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00292] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00293] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00294] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) вязкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) смазывающего вещества; и  
от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00295] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00296] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00297] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00298] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00299] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

[00300] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

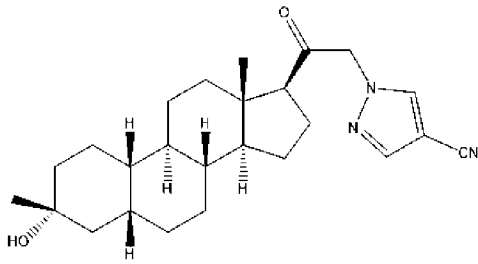
[00301] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00302] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00303] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 36% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)





(I);

от около 15% (масс./масс.) до около 75% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
от около 10% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
от около 3% (масс./масс.) до около 12% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,25% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и

от около 0,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.) смазывающего вещества,  
причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00304] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00305] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00306] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00307] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00308] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

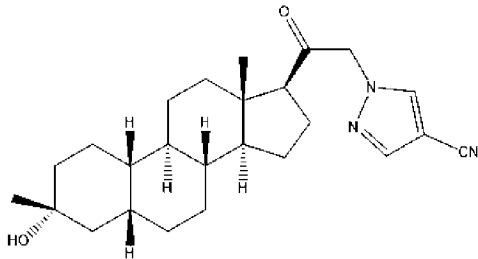
[00309] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00310] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00311] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00312] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) от около 10% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) кристаллической формы соединения формулы (I)



от около 60% (масс./масс.) до около 70% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
от около 10% (масс./масс.) до около 20% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
от около 4% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и

от около 1% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) смазывающего вещества, причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00313] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00314] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00315] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00316] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00317] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим

составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

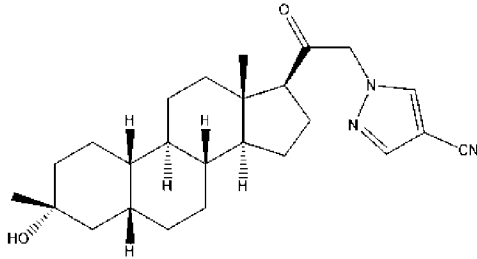
[00318] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00319] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00320] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00321] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) около 20 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 105,9 мг маннита;

около 26,2 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 10 мг кроскармеллозы натрия;

около 1,7 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 2,9 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00322] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00323] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00324] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00325] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00326] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

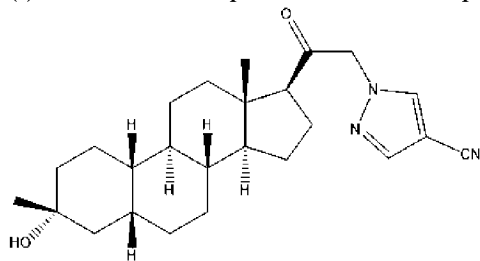
[00327] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00328] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00329] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00330] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) около 25 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 132 мг маннита;

около 32,7 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 12,5 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,1 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 3,6 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00331] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00332] В определенных вариантах осуществления микронизированная

кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00333] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00334] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00335] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

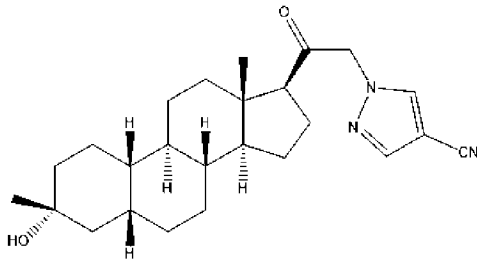
[00336] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00337] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00338] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00339] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) около 30 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



около 159 мг маннита;

около 39,3 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 15 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,5 мг коллоидного диоксида кремния; и

(vi) около 4,4 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00340] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим

составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00341] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00342] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00343] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00344] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

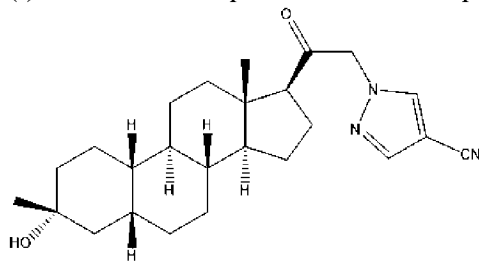
[00345] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00346] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00347] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00348] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) около 40 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

около 212 мг маннита;

около 52,4 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 20 мг кроскармеллозы натрия;

около 3,3 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 5,8 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию

тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00349] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00350] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00351] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00352] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00353] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

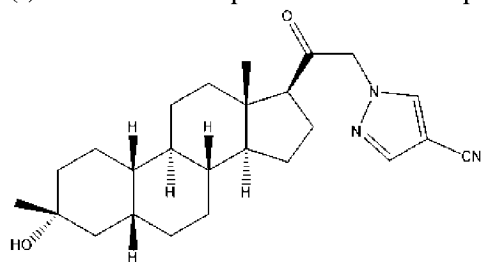
[00354] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00355] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00356] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00357] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

(i) около 50 мг кристаллической формы соединения формулы (I)



(I);

(ii) около 265 мг маннита;

- (iii) около 65,5 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;
- (iv) около 25 мг кроскармеллозы натрия;
- (v) около 4,2 мг коллоидного диоксида кремния; и
- (vi) около 7,3 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00358] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00359] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00360] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00361] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00362] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

[00363] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

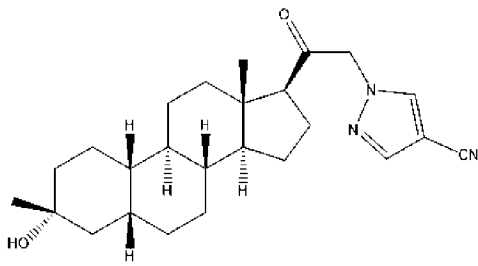
[00364] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00365] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00366] В различных вариантах осуществления изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую

- (i) около 60 мг кристаллической формы соединения формулы (I)





(I),

около 317,7 мг маннита;

около 78,6 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 30 мг кроскармеллозы натрия;

около 5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 8,8 мг стеарилфумарата натрия,

причем способ получения фармацевтической композиции включает стадию тонкого измельчения, которая включает тонкое измельчение кристаллической формы соединения формулы (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I).

[00367] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм, от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм, от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм, от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм, от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм, от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм или от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00368] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 7,7 мкм.

[00369] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 6,1 мкм до около 8,0 мкм.

[00370] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,1 мкм до около 10,0 мкм.

[00371] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 5,6 мкм до около 10,6 мкм.

[00372] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,9 мкм до около 12,4 мкм.

[00373] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 3,9 мкм до около 11,0 мкм.

[00374] В определенных вариантах осуществления микронизированная

кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 4,2 мкм до около 11,6 мкм.

[00375] В определенных вариантах осуществления микронизированная кристаллическая форма соединения формулы (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм.

[00376] В определенных вариантах осуществления способ получения фармацевтической композиции дополнительно включает один или несколько из следующих этапов способа:

измельчение микронизированной кристаллической формы соединения формулы (I) с помощью одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, описанных в данном документе, с получением смеси; гранулирование смеси с получением гранул;

размалывание гранул с получением интрагранулярной фазы; и  
смешивание интрагранулярной фазы с одним или несколькими экстрагранулированными фармацевтическими вспомогательными веществами, описанными в данном документе, с получением фармацевтической композиции.

[00377] В определенных вариантах осуществления гранулирование смеси с получением гранул включает стадию процесса сухого гранулирования. В определенных вариантах осуществления гранулирование смеси с получением гранул включает стадию процесса влажного гранулирования.

### **Способы применения и лечения**

[00378] В одном аспекте предполагается, что фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, например, фармацевтические композиции соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, могут быть использованы в качестве терапевтических композиций для лечения расстройства, связанного с ЦНС (например, расстройство сна, расстройство настроения, такое как депрессия, расстройство шизофренического спектра, судорожное расстройство, эпилептогенез, расстройство памяти и/или познания, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, черепно-мозговая травма, сосудистое заболевание, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами и/или синдром отмены, или шум в ушах) у нуждающегося субъекта (например, у субъекта с синдромом Ретта, синдромом ломкой X-хромосомы или синдромом Ангельмана). Иллюстративные состояния ЦНС, связанные с модуляцией ГАМК, включают без ограничения расстройства сна (например, бессонницу), расстройства настроения (например, депрессию (например, послеродовую депрессию (PPD), большое депрессивное расстройство (MDD)), дистимическое расстройство (например, легкую степень депрессии), биполярное расстройство (например, I и/или II), тревожные расстройства (например, генерализованное тревожное расстройство (GAD), социальное тревожное расстройство), стресс, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), компульсивные расстройства (например, обсессивно-компульсивное расстройство

(ОКР))), расстройства шизофренического спектра (например, шизофрению, шизоаффективное расстройство), судорожные расстройства (например, эпилепсию (например, эпилептический статус (SE)), судорожные припадки), расстройства памяти и/или познания (например, расстройства внимания (например, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)), деменцию (например, деменцию типа Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, деменцию сосудистого типа), двигательные расстройства (например, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона), расстройства личности (например, асоциальное расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство личности), расстройства аутистического спектра (РАС) (например, аутизм, моногенетические причины аутизма, такие как синаптофатия, например, синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ангельмана), боль (например, нейропатическую боль, связанные с травмой болевые синдромы, острую боль, хроническую боль), травматическое повреждение головного мозга (ТПМ), сосудистые заболевания (например, приступ, ишемию, сосудистые мальформации), расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами и/или синдромы отмены (например, зависимость от опиатов, кокаина и/или алкоголя) и тиннитус.

[00379] В определенных вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожное расстройство, расстройство памяти и/или познания, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, травматическое расстройство, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, и/или синдром отмены, шум в ушах или эпилептический статус. В определенных вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой депрессию. В определенных вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой послеродовую депрессию. В определенных вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой большое депрессивное расстройство. В определенных вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой умеренное большое депрессивное расстройство. В определенных вариантах осуществления большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[00380] В одном аспекте предложен способ облегчения или предотвращения судорожной активности у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ облегчает или предотвращает эпилептогенез.

[00381] В еще одном аспекте предложена комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и другого фармакологически активного средства. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в

виде единственного активного средства или их можно вводить в комбинации с другими средствами. Комбинированное введение могут осуществлять любым методом, очевидным для специалистов в данной области, включая, например, отдельное, последовательное, одновременное и чередующееся введение.

[00382] В другом аспекте предложен способ лечения или предотвращения возбудимости головного мозга у субъекта, предрасположенного к состоянию, связанному с возбудимостью мозга, или страдающего от него, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00383] В еще одном аспекте предложен способ лечения или предотвращения стресса или беспокойства у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00384] В еще одном аспекте предложен способ облегчения или предотвращения бессонницы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00385] В еще одном аспекте предложен способ индуцирования сна и поддержания по существу уровня быстрого сна, характерного для нормального сна, при котором не индуцируется существенная обратная бессонница, включающий введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00386] В еще одном аспекте предложен способ облегчения или предотвращения предменструального синдрома (PMS) или послеродовой депрессии (PPD) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00387] В еще одном аспекте предложен способ лечения или предотвращения расстройств настроения у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления расстройство настроения представляет собой депрессию.

[00388] В еще одном аспекте предложен способ улучшения когнитивных функций или лечения нарушения памяти путем введения субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера. В определенных вариантах осуществления расстройство представляет собой синдром Ретта.

[00389] В еще одном аспекте предложен способ лечения расстройств внимания путем введения субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления расстройство внимания представляет собой ADHD.

[00390] В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, субъекту представляет собой однократное введение, постоянное введение или эпизодическое введение. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально.

#### *Нейроэндокринные расстройства и дисфункции*

[00391] В данном документе предложены способы, которые можно применять для лечения нейроэндокринных нарушений и дисфункций. В контексте данного документа термины «нейроэндокринное расстройство» или «нейроэндокринная дисфункция» относятся к множеству состояний, вызванных дисбалансом выработки гормонов в организме, непосредственно связанных с мозгом. Нейроэндокринные расстройства связаны с взаимодействием нервной и эндокринной систем. Поскольку гипоталамус и гипофиз представляют собой две области мозга, которые регулируют выработку гормонов, повреждение гипоталамуса или гипофиза, например, в результате черепно-мозговой травмы, может повлиять на выработку гормонов и другие нейроэндокринные функции мозга. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринное расстройство или дисфункция связано с расстройством или патологическим состоянием здоровья женщины (например, расстройством или патологическим состоянием здоровья женщины, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринное расстройство или дисфункция связаны с расстройством здоровья женщины или патологическое состояние представляет собой синдром поликистозных яичников.

[00392] Симптомы нейроэндокринного расстройства включают, но не ограничиваются ими, поведенческие, эмоциональные симптомы и симптомы, связанные со сном, симптомы, связанные с репродуктивной функцией, и соматические симптомы; включая, но не ограничиваясь ими, усталость, плохую память, беспокойство, депрессию, увеличение или уменьшение веса, эмоциональную лабильность, недостаток концентрации, проблемы с вниманием, потерю либидо, бесплодие, аменорею, потерю мышечной массы, увеличение жира на животе, низкое кровяное давление, снижение частоты сердечных сокращений, выпадение волос, анемию, запор, непереносимость холода и сухой кожи.

#### *Нейродегенеративные заболевания и расстройства*

[00393] Описанные в данном документе способы можно применять для лечения нейродегенеративных заболеваний и расстройств. Термин «нейродегенеративное заболевание» включает заболевания и расстройства, которые связаны с прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов или гибелью нейронов. Нейродегенеративные заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (включая сопутствующие симптомы легкого, умеренного или тяжелого когнитивного

нарушения); боковой амиотрофический склероз (ALS); аноксические и ишемические травмы; атаксию и судороги (в том числе для лечения, профилактики и предотвращения припадков, вызванных шизоаффективным расстройством или лекарствами, используемыми для лечения шизофрении); доброкачественную забывчивость; отек мозга; мозжечковую атаксию, включая синдром нейроакантоцитоза МакЛеода (MLS); закрытую травму головы; кому; ушибы (например, травму спинного мозга и черепно-мозговая травма); деменции, включая мультиинфарктную деменцию и старческое слабоумие; нарушения сознания; синдром Дауна; паркинсонизм, вызванный лекарствами или лекарствами (*например*, острую акатизию, вызванную нейролептиками, острую дистонию, паркинсонизм или позднюю дискинезию, злокачественный нейролептический синдром или постуральный тремор, вызванный лекарствами); эпилепсию; синдром ломкой X-хромосомы; синдром Жилия де ла Туретта; травму головы; нарушение и потеря слуха; болезнь Хантингтона; синдром Леннокса; дискинезию, вызванную леводопой; умственную отсталость; двигательные расстройства, включая акинезию и акинетические (ригидные) синдромы (включая кальцификацию базальных ганглиев, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, комплекс паркинсонизм-ALS, деменцию, болезнь Паркинсона, постэнцефалитный паркинсонизм и прогрессирующий надъядерный паралич); мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая хорею (например, доброкачественную наследственную хорею, лекарственную хорею, гемибаллизм, болезнь Хантингтона, нейроакантоцитоз, хорею Сиденхама и симптоматическую хорею), дискинезию (включая тики, такие как сложные тики, простые тики и симптоматические тики), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и очаговый циклоклонус), тремор (например, тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор) и дистонию (включая аксиальную дистонию, дистонический писательский спазм, гемиплегическую дистонию, пароксизмальную дистонию и очаговую дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярную дистонию и спазмодиколлифонию); повреждение нейронов, включая повреждение глаза, ретинопатию или дегенерацию желтого пятна глаза; нейротоксическое повреждение, которое следует за церебральным инсультом, тромбоэмболическим инсультом, геморрагическим инсультом, церебральной ишемией, церебральным вазоспазмом, гипогликемией, амнезией, гипоксией, аноксией, перинатальной асфиксией и остановкой сердца; болезнь Паркинсона; захват; эпилептический статус; инсульт; шум в ушах; тубулярный склероз и нейродегенерацию, вызванную вирусной инфекцией (например, вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и энцефалопатиями). Нейродегенеративные заболевания также включают, но не ограничиваются этим, нейротоксическое повреждение, которое следует за церебральным инсультом, тромбоэмболическим инсультом, геморрагическим инсультом, церебральной ишемией, церебральным вазоспазмом, гипогликемией, амнезией, гипоксией, аноксией, перинатальной асфиксией и остановкой сердца. Способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания также включают лечение или предотвращение потери нейрональной функции, характерной для

нейродегенеративного расстройства.

*Расстройства настроения*

[00394] В настоящем документе также предложены способы лечения расстройства настроения, например клинической депрессии, послеродовой депрессии, перинатальной депрессии, атипичной депрессии, меланхолической депрессии, большой психотической депрессии, кататонической депрессии, сезонного аффективного расстройства, дистимии, двойной депрессии, депрессивного расстройства личности, повторяющейся кратковременной депрессии, малого депрессивного расстройства, биполярного расстройства или маниакально-депрессивного расстройства, депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, резистентной к лечению депрессии, рефрактерной депрессии, суицидальности, суицидальных мыслей или суицидального поведения. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе способ обеспечивает терапевтический эффект для субъекта, страдающего депрессией (например, умеренной или тяжелой депрессией). В некоторых вариантах осуществления расстройство настроения связано с заболеванием или расстройством, описанным в данном документе (например, нейроэндокринными заболеваниями и расстройствами, нейродегенеративными заболеваниями и расстройствами (например, эпилепсией), двигательными расстройствами, тремором (например, болезнью Паркинсона), расстройствами или состояниями здоровья женщин).

[00395] Клиническая депрессия также известна как большая депрессия, большое депрессивное расстройство (MDD), тяжелая депрессия, униполярная депрессия, униполярное расстройство и рекуррентная депрессия и относится к психическому расстройству, характеризующемуся повсеместным и стойким плохим настроением, которое сопровождается низкой самооценкой и потерей интереса или удовольствия от обычно приятных занятий. У некоторых людей с клинической депрессией возникают проблемы со сном, они теряют вес и в целом чувствуют возбуждение и раздражительность. Клиническая депрессия влияет на то, как человек чувствует, думает и ведет себя, и может привести к различным эмоциональным и физическим проблемам. У людей с клинической депрессией могут быть проблемы с повседневными делами, и у них может возникнуть чувство, будто жизнь не стоит того, чтобы жить.

[00396] Послеродовая депрессия относится к депрессии во время беременности. Симптомы включают раздражительность, плач, чувство беспокойства, проблемы со сном, крайнее истощение (эмоциональное и/или физическое), изменения аппетита, трудности с концентрацией внимания, повышенное беспокойство и/или беспокойство, чувство оторванности от ребенка и/или плода и потерю интереса к ранее существовавшим приятным занятиям.

[00397] Послеродовая депрессия (PPD) относится к типу клинической депрессии, которая поражает женщин после родов. Симптомы могут включать печаль, усталость, изменения в привычках сна и питания, снижение полового влечения, приступы плача, беспокойство и раздражительность. В некоторых вариантах осуществления PPD

представляет собой устойчивую к лечению депрессию (например, устойчивую к лечению депрессию, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления PPD представляет собой рефрактерную депрессию (например, рефрактерную депрессию, как описано в данном документе).

[00398] В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий PPD, также испытал депрессию или симптом депрессии во время беременности. Эта депрессия называется в данном документе перинатальной депрессией. В одном из вариантов осуществления субъект, страдающий перинатальной депрессией, имеет повышенный риск развития PPD.

[00399] Атипичная депрессия (AD) характеризуется реактивностью настроения (например, парадоксальной ангедонией) и позитивностью, значительным увеличением веса или повышенным аппетитом. Пациенты, страдающие AD, также могут иметь чрезмерный сон или сонливость (гиперсомнию), ощущение тяжести в конечностях и значительные социальные нарушения как следствие гиперчувствительности к предполагаемому межличностному отторжению.

[00400] Меланхолическая депрессия характеризуется потерей удовольствия (ангедония) от большинства или всех видов деятельности, неспособностью реагировать на приятные стимулы, более выраженным депрессивным настроением, чем горе или потеря, чрезмерной потерей веса или чрезмерным чувством вины.

[00401] Большая психотическая депрессия (PMD) или психотическая депрессия относится к серьезному депрессивному эпизоду, в частности меланхолической природы, когда человек испытывает психотические симптомы, такие как бред и галлюцинации.

[00402] Кататоническая депрессия относится к большой депрессии, включающей нарушения двигательного поведения и другие симптомы. Человек может неметь и впадать в ступор; он либо неподвижен, либо демонстрирует бесцельные или причудливые движения.

[00403] Сезонное аффективное расстройство (SAD) относится к типу сезонной депрессии, при которой у человека есть сезонные модели депрессивных эпизодов, наступающих осенью или зимой.

[00404] Дистимия относится к состоянию, связанному с униполярной депрессией, при котором очевидны те же физические и когнитивные проблемы. Они не такие серьезные и, как правило, служат дольше (например, по меньшей мере 2 года).

[00405] Двойная депрессия относится к довольно подавленному настроению (дистимия), которое длится менее 2 лет и перемежается периодами глубокой депрессии.

[00406] Депрессивное расстройство личности (DPD) относится к расстройству личности с депрессивными особенностями.

[00407] Рецидивирующая краткая депрессия (RBD) относится к состоянию, при котором у людей случаются приступы депрессии около одного раз в месяц, каждый эпизод длится 2 недели или меньше и обычно менее 2-3 дней.

[00408] Незначительное депрессивное расстройство или незначительная депрессия



относится к депрессии, при которой по меньшей мере 2 симптома присутствуют в течение 2 недель.

[00409] Биполярное расстройство или маниакально-депрессивное расстройство вызывает резкие перепады настроения, которые включают эмоциональные подъемы (мания или гипомания) и спады (депрессия). В периоды мании человек может чувствовать себя или вести себя ненормально счастливым, энергичным или раздражительным. Они часто принимают плохо продуманные решения, не обращая внимания на последствия. Потребность во сне обычно снижается. В периоды депрессии может наблюдаться плач, плохой зрительный контакт с окружающими и негативное отношение к жизни. Риск самоубийства среди людей с этим расстройством высок и превышает 6% в течение 20 лет, в то время как членовредительство происходит в 30-40%. Другие проблемы психического здоровья, такие как тревожное расстройство и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, обычно связаны с биполярным расстройством.

[00410] Депрессия, вызванная хроническими заболеваниями, относится к депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, такими как рак или хроническая боль, химиотерапия, хронический стресс.

[00411] Устойчивая к лечению депрессия относится к состоянию, при котором люди лечились от депрессии, но симптомы не улучшаются. Например, антидепрессанты или психологическое консультирование (психотерапия) не облегчают симптомы депрессии у людей с устойчивой к лечению депрессией. В некоторых случаях у людей с устойчивой к лечению депрессией симптомы улучшаются, но возвращаются. Рефрактерная депрессия встречается у пациентов, страдающих депрессией, которые устойчивы к стандартным фармакологическим методам лечения, включая трициклические антидепрессанты, MAOI, SSRI, ингибиторы двойного и тройного захвата и/или анксиолитические препараты, а также к немедикаментозным методам лечения (например, психотерапии, электросудорожной терапии, блуждающему нерву, нервной стимуляции и/или транскраниальной магнитной стимуляции).

[00412] Послеоперационная депрессия относится к чувству депрессии, которое возникает после хирургической процедуры (например, в результате необходимости противостоять своей смертности). Например, люди могут постоянно чувствовать грусть или пустое настроение, потерю удовольствия или интереса к хобби и занятиям, которыми обычно занимаются, или постоянное чувство никчемности или безнадежности.

[00413] Расстройство настроения, связанное с состояниями или расстройствами здоровья женщины, относится к расстройствам настроения (например, депрессия), связанным (например, в результате) с состоянием или расстройством здоровья женщины (например, как описано в настоящем документе).

[00414] Суицидальность, суицидальные мысли, суицидальное поведение относятся к склонности человека к самоубийству. Суицидальные мысли связаны с мыслями о самоубийстве или необычной озабоченностью им. Диапазон суицидальных мыслей сильно варьируется, от, например, мимолетных мыслей до обширных мыслей, подробного

планирования, ролевой игры, неполных попыток. Симптомы включают разговоры о самоубийстве, поиск средств для совершения самоубийства, отказ от социальных контактов, озабоченность смертью, ощущение ловушки или безнадежности в отношении ситуации, увеличение употребления алкоголя или наркотиков, выполнение рискованных или саморазрушающих действий, прощание с людьми как будто их больше не увидят.

[00415] Симптомы депрессии включают стойкие тревожные или грустные чувства, чувство беспомощности, безнадежности, пессимизма, никчемности, низкой энергии, беспокойства, проблем со сном, бессонницу, раздражительность, утомляемость, двигательные проблемы, потерю интереса к приятным занятиям или хобби, потерю концентрации, потерю энергии, низкую самооценку, отсутствие позитивных мыслей или планов, чрезмерный сон, переедание, потерю аппетита, бессонницу, членовредительство, мысли о самоубийстве и попытки самоубийства. Наличие, тяжесть, частота и продолжительность симптомов могут варьироваться от случая к случаю. Симптомы депрессии и их облегчение могут быть установлены врачом или психологом (например, путем обследования психического состояния).

[00416] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает наблюдение за субъектом с помощью известной шкалы для оценки депрессии, например шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D), шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI) и шкалы для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект может быть определен по снижению общего балла депрессии Гамильтона (HAM-D), выставленного субъектом. Снижение общего балла HAM-D может произойти в течение 4, 3, 2 или 1 дня; или 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. Терапевтический эффект можно оценить в течение определенного периода лечения. Например, терапевтический эффект можно определить по уменьшению от исходного уровня общего балла HAM-D после введения соединения, описанного в данном документе, например соединения формулы (I) (**например**, через 12, 24 или 48 часов после введения; или 24, 48, 72 или 96 часов или более; или 1 день, 2 дня, 14 дней, 21 день или 28 дней; или 1 неделя, 2 недели, 3 недели или 4 недели; или 1 месяц, 2 месяца, 6 месяцев или 10 месяцев; или 1 год, 2 года или пожизненно).

[00417] В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется легкое депрессивное расстройство, большое депрессивное расстройство легкой степени. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется умеренное депрессивное расстройство, например, умеренное большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется тяжелое депрессивное расстройство, например, тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта очень тяжелое депрессивное расстройство, например, очень тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления исходный общий балл HAM-D субъекта (т. е. до лечения описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы I)), составляет по

меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления исходный общий балл субъекта по шкале HAM-D составляет не менее 18. В некоторых вариантах осуществления исходный общий балл субъекта по шкале HAM-D составляет от 14 до 18 включительно. В некоторых вариантах осуществления исходный общий балл субъекта по шкале HAM-D составляет от 19 до 22 включительно. В некоторых вариантах реализации общий балл HAM-D субъекта до лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет более чем или равный 23. В некоторых вариантах осуществления базовый балл составляет по меньшей мере 10, 15 или 20. В некоторых вариантах реализации общий балл HAM-D субъекта после лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет около от 0 до 10 (например, менее чем 10; от 0 до 10, от 0 до 6, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или 1,8). В некоторых вариантах реализации общий балл HAM-D после лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет менее чем 10, 7, 5 или 3. В некоторых вариантах реализации снижение общего балла HAM-D составляет от исходного балла от около 20 до 30 (например, от 22 до 28, от 23 до 27, от 24 до 27, от 25 до 27, от 26 до 27) до общего балла HAM-D около от 0 до 10 (например, менее 10; от 0 до 10, от 0 до 6, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или 1,8) после обработки описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I). В некоторых вариантах реализации снижение исходного общего балла HAM-D до общего балла HAM-D после лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50 или 100 раз). В некоторых вариантах осуществления процентное снижение исходного общего балла HAM-D до общего балла HAM-D после лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет по меньшей мере 50% (например, 60%, 70%, 80% или 90%). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект измеряется как уменьшение общего балла HAM-D после лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), по сравнению с исходным общим баллом HAM-D (например, 12, 24, 48 часов после введения; или 24, 48, 72, 96 часов или более; или 1 день, 2 дня, 14 дней или более) по меньшей мере 10, 15 или 20 баллов.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)) в пределах 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дней или 24, 20, 16, 12, 10 или 8 часов или менее. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, как определяется статистически значимым снижением общего балла HAM-D) в течение первого или второго дня лечения описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого

депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, как определено статистически значимым снижением общего балла HAM-D) в течение периода менее или равного 14 дням с начала лечения с помощью соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, как определено статистически значимым снижением общего балла HAM-D) в течение периода менее или равного 21 дням с начала лечения с помощью соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, как определено статистически значимым снижением общего балла HAM-D) в течение периода менее или равного 28 дням с начала лечения с помощью соединения, описанного в данном документе, например, соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект представляет собой снижение общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем после лечения описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы (I) (например, лечения описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы (I), 1 раз в сутки в течение 14 дней). В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D субъекта до лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D субъекта до лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет по меньшей мере 18. В некоторых вариантах реализации общий балл HAM-D субъекта до лечения описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), находится между и включая 14 и 18. В некоторых вариантах реализации снижение общего балла HAM-D после лечения субъекта описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы (I), по сравнению с исходным общим баллом HAM-D составляет по меньшей мере 10. В некоторых вариантах реализации снижение общего балла HAM-D после лечения субъекта описанным в данном документе соединением, например, соединением формулы (I), по сравнению с исходным общим баллом HAM-D составляет по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 17). В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D, связанный с лечением субъекта описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), не превышает числа от 6 до 8. В некоторых вариантах реализации общий балл, связанный с HAM-D при лечении субъекта описанным в данном документе соединением, например соединением формулы (I), составляет не более чем 7.

[00418] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по клинической шкале улучшения общего впечатления (CGI)) в течение 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дней или 24, 20, 16, 12, 10, или 8 часов или менее. В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС

представляет собой депрессивное расстройство, например, большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект в течение второго дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект представляет собой снижение по сравнению с исходным уровнем показателя CGI в конце периода лечения (например, через 14 дней после введения).

[00419] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением оценки депрессии по шкале Монтгомери-Асберга (MADRS)) в течение 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дня или 24, 20, 16, 12, 10 или 8 часов или менее. В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС представляет собой депрессивное расстройство, например, большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект в течение второго дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект представляет собой снижение по сравнению с исходным уровнем показателя MADRS в конце периода лечения (например, через 14 дней после введения).

[00420] Терапевтический эффект при большом депрессивном расстройстве может быть определен по уменьшению баллов по шкале для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), проявляемой субъектом. Например, оценка MADRS может быть снижена в течение 4, 3, 2 или 1 дня; или 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. Шкала для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) представляет собой диагностический опросник из десяти пунктов (в отношении явной печали, грусти, о которой сообщается, внутреннего напряжения, недостаточного сна, снижения аппетита, проблем с концентрацией внимания, утомления, неспособности чувствовать, пессимистических мыслей и суицидальных мыслей) которые психиатры используют для измерения тяжести депрессивных эпизодов у пациентов с расстройствами настроения.

[00421] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый по снижению Эдинбургской шкалы для оценки послеродовой депрессии (EPDS)) в течение 4, 3, 2, 1 дня; 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект представляет собой улучшение, измеренное EPDS.

[00422] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый по уменьшению 7-позиционной шкалы генерализованного тревожного расстройства (GAD-7)) в течение 4, 3, 2, 1 дня; 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше.

#### *Тревожное расстройство*

[00423] В настоящем документе предложены способы лечения тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, панического

расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, фобии, посттравматического стрессового расстройства). Тревожное расстройство представляет собой общий термин, охватывающий несколько различных форм ненормального и патологического страха и беспокойства. Современные психиатрические диагностические критерии распознают широкий спектр тревожных расстройств.

[00424] Генерализованное тревожное расстройство представляет собой распространенное хроническое расстройство, характеризующееся длительным беспокойством, которое не сосредоточено на каком-либо одном объекте или ситуации. Люди, страдающие генерализованной тревогой, испытывают неспецифический стойкий страх и беспокойство и чрезмерно озабочены повседневными делами. Генерализованное тревожное расстройство представляет собой наиболее распространенное тревожное расстройство, которым подвержены пожилые люди.

[00425] При паническом расстройстве человек страдает от коротких приступов сильного страха и опасения, часто отмеченных дрожью, тремором, спутанностью сознания, головокружением, тошнотой, затрудненным дыханием. Эти панические атаки, определяемые АРА как страх или дискомфорт, которые внезапно возникают и достигают пика менее чем через десять минут, могут длиться несколько часов и могут быть вызваны стрессом, страхом или даже физическими упражнениями; хотя конкретная причина не всегда очевидна. Помимо повторяющихся неожиданных панических атак, для диагностики панического расстройства также необходимо, чтобы указанные атаки имели хронические последствия: либо беспокойство о возможных последствиях атак, либо постоянный страх перед атаками в будущем, либо значительные изменения в поведении, связанные с атаками. Соответственно, люди, страдающие паническим расстройством, испытывают симптомы даже за пределами конкретных панических эпизодов. Часто люди, страдающие паникой, замечают нормальные изменения сердцебиения, что заставляет их думать, что с их сердцем что-то не так, или что у них вот-вот начнется паническая атака. В некоторых случаях повышенная осведомленность (повышенная бдительность) о функционировании организма возникает во время панических атак, когда любое воспринимаемое физиологическое изменение интерпретируется как возможное опасное для жизни заболевание (например, крайнее ипохондрическое состояние).

[00426] Обсессивно-компульсивное расстройство представляет собой тип тревожного расстройства, в первую очередь характеризующийся повторяющимися навязчивыми идеями (тревожные, постоянные и навязчивые мысли или образы) и компульсиями (побуждениями к выполнению определенных действий или ритуалов). Образ мыслей OCD можно сравнить с суевериями, поскольку он включает в себя веру в причинную связь, в которой на самом деле человека не существует. Часто процесс совершенно нелогичен; например, принуждение к ходьбе по определенному образцу может быть использовано для облегчения навязчивой идеи нависшего вреда. И во многих случаях принуждение совершенно необъяснимо, это просто побуждение завершить ритуал, вызванный нервозностью. В меньшинстве случаев люди, страдающие OCD, могут

испытывать только навязчивые идеи, без явных побуждений; гораздо меньшее количество пациентов испытывают только компульсии.

[00427] Самая большая категория тревожных расстройств представляет собой фобию, которая включает все случаи, когда страх и тревога вызываются конкретным стимулом или ситуацией. Больные обычно ожидают ужасных последствий от встречи с объектом своего страха, которым может быть что угодно, от животного до места или биологической жидкости.

[00428] Посттравматическое стрессовое расстройство или PTSD тревожное расстройство, возникшее в результате травмирующего опыта. Посттравматический стресс может возникнуть в результате чрезвычайной ситуации, такой как драка, изнасилование, взятие в заложники или даже серьезная авария. Это также может быть результатом длительного (хронического) воздействия серьезного стрессора, например, у солдат, которые выдерживают отдельные сражения, но не могут справиться с непрерывным боем. Общие симптомы включают воспоминания, избегающее поведение и депрессию.

#### *Расстройства здоровья у женщин*

[00429] В настоящем документе предложены способы лечения патологических состояний или расстройств, связанных со здоровьем у женщин. Состояния или расстройства, связанные со здоровьем женщин, включают, помимо прочего, гинекологическое здоровье и расстройства (например, предменструальный синдром (PMS), предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD)), проблемы с беременностью (например, выкидыш, аборт), бесплодие и связанные с ним расстройства (например, синдром поликистозных яичников (PCOS)), другие расстройства и состояния, и проблемы, связанные с общим состоянием здоровья и самочувствием женщин (например, менопауза).

[00430] Гинекологическое здоровье и расстройства, затрагивающие женщин, включают менструальный цикл и нарушения менструального цикла; здоровье мочевыводящих путей, включая недержание мочи и заболевания тазового дна; и такие заболевания, как бактериальный вагиноз, вагинит, миома матки и вульводиния.

[00431] Предменструальный синдром (PMS) относится к физическим и эмоциональным симптомам, которые возникают за одну-две недели до начала менструации. Симптомы различаются, но могут включать кровотечение, перепады настроения, болезненность груди, тягу к еде, усталость, раздражительность, угри и депрессию.

[00432] Предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD) представляет собой тяжелую форму PMS. Симптомы PMDD похожи на PMS, но более серьезны и могут мешать работе, социальной активности и отношениям. Симптомы PMDD включают перепады настроения, подавленное настроение или чувство безнадежности, выраженный гнев, усиление межличностных конфликтов, напряжение и беспокойство, раздражительность, снижение интереса к обычным занятиям, трудности с концентрацией внимания, утомляемость, изменение аппетита, чувство неконтролируемости или

подавленности, проблемы со сном, физические проблемы (например, вздутие живота, болезненность груди, отек, головные боли, боль в суставах или мышцах).

[00433] Вопросы беременности включают в себя уход до зачатия и дородовой уход, потерю беременности (выкидыш и мертворождение), преждевременные роды и преждевременные роды, синдром внезапной детской смерти (СВДС), грудное вскармливание и врожденные дефекты.

[00434] Выкидыш представляет собой беременность, которая заканчивается сама по себе в течение первых 20 недель беременности.

[00435] Аборт относится к преднамеренному прерыванию беременности, которое может быть выполнено в течение первых 28 недель беременности.

[00436] Бесплодие и связанные с ним расстройства включают миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз и первичную недостаточность яичников.

[00437] Синдром поликистозных яичников (PCOS) относится к расстройству эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста. PCOS представляет собой набор симптомов, вызванных повышенным уровнем мужского гормона у женщин. У большинства женщин с PCOS на яичниках вырастает множество маленьких кист. Симптомы PCOS включают нерегулярные менструации или их отсутствие, обильные менструации, избыток волос на теле и лице, прыщи, боль в области таза, трудности с беременностью и участки толстой, темной, бархатистой кожи. PCOS может быть связано с такими состояниями, как диабет 2 типа, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, болезни сердца, расстройства настроения и рак эндометрия.

[00438] Другие расстройства и патологические состояния, которые поражают только женщин, включают синдром Тернера, синдром Ретта, а также рак яичников и шейки матки.

[00439] Проблемы, связанные с общим здоровьем и благополучием женщин, включают насилие в отношении женщин, женщин-инвалидов и их уникальные проблемы, остеопороз и здоровье костей, а также менопаузу.

[00440] Менопауза относится к 12 месяцам после последней менструации женщины и знаменует окончание менструального цикла. Менопауза обычно наступает у женщин в возрасте 40-50 лет. Физические симптомы, такие как приливы и эмоциональные симптомы менопаузы, могут нарушать сон, понижать уровень энергии или вызывать беспокойство или чувство печали или потери. Менопауза включает естественную менопаузу и хирургическую менопаузу, которая является типом менопаузы, вызванной таким событием, как хирургическое вмешательство (например, гистерэктомия, овариэктомия; рак). Это индуцируется, когда яичники серьезно повреждены, например, радиацией, химиотерапией или другими лекарствами.

#### *Этиленсия*

[00441] Фармацевтические композиции соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, например, при лечении описанного в данном документе



расстройства, такого как эпилепсия, эпилептический статус или припадок.

[00442] Эпилепсия - это заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися приступами с течением времени. Типы эпилепсии могут включать, но не ограничиваются ими, генерализованную эпилепсию, например абсанс-эпилепсию в детстве, ювенильную мийоклоническую эпилепсию, эпилепсию с припадками большого мозга при пробуждении, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, частичную эпилепсию, например, височную эпилепсию, лобную эпилепсию, доброкачественную фокальную эпилепсию детского возраста.

#### *Эпилептогенез*

[00443] Описанные в данном документе фармацевтические композиции и способы можно применять для лечения или предотвращения эпилептогенеза. Эпилептогенез представляет собой постепенный процесс, при котором в нормальном мозге развивается эпилепсия (хроническое состояние, при котором возникают судороги). Эпилептогенез возникает в результате повреждения нейронов, вызванного первоначальным поражением (например, эпилептический статус).

#### *Эпилептический статус (SE)*

[00444] Эпилептический статус (SE) может включать, например, судорожный эпилептический статус, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, свехрефрактерный эпилептический статус; бессудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный частичный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные разряды. Судорожный эпилептический статус характеризуется наличием судорожных эпилептических припадков и может включать ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, свехрефрактерный эпилептический статус. Ранний эпилептический статус обрабатывали терапией первой линии. Установленный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение с использованием терапии первой линии и терапии второй линии. Рефрактерный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение первой и второй линий, и обычно назначается общий анестетик. Суперрефрактерный эпилептический статус характеризуется статусными эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение терапией первой линии, терапией второй линии и общим наркозом в течение 24 часов или более.

[00445] Неконвульсивный эпилептический статус может включать, *например*, очаговый неконвульсивный эпилептический статус, *например*, сложный частичный бессудорожный эпилептический статус, простой частичный бессудорожный эпилептический статус, тонкий бессудорожный эпилептический статус; генерализованный бессудорожный эпилептический статус, *например*, бессудорожный эпилептический статус

с поздним началом, атипичный бессудорожный эпилептический статус или типичный бессудорожный эпилептический статус.

[00446] Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемая композиция также может быть введена в качестве профилактического средства субъекту, страдающему расстройством ЦНС, например, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, например, эпилептическим судорожным статусом, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, сверхрефрактерный эпилептический статус; неконвульсивный эпилептический статус, например генерализованный эпилептический статус, сложный частичный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные разряды; до начала припадка.

#### *Припадок*

[00447] Припадок представляет собой физические признаки или изменения в поведении, которые происходят после эпизода аномальной электрической активности в головном мозге. Термин «припадок» часто используется как синоним «судороги». Судороги - это когда тело человека быстро и неконтролируемо трясется. Во время судорог мышцы человека многократно сокращаются и расслабляются.

[00448] В зависимости от типа поведения и активности мозга судороги делятся на две широкие категории: генерализованные и частичные (также называемые местными или очаговыми). Классификация типа припадка помогает врачам диагностировать, есть ли у пациента эпилепсия.

[00449] Генерализованные припадки вызываются электрическими импульсами, протекающими по всему мозгу, тогда как частичные припадки вызываются (в меньшей степени вначале) электрическими импульсами в относительно небольшой части мозга. Часть мозга, вызывающую припадки, иногда называют фокусом.

[00450] Есть шесть типов генерализованных припадков. Наиболее частым и драматичным, а потому и наиболее известным, является генерализованная судорога, также называемая «grand-mal» эпилепсия. При этом типе припадка пациент теряет сознание и обычно теряет сознание. Потеря сознания сопровождается генерализованным окоченением тела (так называемая «тоническая» фаза припадка) на 30-60 секунд, затем резкими рывками («клоническая» фаза) в течение 30-60 секунд, после чего пациент переходит в глубокий сон («постиктальная» или послеродовая фаза). Во время судорожных припадков могут возникнуть травмы и несчастные случаи, например, прикусывание языка и недержание мочи.

[00451] Припадки абсанса вызывают кратковременную потерю сознания (всего несколько секунд) с небольшими симптомами или без них. Пациент, чаще всего ребенок, обычно прерывает занятие и тупо смотрит. Эти припадки начинаются и заканчиваются внезапно и могут происходить несколько раз в день. Пациенты обычно не осознают, что у них приступ, за исключением того, что они могут осознавать «потерю времени».

[00452] Миоклонические приступы состоят из спорадических толчков, обычно с обеих сторон тела. Иногда пациенты описывают судороги как кратковременное поражение электрическим током. При сильном приступе эти припадки могут привести к падению или непроизвольному бросанию предметов.

[00453] Клонические припадки представляют собой повторяющиеся ритмичные толчки, которые затрагивают обе стороны тела одновременно.

[00454] Тонические приступы характеризуются ригидностью мышц.

[00455] Атонические припадки представляют собой внезапную общую потерю мышечного тонуса, особенно в руках и ногах, что часто приводит к падению.

[00456] Описанные в данном документе припадки могут включать эпилептические припадки; острые повторяющиеся припадки; кластерные припадки; непрерывные припадки; непрекращающиеся судороги; длительные судороги; рецидивирующие припадки; припадки эпилептического статуса, например рефрактерный конвульсивный эпилептический статус, припадки неконвульсивного эпилептического статуса; рефрактерные судороги; миоклонические припадки; тонические припадки; тонико-клонические припадки; простые парциальные припадки; сложные парциальные припадки; вторично генерализованные судороги; атипичные абсансы; абсансы; атонические припадки; доброкачественные роландические припадки; фебрильные судороги; эмоциональные припадки; фокальные припадки; геластические приступы; приступы с генерализованным началом; детские спазмы; джексоновские припадки; массивные двусторонние миоклонические приступы; мультифокальные припадки; неонатальные приступы; ночные припадки; судороги затылочной доли; посттравматические припадки; тонкие припадки; сильвановские припадки; зрительно-рефлекторные припадки; или припадки отмены. В некоторых вариантах осуществления припадок является генерализованным припадком, связанным с синдромом Драве, синдромом Леннокса-Гасто, комплексом туберозного склероза, синдромом Ретта или женской детской эпилепсией PCDH19.

#### *Двигательные расстройства*

В данном документе также описаны способы лечения двигательного расстройства. В контексте данного документа «двигательные расстройства» относятся к множеству заболеваний и расстройств, которые связаны с гиперкинетическими двигательными расстройствами и связанными с ними нарушениями мышечного контроля. Примеры двигательных нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона и паркинсонизм (определяемый, в частности, брадикинезией), дистонию, хорею и болезнь Хантингтона, атаксию, тремор (например, эссенциальный тремор), миоклонус и испуг, тики и синдром Туретта, синдром беспокойных ног, синдром скованности и нарушения походки.

#### *Тремор*

[00457] Описанные в данном документе способы можно использовать для лечения тремора, например, фармацевтические композиции соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли, можно применять для лечения тремора мозжечка или интенционного тремора, дистонического тремора, эссенциального тремора, ортостатического тремора, паркинсонического тремора, физиологического тремора, психогенного тремора или рубрального тремора. Тремор включает наследственные, дегенеративные и идиопатические расстройства, такие как болезнь Вильсона, болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор соответственно; метаболические заболевания (например, заболевания щитовидной, паращитовидной железы, печени и гипогликемия); периферические невропатии (связанные с Шарко-Мари-Тут, Русси-Леви, сахарным диабетом, сложным региональным болевым синдромом); токсины (никотин, ртуть, свинец, СО, марганец, мышьяк, толуол); лекарственные (нарколептики, трициклики, литий, кокаин, алкоголь, адреналин, бронходилататоры, теofilлин, кофеин, стероиды, вальпроат, амиодарон, гормоны щитовидной железы, винкристин); и психогенные расстройства. Клинический тремор можно разделить на физиологический тремор, усиленный физиологический тремор, синдромы эссенциального тремора (включая классический эссенциальный тремор, первичный ортостатический тремор и тремор, зависящий от задачи и положения), дистонический тремор, паркинсонический тремор, тремор мозжечка, тремор Холмса (т. е., рубральный тремор), небный тремор, невропатический тремор, токсический или лекарственно-индуцированный тремор и психогенный тремор.

[00458] Тремор представляет собой непроизвольное, иногда ритмичное сокращение и расслабление мышц, которое может включать колебания или подергивание одной или более частей тела (например, кистей, рук, глаз, лица, головы, голосовых связок, туловища, ног).

[00459] Мозжечковый тремор или намеренный тремор представляет собой медленный широкий тремор конечностей, возникающий после целенаправленного движения. Тремор мозжечка вызывается поражением или повреждением мозжечка в результате, например, опухоли, инсульта, заболевания (например, рассеянного склероза, наследственного дегенеративного заболевания).

[00460] Дистонический тремор возникает у людей, страдающих дистонией, двигательным расстройством, при котором устойчивые непроизвольные сокращения мышц вызывают скручивание и повторяющиеся движения и/или болезненные и ненормальные позы или положения. Дистонический тремор может затронуть любую мышцу тела. Дистонический тремор возникает нерегулярно и часто может купироваться полным отдыхом.

[00461] Эссенциальный тремор или доброкачественный эссенциальный тремор представляет собой наиболее распространенный тип тремора. Эссенциальный тремор может быть легким и непрогрессирующим у некоторых, и может быть медленно прогрессирующим, начиная с одной стороны тела, но затрагивая обе стороны в течение 3 лет. Чаще всего поражаются кисти, но также могут поражаться голова, голос, язык, ноги и туловище. Частота тремора может уменьшаться с возрастом, но его тяжесть может

увеличиваться. Повышенные эмоции, стресс, лихорадка, физическое истощение или низкий уровень сахара в крови могут вызвать тремор и/или усилить его силу. Симптомы обычно развиваются со временем и могут быть как видимыми, так и стойкими после появления.

[00462] Ортостатический тремор характеризуется быстрыми (например, более 12 Гц) ритмическими сокращениями мышц, которые возникают в ногах и туловище сразу после вставания. Ощущаются судороги в бедрах и ногах, и пациент может бесконтрольно трястись, когда его просят встать на одно место. Ортостатический тремор может возникать у пациентов с эссенциальным тремором.

[00463] Паркинсонический тремор вызывается повреждением структур головного мозга, контролирующих движения. Паркинсонический тремор часто является предвестником болезни Паркинсона и обычно рассматривается как «перекачивание пилуль» руками, которое также может влиять на подбородок, губы, ноги и туловище. Паркинсонический тремор обычно начинается после 60 лет. Движение начинается в одной конечности или на одной стороне тела и может прогрессировать, включая другую сторону.

[00464] Физиологический тремор может возникать у здоровых людей и не имеет клинического значения. Это можно увидеть во всех произвольных группах мышц. Физиологический тремор может быть вызван некоторыми лекарствами, алкогольной абстиненцией или заболеваниями, включая гиперактивность щитовидной железы и гипогликемию. Обычно тремор имеет частоту около 10 Гц.

[00465] Психогенный тремор или истерический тремор могут возникать в покое, во время постуральных или кинетических движений. Пациент с психогенным тремором может иметь конверсионное расстройство или другое психическое заболевание.

[00466] Рубральный тремор характеризуется грубым медленным тремором, который может присутствовать в покое, в позе и при намерении. Тремор связан с состояниями, которые влияют на красное ядро среднего мозга, классическими необычными ударами.

[00467] Болезнь Паркинсона поражает нервные клетки головного мозга, вырабатывающие дофамин. Симптомы включают ригидность мышц, тремор, изменения речи и походки. Паркинсонизм характеризуется тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной нестабильностью. Паркинсонизм имеет те же симптомы, что и болезнь Паркинсона, но представляет собой комплекс симптомов, а не прогрессирующее нейродегенеративное заболевание.

[00468] Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими аномальные, часто повторяющиеся движения или позы. Дистонические движения могут быть шаблонными, скручивающими и дрожащими. Дистония часто возникает или усугубляется произвольными действиями и связана с активацией переполненных мышц.

[00469] Хорея представляет собой неврологическое заболевание,

характеризующееся резкими произвольными движениями, обычно поражающими плечи, бедра и лицо. Болезнь Хантингтона представляет собой наследственное заболевание, вызывающее истощение нервных клеток мозга. Симптомы включают неконтролируемые движения, неуклюжесть и проблемы с равновесием. Болезнь Хантингтона может мешать ходить, говорить и глотать.

[00470] Атаксия означает потерю полного контроля над движениями тела и может поражать пальцы, кисти, руки, ноги, тело, речь и движения глаз.

[00471] Миоклонус и испуг представляет собой реакцию на внезапный и неожиданный раздражитель, который может быть акустическим, тактильным, визуальным или вестибулярным.

[00472] Тики представляют собой произвольные движения, обычно начинающиеся внезапно, краткие, повторяющиеся, но неритмичные, обычно имитирующие нормальное поведение и часто возникающие на фоне нормальной активности. Тики можно разделить на моторные или вокальные, моторные тики связаны с движениями, а вокальные тики связаны со звуком. Тики можно охарактеризовать как простые и сложные. Например, простые двигательные тики затрагивают только несколько мышц, ограниченных определенной частью тела. Синдром Туретта представляет собой наследственное психоневрологическое расстройство с началом в детстве, характеризующееся множественными двигательными тиками и, по меньшей мере, одним вокальным тиком.

[00473] Синдром беспокойных ног представляет собой неврологическое сенсомоторное расстройство, характеризующееся непреодолимым желанием пошевелить ногами в состоянии покоя.

[00474] Синдром оцепенения представляет собой прогрессирующее двигательное расстройство, характеризующееся произвольными болезненными спазмами и ригидностью мышц, обычно затрагивающих нижнюю часть спины и ноги. Это обычно приводит к походке с жесткими ногами с чрезмерным поясничным гиперлордозом. Обычно наблюдается характерная аномалия на записях ЭМГ с непрерывной активностью двигательных единиц параспинальных осевых мышц. Варианты включают «синдром жестких конечностей», вызывающий очаговую жесткость, обычно поражающую дистальные отделы ног и ступней.

[00475] Нарушения походки относятся к отклонениям в манере или стиле ходьбы, которые возникают в результате нервно-мышечных, артритных или других изменений тела. Походка классифицируется в соответствии с системой, ответственной за ненормальную передвижение, и включает гемиплегическую походку, диплегическую походку, невропатическую походку, миопатическую походку, паркинсоническую походку, хореоформную походку, атаксическую походку и сенсорную походку.

#### *Анестезия/Седация*

[00476] Анестезия представляет собой фармакологически индуцированное и обратимое состояние амнезии, анальгезии, потери ответа, потери рефлексов скелетных

мышц, снижения реакции на стресс или всего этого одновременно. Эти эффекты могут быть получены от одного лекарства, которое само по себе обеспечивает правильную комбинацию эффектов, или иногда с комбинацией лекарств (например, снотворных, седативных, паралитических, анальгетических) для достижения очень специфических комбинаций результатов. Анестезия позволяет пациентам проходить хирургические операции и другие процедуры без страданий и боли, которые они в противном случае испытали бы.

[00477] Седативный эффект представляет собой уменьшение раздражительности или возбуждения путем введения фармакологического агента, как правило, для облегчения медицинской процедуры или диагностической процедуры.

[00478] Седация и анальгезия включают в себя целый ряд состояний сознания, от минимальной седации (анксиолиз) до общей анестезии.

[00479] Минимальная седация также известна как анксиолиз. Минимальная седация представляет собой состояние, вызванное приемом лекарств, во время которого пациент обычно реагирует на словесные команды. Когнитивные функции и координация могут быть нарушены. Вентиляционные и сердечно-сосудистые функции обычно не нарушаются.

[00480] Умеренная седация/анальгезия (седация в сознании) представляет собой депрессию сознания, вызванную лекарственными средствами, во время которой пациент целенаправленно реагирует на словесные команды либо самостоятельно, либо в сопровождении легкой тактильной стимуляции. Для поддержания проходимости дыхательных путей обычно не требуется никаких вмешательств. Самопроизвольная вентиляция обычно бывает адекватной. Сердечно-сосудистая функция обычно сохраняется.

[00481] Глубокая седация/анальгезия представляет собой вызванное лекарствами угнетение сознания, во время которого пациента невозможно легко разбудить, но он целенаправленно реагирует (а не рефлекторно отстранение от болезненного раздражителя) на повторное или болезненное раздражение. Самостоятельная вентиляция может быть нарушена, и пациенту может потребоваться помощь для поддержания проходимости дыхательных путей. Самопроизвольная вентиляция может быть недостаточной. Сердечно-сосудистая функция обычно сохраняется.

[00482] Общая анестезия - это вызванная лекарством потеря сознания, во время которой пациента не может разбудить даже болезненный раздражитель. Способность поддерживать независимую вентиляционную функцию часто нарушается, и часто требуется помощь для поддержания проходимости дыхательных путей. Вентиляция с положительным давлением может потребоваться из-за подавленной спонтанной вентиляции или медикаментозного подавления нервно-мышечной функции. Сердечно-сосудистая функция может быть нарушена

[00483] Седация в отделении интенсивной терапии (ICU) позволяет снизить осведомленность пациентов об окружающей среде и уменьшить их реакцию на внешнюю

стимуляцию. Он может играть определенную роль в уходе за тяжелобольным пациентом и включает в себя широкий спектр контроля симптомов, который будет варьироваться между пациентами и отдельными людьми на протяжении всего их заболевания. Сильную седацию в отделениях интенсивной терапии использовали для облегчения толерантности к эндотрахеальной трубке и синхронизации вентилятора, часто с нейромышечными блокаторами.

[00484] В некоторых вариантах осуществления седация (например, длительная седация, непрерывная седация) индуцируется и поддерживается в отделении интенсивной терапии в течение длительного периода времени (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца). Седативные агенты длительного действия могут иметь длительный срок действия. Седативные агенты в отделении интенсивной терапии могут иметь короткий период полувыведения.

[00485] Процедура седация и анальгезия, также называемые седацией в сознании, представляют собой метод введения седативных или диссоциативных агентов с анальгетиками или без них, чтобы вызвать состояние, которое позволяет субъекту переносить неприятные процедуры, сохраняя при этом кардиореспираторную функцию.

### **ПРИМЕРЫ**

[00486] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры синтеза, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предложенных в данном документе, и никоим образом не должны трактоваться как ограничивающие их объем.

[00487] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры, описанные в этой заявке, предложены для иллюстрации кристаллических твердых форм, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

### **Сокращения и определения**

API активный фармацевтический ингредиент

AUC площадь под фармакокинетической кривой

BA биодоступность

BV однородность смеси

C<sub>max</sub> максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови

CV однородность содержимого

DP лекарственный препарат

DS лекарственное вещество

DSC дифференциальная сканирующая калориметрия

DVS динамическая сорбция паров

FaSSIF имитация кишечного сока натощак

FeSSIF имитация кишечного сока в сытом состоянии

FRI показатель скорости потока



GMP Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств

HDPE полиэтилен высокой плотности

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

кгс килограмм силы

ПО предел обнаружения

макс. максимум

мин. минимум

MCC микрокристаллическая целлюлоза

Н/П не применимо

Н/О не обнаружено (или <0,05% площади при анализе ВЭЖХ)

PVA поливиниловый спирт

RH относительная влажность

RRT относительное время удерживания

RSD относительное стандартное отклонение

RT комнатная температура или в реальном времени

SD стандартное отклонение

SDS додецилсульфат натрия

SLS лаурилсульфат натрия

SMCC силикатированная микрокристаллическая целлюлоза

SSF стеарилфумарат натрия

ТГА термогравиметрический анализ

USP Фармакопея США

масс./масс. в весовом соотношении

XRPD порошковый рентгеноструктурный анализ

**Пример 1. Синтез 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-гидрокси-3,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[α]фенантрен-17-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (соединение 1).**

[00488] К суспензии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1H-пиразол-4-карбонитрил (100 мг, 0,97 ммоль) и 2-бром-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-гидрокси-3,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[α]фенантрен-17-ил)этан-1-он (50 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь выливали в 5 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Оставшуюся смесь очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения 1 в виде белого твердого вещества (9 мг, выход 17,4%) <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,87 (1H, s), 7,82 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,2 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 2,16-2,24 (1H, m), 2,05 (1H, dxt), 1,70-1,88 (6H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,38-1,52 (6H, m), 1,23-1,38 (5H, m), 1,28 (3H, s), 1,06-1,17 (3H, m), 0,67 (3H, s). ЖХМС: rt=2,24 мин., m/z=410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 2. Получение кристаллической формы А соединения 1.**

[00489] Неочищенное соединение 1 перемешивали в виде суспензии в этилацетате при температуре ниже 10°C, фильтровали и сушили в вакууме с получением кристаллической формы А. Альтернативно неочищенное соединение 1 растворяли в дихлорметане и затем повторно дважды концентрировали с этилацетатом в вакууме досуха с обеспечением кристаллической формы А.

**Пример 3. Получение кристаллической формы С соединения 1**

[00490] Приблизительно от 10 до 20 мг формы А суспендировали в 0,5 мл смеси изопропилового спирта (IPA) и изопропилацетата (IPAc). После перемешивания при комнатной температуре или 50°C в течение 48 часов твердые вещества выделяли центрифугированием с получением кристаллической формы С соединения 1. Альтернативно неочищенное соединение 1 смешивали с этилацетатом и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником, вызывая растворение твердых веществ. Раствор подвергали полирующей фильтрации и промывали этилацетатом, а фильтрат концентрировали путем перегонки при атмосферном давлении. После достижения желаемого объема температуру снижали до 65-75°C и суспензию перемешивали при этой температуре по меньшей мере 2 часа. Затем добавляли гептан, поддерживая температуру 65-75°C, и смесь выдерживали при этой температуре в течение 6 часов. Затем температуру медленно снижали до 30-35°C. Взвесь выдерживали при этой температуре 1-24 часа и фильтровали. Полученный осадок промывали этилацетатом и гептаном. Конечный осадок на фильтре сушили в вакууме при  $\leq 50^\circ\text{C}$ , что обеспечивает форму С соединения 1 в виде кристаллического твердого вещества от белого до грязно-белого.

**Пример 4. Характеристика кристаллической формы А и кристаллической формы С соединения 1 с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа.**

[00491] Порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы А соединения 1 получали с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean с использованием падающего пучка Cu-излучения, полученного с использованием длиннофокусного источника Optix. Многослойное зеркало с эллиптической градуировкой использовалось для фокусировки рентгеновских лучей Cu K $\alpha$  через образец на детектор. Перед анализом анализировали образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец образца зажимали между двумя пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовались поглотитель пучка, короткий удлинитель для защиты от рассеяния и кромка ножа для защиты от рассеяния. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограмму собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, с помощью программного обеспечения Data Collector. Используемые параметры прибора перечислены в таблице 1.

**Таблица 1. Параметры прибора для XRPD-анализа формы А соединения 1**

	Параметры режима передачи
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $\text{K}\alpha$ , $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,54059
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксировано $1/2^\circ$
Диапазон сканирования (градусы 2 $\theta$ )	$1,0^\circ$ - $40,0^\circ$
Размер шага (градусы 2 $\theta$ )	$0,017^\circ$
Скорость сканирования (градусы за минуту)	1,2
Время сбора (с)	1937
Время одного оборота (с)	1,0

[00492] Дифрактограмму формы С соединения 1 получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu-излучения, полученного с использованием длиннофокусного источника Optix. Многослойное зеркало с эллиптической градуировкой использовалось для фокусировки рентгеновских лучей Cu  $\text{K}\alpha$  через образец на детектор. Перед анализом анализировали образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец образца зажимали между двумя пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовались поглотитель пучка, короткий удлинитель для защиты от рассеяния и кромка ножа для защиты от рассеяния. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограмму собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, с использованием программного обеспечения Data Collector. Используемые параметры прибора перечислены в таблице 2.

**Таблица 2. Параметры прибора для порошкового рентгеноструктурного анализа формы С соединения 1**

	Параметры режима передачи
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $\text{K}\alpha$ , $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,54059
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксировано $1/2^\circ$
Диапазон сканирования (градусы 2 $\theta$ )	$1,0^\circ$ - $40,0^\circ$
Размер шага (градусы 2 $\theta$ )	$0,017^\circ$
Скорость сканирования (градусы/мин.)	3,2
Время сбора (с)	720
Время одного оборота (с)	1,0

[00493] Форма А: согласно порошковому рентгеноструктурному анализу форма А была кристаллической, как показано на фиг. 1А. Форма С: согласно порошковому рентгеноструктурному анализу форма С была кристаллической, как показано на фиг. 2А.

**Пример 5. Получение монокристаллов формы А и формы С соединения 1.**

[00494] Форма А: монокристаллы, пригодные для определения структуры, получали медленным охлаждением в изопропиловом спирте от 50°C до 5°C.

[00495] Форма С: монокристаллы, пригодные для определения структуры, были получены путем медленного охлаждения со скоростью 0,01°C/мин. в соразтворителях изопропилацетат/ацетон (6:1, об./об.) с затравками формы С от 25°C до 5°C.

**Пример 6. Данные рентгеновской дифракции монокристалла для формы А и формы С.**

[00496] Данные интенсивности рентгеновского излучения призматических кристаллов формы А (таблица 3) и формы С (таблица 4) соединения 1 были получены при 290(2) К с использованием дифрактометра Bruker D8 Venture (излучение Мо К $\alpha$ ,  $\lambda=0,71073$  Å). Кристаллические структуры форм А и С соединения 1 расшифровывали на основании полученных данных.

**Таблица 3. Рентгенографические данные и уточнение структуры монокристалла формы А соединения 1**

Эмпирическая формула	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Молекулярный вес по формуле соединения	409,56
Температура	100(2) К
Длина волны	0,71073 Å
Система кристалла, пространственная группа	Клиноромбический P21
Размеры элементарной ячейки	a=9,379(3) Å, b=9,922(3) Å, c=12,092(4) Å, $\alpha=90^{\circ}$ , $\beta=101,606(9)^{\circ}$ , $\gamma=90^{\circ}$
Объем	1102,2(6) Å <sup>3</sup>
Z, расчетная плотность	2, 1,234 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,079 мм <sup>-1</sup>
F(000)	444
Размер кристалла	0,30×0,20×0,10 мм <sup>3</sup>
Тета-диапазон для сбора данных	2,22-27,56 <sup>0</sup>
Предельные индексы	-12 <- h <- 12, -12 <- k <- 12, -15 <- l <- 15
Отражения собранные/уникальные	23466/5060 [R(int)=0,0670]
Завершенность	99,9%

Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Данные/ограниченные/чисто уточняемых параметров	5060/1/274
Критерий адекватности на $F^2$	1,071
Окончательные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1=0,0425$ , $wR_2=0,0989$
Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,309 и -0,368 $e \cdot \text{Å}^{-3}$
Абсолютный структурный параметр	1,5(11)

**Таблица 4. Данные о кристаллах и уточнение структуры монокристалла формы С соединения 1**

Эмпирическая формула	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Молекулярный вес по формуле соединения	409,56
Температура	290(2) К
Длина волны	0,71073 Å
Система кристалла, пространственная группа	Ромбический P212121
Размеры элементарной ячейки	$a=9,6642(8)$ Å, $b=9,8676(8)$ Å, $c=23,9408(19)$ Å, $\alpha=90^\circ$ , $\beta=90^\circ$ , $\gamma=90^\circ$
Объем	2283,1(3) Å <sup>3</sup>
Z, расчетная плотность	4, 1,192 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,076 мм <sup>-1</sup>
F(000)	888
Размер кристалла	0,28×0,05×0,03 мм <sup>3</sup>
Тета-диапазон для сбора данных	2,71-27,61°
Предельные индексы	$-12 \leq h \leq 12$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-31 \leq l \leq 31$
Отражения собранные/уникальные	33905/5265 [ $R(\text{int})=0,0823$ ]
Завершенность	99,3%
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на $F^2$
Данные/ограничения/параметры	5265/7/272
Критерий адекватности на $F^2$	1,042
Окончательные R индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1=0,0647$ , $wR_2=0,1128$

Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,248 и -0,335 e·Å <sup>-3</sup>
Абсолютный структурный параметр	0,0(19)

**Пример 7. Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия формы А и формы С соединения 1**

[00497] Данные термогравиметрического анализа (ТГА) собирали с использованием ТГА TA Q500/Q5000 от TA Instruments. Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) собирали с использованием ДСК TA Q200/Q2000 от TA Instruments. Используемые параметры прибора указаны в **таблице 5**.

**Таблица 5. Параметры для ТГА и ДСК-тестирования**

Параметры	ТГА	ДСК
Способ	Скорость изменения температуры	Скорость изменения температуры
Кювета для образцов	Платиновая, открыта	Алюминиевая, рифленая
Температура	от RT до 350°C	от RT до 300°C
Скорость нагрева	10°C/мин.	10°C/мин.
Газ для продувки	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

[00498] Для формы А: данные ТГА и ДСК представлены на фиг. 1С. ТГА-анализ формы А соединения 1 показал незначительную потерю веса до 200°C. За началом эндотермичности, наблюдаемой на кривой ДСК примерно при 162°C, представляющей собой превращение формы А в форму К, последовало начало эндотермичности плавления формы К при температуре примерно 210°C.

[00499] Для формы С: ТГА и ДСК представлены на фиг. 2С. ТГА-анализ формы С соединения 1 показал незначительную потерю веса, происходящую при ниже 100°C. За началом эндотермичности примерно при 170°C, представляющей собой превращение формы С в форму К, последовало начало эндотермичности плавления формы К при температуре примерно 212°C.

**Пример 8. Получение микронизированной кристаллической формы А соединения 1.**

[00500] Немикронизированная форма А соединения 1 создает значительное противодавление и засоряет стандартную струйную мельницу (см. фиг. 3). Используя 2-дюймовую струйную мельницу Sturtevant модели SDM2 Micronizer (мельница тончайшего помола для блинов), форму А соединения 1 подавали в мельницу с использованием вибрационного питателя при приблизительно 250 г/ч при давлении Вентури 80 фунтов на квадратный дюйм и давлении мельницы 80 фунтов на квадратный дюйм. В соответствии с конструкцией мельницы более мелкие частицы движутся к центру мельницы, выходят на выходе продукта и собираются в фильтровальном мешке. Выход составлял 13%. Используя 2-дюймовую криогенную струйную мельницу Pilotmill-2 модели Food Pharma Systems (FPS), при -50°C немикронизированную форму А соединения 1 подавали в

мельницу с использованием вибрационного питателя со скоростью приблизительно 200 г/ч при давлении Вентури 50-80 фунтов на квадратный дюйм и давлении мельницы 70-140 фунтов на квадратный дюйм. В соответствии с конструкцией мельницы более мелкие частицы движутся к центру мельницы, выходят на выходе продукта и собираются в фильтровальном мешке. Содержимое фильтровального мешка оценивали по гранулометрическому составу и пропускали через мельницу по мере необходимости до достижения желаемого гранулометрического состава. Выход был улучшен до 84%.

#### **Пример 9. Получение микронизированной кристаллической формы С соединения 1**

[00501] Неожиданно немикронизированная форма С соединения 1 оказалась более пригодной для размолла на струйной мельнице для уменьшения размера ее частиц. Используя 4-дюймовую струйную мельницу Sturtevant модели SDM4 Micronizer (мельница тончайшего помола для блинов), форму С соединения 1 подавали в мельницу с использованием вибрационного питателя со скоростью 4-6 кг/ч при давлении Вентури 80-120 фунтов на квадратный дюйм и давлении мельницы 80-100 фунтов на квадратный дюйм. В соответствии с конструкцией мельницы более мелкие частицы движутся к центру мельницы, выходят на выходе продукта и собираются в фильтровальном мешке. Типичный выход составлял >95%. Используя 2-дюймовую петлевую мельницу Fluid Energy модели 00 Jet-O-Mizer, форму С соединения 1 подавали в мельницу с использованием вибрационного питателя со скоростью 240-300 г/ч при давлении Вентури 60-120 фунтов на квадратный дюйм и давлении мельницы 20 фунтов на квадратный дюйм. Типичный выход для этой мельницы составлял 72%.

[00502] На фиг. 12А, фиг. 12В, фиг. 12С и фиг. 12D показаны данные ДСК, собранные в соответствии с параметрами, описанными в примере 7, включая таблицу 5, для четырех репрезентативных увеличенных партий микронизированной формы С соединения 1, называемой в данном документе соединением 1а, соединением 1b, соединением 1с и соединением 1d. На фиг. 12А показана термограмма ДСК для соединения 1а. На фиг. 12В показана термограмма ДСК для соединения 1b. На фиг. 12С показана термограмма ДСК для соединения 1с. На фиг. 12D показана термограмма ДСК для соединения 1d. Температура начала разложения и теплосодержание соединения 1а-соединения 1d представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Температура начала разложения ДСК и теплосодержание для соединений 1а, 1b, 1с и 1d.**

Соединение	Первая эндотермичность		Вторая эндотермичность	
	Температура начала разложения (°C)	Теплосодержание (Дж/г)	Температура начала разложения (°C)	Теплосодержание (Дж/г)
Соединение 1а	170,6	14,3	212,7	101,4

<b>Соединение 1b</b>	168,7	13,2	212,8	93,3
<b>Соединение 1c</b>	170,6	13,4	212,6	94,2
<b>Соединение 1d</b>	169,8	13,7	203,6	90,7

**Пример 10. Определение распределения частиц по размеру для соединения 1**

[00503] Распределение частиц по размеру соединения 1 измеряли методом лазерной дифракции. Образец соединения 1 либо диспергировали в воде, либо увлажняли и диспергировали в 0,2% вес./об. Tween 80 в воде до конечной концентрации, находящейся в диапазоне приблизительно от 2,5 до 60 мг/мл. Используя Malvern Mastersizer 2000 с блоком диспергирования образцов Hydro 2000S, затемнение регулировали в пределах от 10 до 30%. Скорость перемешивания регулировали до 2250-2500 об./мин., задержку перед измерением примерно до 30 с, время измерения образца примерно до 10-15 с, время фонового измерения до примерно 10-15 с, а форму частиц предполагали неправильной. Образцы имели концентрацию от 0,0032 до 0,0044% по объему и имели удельную поверхность от 1,65 до 2,10 м<sup>2</sup>/г, средневзвешенную поверхность от 2,87 до 3,64 мкм и средневзвешенный объем от 3,62 до 4,67 мкм. Измерения проводились с использованием модели рассеяния Ми (показатель преломления материала=1,520, показатель преломления диспергатора=1,330, поглощение=0,001 или 0,1) с нормальной чувствительностью.

[00504] Иллюстративные данные о распределении частиц по размеру для партий немикронизированной и микронизированной формы С соединения 1 показаны в таблице 7. Кроме того, иллюстративное распределение частиц по размеру для микронизированной формы А соединения 1 также включено в таблицу 7. На фиг. 4А, фиг. 4В и фиг. 4С также показаны профили распределения частиц по размеру для трех иллюстративных партий микронизированной формы С соединения 1. На фиг. 13А и фиг. 13В показаны профили распределения частиц по размеру для микронизированной и немикронизированной формы С соединения 1а. На фиг. 14А и фиг. 14В показаны профили распределения частиц по размеру для микронизированной и немикронизированной формы С соединения 1b. На фиг. 15А и фиг. 15В показаны профили распределения частиц по размеру для микронизированной и немикронизированной формы С соединения 1c. На фиг. 16А и фиг. 16В показаны профили распределения частиц по размеру для микронизированной и немикронизированной формы С соединения 1d. Иллюстративное распределение частиц по размеру для микронизированной формы А соединения 1 показано на фиг. 5.

**Таблица 7. Распределение частиц по размеру немикронизированной и микронизированной формы С соединения 1**

Размер частиц	D <sub>10</sub> мкм	D <sub>50</sub> мкм	D <sub>90</sub> мкм
<b>Немикронизированная форма С соединения 1</b>	6,5	31,6	70,5
<b>Немикронизированная форма С соединения 1</b>	1,8	6,2	17,4
<b>Немикронизированная форма С соединения 1</b>	4,3	11,8	26,3
<b>Микронизированная форма С соединения 1</b>	1,0	3,7	8,9



Микронизированная форма С соединения 1	1,9	3,5	6,6
Микронизированная форма С соединения 1	1,7	3,2	6,1
Микронизированная форма С соединения 1	2,1	4,1	8,0
Микронизированная форма А соединения 1	1,5	4,2	11,1
Немикронизированная форма С соединения 1а	3,1	11,8	27,1
Немикронизированная форма С соединения 1b	3,2	14,7	33,6
Немикронизированная форма С соединения 1с	3,6	16,0	35,5
Немикронизированная форма С соединения 1d	5,6	16,2	37,7
Микронизированная форма С соединения 1а	0,9	2,4	6,1
Микронизированная форма С соединения 1b	0,8	2,1	5,2
Микронизированная форма С соединения 1с	1,1	2,7	5,4
Микронизированная форма С соединения 1d	1,0	2,4	4,6

**Пример 11. Фармакокинетический (ФК) профиль формы С соединения 1 (микронизированного и немикронизированного) у крыс**

[00505] Две группы, каждая из трех самцов крыс Спрег-Доули, получали перорально через желудочный зонд дозу соединения 1 (немикронизированная форма С или микронизированная форма С), суспендированного в 2% водном PVP-VA, в концентрации и объеме, предназначенных для достижения уровня целевой дозы 15 мг/кг.

[00506] Серийные образцы крови собирали у каждого животного через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови, собранные в пробирки, содержащие К2ЭДТА, обрабатывали для получения плазмы крови. Образцы плазмы анализировали в отношении соединения 1 с помощью ЖХ-МС/МС. Оценки некомпартментных фармакокинетических параметров рассчитывали по данным зависимости концентрации в плазме крови от времени для каждого животного. Во время дозирования и при каждом взятии образцов животных обследовали на наличие любых клинически значимых аномалий. ФК-профили для двух гранулометрических составов показаны на фиг. 6, и параметры обобщены в таблице 8. В таблице 8 показатели AUC last и inf относятся к этой AUC до последнего момента времени выборки и экстраполированы на бесконечное время соответственно.

**Таблица 8. Фармакокинетические данные у крыс для немикронизированной и микронизированной формы С соединения 1**

Образец	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	AUClast (ч*нг/мл)	AUCinf (ч*нг/мл)
Немикронизированный	6,67	83,6	979	854
Микронизированный	6,00	308	3647	---

**Пример 12. Совместимость вспомогательных веществ**

[00507] Было показано, что восемнадцать вспомогательных веществ (включая наполнители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, связующие вещества, разрыхлители, поверхностно-активные вещества и материал пленочного покрытия) совместимы с соединением 1. Сухие двухкомпонентные смеси соединения 1 и вспомогательного вещества хранились при 40°C/75% относительной влажности в течение четырех недель. Образец, содержащий только соединение 1, готовили в качестве контроля для каждого из них и хранили в тех же условиях. Анализ ВЭЖХ проводили, сравнивая образцы с иллюстративным холостым вспомогательным веществом. Результаты восстановления и чистоты приведены в таблице 9.

**Таблица 9. Концентрация/чистота образцов совместимости наполнителя: 40°C/75% относительной влажности (T=4 недели)**

Образец	% восстановления	% чистоты	% площади отдельных примесей по RRT ( $\geq 0,05$ )			
			RRT 0,76	RRT 1,05	RRT 1,66	RRT 2,06
Наполнители						
МСС (Avicel PH101)	104,1	99,82	Н/О	0,16	Н/О	Н/О
Моногидрат лактозы (FastFlo 316)	101,5	99,71	Н/О	0,17	0,12	Н/О
Маннит (Parteck M100)	105,2	99,75	0,07	0,15	Н/О	НД
Крахмал (крахмал 1500)	103,9	99,76	Н/О	0,15	0,10	Н/О
SMCC (ProSolv HD90)	102,6	99,73	Н/О	0,16	0,11	Н/О
Смазывающие вещества						
Стеарат магния (Nu-Qual)	102,0	99,55	0,29	0,17	Н/О	НД
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	104,5	99,84	Н/О	0,16	Н/О	НД
Вещества, способствующие скольжению						
Диоксид кремния (Aerosil 200)	103,1	52,24	Н/О	0,09	Н/О	47,67
Тальк	106,6	99,73	Н/О	0,16	0,11	Н/О
Связующие вещества						
PVP (Kollidon K30)	101,1	99,85	Н/О	0,15	Н/О	НД
HPMC E5	102,0	99,85	Н/О	0,15	Н/О	НД
HPC (Klucel)	100,1	99,84	Н/О	0,16	Н/О	НД
Коповидон (Kollidon	104,3	99,84	Н/О	0,16	Н/О	НД

VA64)						
Разрыхлители						
Натрийгликолят крахмала (Explotab)	103,0	99,75	Н/О	0,16	0,09	Н/О
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	100,6	99,84	Н/О	0,16	Н/О	НД
Кросповидон (Kollidon CL)	103,0	99,78	Н/О	0,15	0,07	Н/О
Поверхностно-активные вещества						
Лаурилсульфат натрия	103,7	99,87	Н/О	0,13	Н/О	НД
Покрытие						
Опадру II белый (PVA)	103,2	99,74	Н/О	0,17	0,09	Н/О

### Пример 13. Процесс производства прямой смеси

[00508] Прямые смеси готовили путем загрузки всех материалов в V-образный смеситель подходящего размера в следующем приблизительном порядке: 1) вязкий наполнитель, 2) хрупкий наполнитель, 3) микронизированное соединение 1, 4) оставшийся вязкий или хрупкий наполнитель для сухой промывки соединения 1 в контейнере и 5) разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество. После смешивания в смесителе смесь выгружали прямо через сито. Затем смесь загружали в смеситель во второй раз и дополнительно перемешивали. Образцы на однородность смеси и физические характеристики отбирали до любых действий по заполнению капсул. Если использовалось поверхностно-активное вещество, его добавляли перед добавлением разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, и/или смазывающего вещества и промывали всухую либо вязким, либо хрупким наполнителем. Общая блок-схема процесса изготовления прямой смеси показана на фиг. 7.

### Пример 14. Описание процесса наполнения капсул вручную

[00509] Ручное наполнение капсул включает ручное заполнение порошком или смесью отдельных капсул (от размера 5 до размера 000) путем насыпания предварительно взвешенного порошка/смеси непосредственно в корпус капсулы и закрывания ее вручную. С помощью этого метода за один раз можно заполнить только одну капсулу.

### Пример 15. Описание полуавтоматического процесса наполнения капсул

[00510] Полуавтоматический процесс наполнения капсул включает ручное наполнение порошком заданного количества капсул (обычно 100-300) одновременно с использованием системы лотков для наполнения капсул, такой как устройство ProFill, которое может вместить заданное количество корпусов капсул. Предварительно заданное количество порошка вручную переносится по всему шаблону, чтобы обеспечить заливку и/или утрамбовку порошка во все капсулы для обеспечения равномерного распределения веса в каждой капсуле. Закрытие капсул происходит путем использования другого

шаблона, содержащего такое же количество соответствующих крышек капсул, и размещения их поверх корпусов капсул. Капсулы от размера 5 до размера 000 могут быть заполнены с использованием полуавтоматического процесса с использованием шаблонов сменных частей соответствующего размера для устройства.

[00511] Капсулы с дозировкой от 5 до 60 мг могут быть полуавтоматически заполнены в капсулы с помощью устройства ProFill со сменными частями, позволяющими наполнять 100 капсул за раз. Чтобы учесть любые потери, на ProFill можно распределить избыток около 1-2% порошковой смеси. После изготовления капсулы можно очистить от пыли и отсортировать по весу.

#### **Пример 16. Использование различных наполнителей в таблетках соединения 1**

[00512] Смеси с различными наполнителями были созданы и спрессованы в таблетки с дозировкой 50 мг. Четыре наполнителя подвергали скринингу в двухкомпонентных смесях с соединением 1 с использованием переменных нагрузок лекарственного средства (5-10%) для получения таблетки достаточной твердости. Таблетки прессовали на таблеточном прессе с одной станцией с использованием круглого инструмента размером  $\frac{5}{16}$  дюйма, чтобы получить общую массу таблетки 200 мг. Были испытаны силы сжатия 1000, 1500 и 2000 фунтов на квадратный дюйм. Результаты исследования таблетирования обобщены в таблице 10.

**Таблица 10. Состав и твердость таблеток по сравнению с содержанием наполнителя и лекарственного средства для таблеток соединения 1**

<b>Наполнитель</b>	<b>Усилие прессования (фунтов/кв. дюйм)</b>	<b>Лекарственная нагрузка (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>	<b>Толщина (мм)</b>	<b>Твердость (кгс)</b>
<b>Крахмал 1500</b>	1000	10	203,5	4,34	1,5
		5	205,3	4,44	0,9
	1500	10	202,2	4,23	1,9
		5	206,1	4,23	2,4
	2000	10	204,5	4,18	2,8
		5	202,3	4,14	2,5
<b>Лактоза Fast Flo 316</b>	1000	10	203,0	4,11	2,2
		5	199,7	4,01	3,4
	1500	10	201,0	3,92	3,1
		5	201,4	3,86	6,8
	2000	10	204,7	3,91	3,7
		5	204,7	3,82	6,1
<b>Avicel PH101</b>	1000	10	201,6	4,07	16,5
	1500	10	200,8	3,90	21,4

	2000	10	200,9	3,87	23,9
<b>Маннит Parateck M100</b>	1000	10	198,0	4,35	8,0
	1500	10	200,0	4,26	10,5
	2000	10	200,7	4,20	10,0

**Пример 17. Использование различных разрыхлителей в заполняемых вручную капсулах микронизированной формы С соединения 1**

[00513] Четыре композиции прямой смеси были приготовлены из микронизированной формы С соединения 1 в соответствии с процедурой, описанной в примере 13. Капсулы размера 1 заполняли вручную, чтобы получить дозу 50 мг. Два наполнителя, МСС (Avicel PH-101) и маннит (Parateck M100), исследовали в комбинации с двумя разрыхлителями. Композиции, условия растворения и результаты растворения для этих смесей обобщены в таблице 11. Профили растворения полученных капсул были быстрыми при указанных условиях растворения (>90% высвобождение) через 30 минут.

**Таблица 11. Данные о составе и растворении для четырех композиция прямой смеси капсул по 50 мг, заполненных вручную, сравнивающих разрыхлители**

Компонент	Композиция 1	Композиция 2	Композиция 3	Композиция 4
Микронизированная форма С соединения 1	33,33%	33,33%	18,18%	18,18%
Avicel PH101	56,67%	56,67%	---	---
Ac-Di-Sol	10,00%	---	10,00%	---
Explotab	---	10,00%	---	10,00%
Маннит Parateck M100	---	---	71,82%	71,82%
<b>Условия метода растворения</b>				
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>			
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)			
Среда	1% SLS в H <sub>2</sub> O			
Объем среды	900 мл			
Размер контейнера	1000 мл			
Температура	37,0 ± 0,5°C			
Скорость	50 ± 2 об./мин.			
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 минут			
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр			
<b>Результаты растворения</b>				
<b>Композиция состава</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>			

		10	20	30	45	60
Композиция 1	Среднее	76	89	92	95	96
Композиция 2	Среднее	82	90	94	96	97
Композиция 3	Среднее	77	90	92	94	95
Композиция 4	Среднее	80	93	94	95	96

**Пример 18. Использование различных смазывающих веществ и наполнителей в заполняемых вручную капсулах микронизированной формы С соединения 1**

[00514] Четыре композиции прямой смеси были приготовлены из микронизированной формы С соединения 1 в соответствии с процедурой, описанной в примере 13. Капсулы размера 1 заполняли вручную, чтобы получить дозу 50 мг. Два смазывающих вещества, стеарат магния и PRUV (стеарилфумарат натрия), были исследованы в сочетании с двумя наполнителями, MCC и маннитом, и разрыхлителем (Ac-Di-Sol). Композиции, условия растворения и результаты растворения обобщены в таблице 12. Профили растворения полученных капсул были быстрыми при указанных условиях растворения (>90% высвобождение) через 30 минут.

**Таблица 12. Данные о составе и растворении для четырех композиция прямой смеси капсул по 50 мг, заполненных вручную, сравнивающих смазывающие вещества и наполнители**

Компонент	Композиция 5	Композиция 6	Композиция 7	Композиция 8
Соединение 1	18,18%	18,18%	33,33%	33,33%
Avicel PH101	---	---	56,17%	56,17%
Ac-Di-Sol	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Стеарат магния	0,50%	---	0,50%	---
Маннит Parateck M100	71,32%	71,32%	---	---
PRUV	---	0,50%	---	0,50%
<b>Условия метода растворения</b>				
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>			
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)			
Среда	1% SLS в H <sub>2</sub> O			
Объем среды	900 мл			
Размер контейнера	1000 мл			
Температура	37,0 ± 0,5°C			
Скорость	50 ± 2 об./мин.			
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 минут			
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр			
<b>Результаты растворения</b>				

Состав	Моменты времени (минуты)					
		10	20	30	45	60
Композиция 5	Среднее	83	93	95	97	98
Композиция 6	Среднее	88	96	98	99	100
Композиция 7	Среднее	86	95	97	98	98
Композиция 8	Среднее	82	92	94	96	97

**Пример 19. Применение силикатированной микрокристаллической целлюлозы и эффект разрыхлителя и/или поверхностно-активного вещества в заполненных вручную 50 мг капсулах микронизированной формы С соединения 1**

[00515] Три композиции прямой смеси были приготовлены из микронизированной формы С соединения 1 в соответствии с процедурой, описанной в примере 13. Капсулы размера 1 заполняли вручную, чтобы получить дозу 50 мг. Наполнитель без вещества, способствующего скольжению (Avicel PH101), был заменен на SMCC (Prosolv HD90), который имеет физические характеристики, аналогичные Avicel PH101, и включает вещество, способствующее скольжению, для улучшения текучести. Каждая из трех смесей содержала 20% лекарственной нагрузки с соотношением SMCC и маннита 50:50, а также PRUV. Композиция 9 содержала 5% разрыхлителя без добавления поверхностно-активного вещества. Композиция 10 не содержала вспомогательных веществ. Композиция 11 содержала оба вспомогательных вещества. Композиции, условия растворения и результаты растворения обобщены в таблице 13. Профили растворения этих полученных капсул были быстрыми при указанных условиях растворения (высвобождение >75%) через 30 минут.

**Таблица 13. Данные о композиции и растворении для трех составов капсул по 50 мг, заполненных вручную путем прямого смешивания, с оценкой включения разрыхлителя или поверхностно-активного вещества**

Компонент	Композиция 9	Композиция 10	Композиция 11
Соединение 1	20,00%	20,00%	20,00%
Prosolv HD90	37,25%	39,75%	36,75%
Маннит (Parateck M100)	37,25%	39,75%	36,75%
Ac-Di-Sol	5,00%	---	5,00%
PRUV	0,50%	0,50%	0,50%
LCH	---	---	1,00%
<b>Условия метода растворения</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>		
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)		
Среда	1% SLS в H <sub>2</sub> O		

Объем среды	900 мл					
Размер контейнера	1000 мл					
Температура	37,0 ± 0,5°C					
Скорость	50 ± 2 об./мин.					
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 минут					
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр					
<b>Результаты растворения</b>						
<b>Состав</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>					
		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>
Композиция 9	Среднее	70	77	80	83	85
Композиция 10	Среднее	72	86	89	91	93
Композиция 11	Среднее	82	90	93	94	84

**Пример 20. Эффект и использование разрыхлителя и/или поверхностно-активного вещества в заполненных вручную 5 мг капсулах микронизированной формы С соединения 1**

[00516] Три прямых смеси были приготовлены в соответствии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием микронизированной формы С соединения 1. Составы этих смесей обобщены в таблице 14. Этими смесями вручную заполняли капсулы размера 1 (250 мг), в результате чего дозировка соединения 1 составляла 5 мг. Профили растворения полученных в результате капсул были быстрыми в указанных условиях растворения (>90% высвобождение) через 30 минут.

**Таблица 14. Состав для трех композиций 5 мг капсул с прямой смесью, заполняемых вручную**

<b>Ингредиент</b>	<b>Композиция 12</b>	<b>Композиция 13</b>	<b>Композиция 14</b>
--	% мас/мас	% мас/мас	% мас/мас
Соединение 1	2,00	2,00	2,00
SMCC (Prosolv HD90)	46,25	48,75	45,75
Маннит (Parteck M100)	46,25	48,75	45,75
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	5,00	0,00	5,00
Лаурилсульфат натрия	0,00	0,00	1,00
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	0,50	0,50	0,50
<b>Условия метода растворения</b>			
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>		



Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)					
Среда	1% SLS в H <sub>2</sub> O					
Объем среды	500 мл					
Размер контейнера	1000 мл					
Температура	37,0 ± 0,5°C					
Скорость	50 ± 2 об./мин.					
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 минут					
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр					
<b>Результаты растворения</b>						
<b>Состав</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>					
		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>
Композиция 12	Среднее	82	90	93	95	96
Композиция 13	Среднее	84	91	94	97	98
Композиция 14	Среднее	85	92	95	97	98

**Пример 21. Фармакокинетический профиль капсул с прямой смесью 5 мг, заполняемых вручную, у собак**

[00517] Фармакокинетическое исследование на собаках проводили с тремя капсулами дозировкой 5 мг, описанными в примере 20. Сытым животным, четырем группам, по три животных в каждой, вводили целевую дозу 5 мг/собака. При каждом сеансе дозирования у каждого животного собирали серийные образцы крови перед введением дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови, собранные в пробирки, содержащие дикалий ЭДТА, обрабатывали для получения плазмы крови. Образцы плазмы анализировали в отношении соединения 1 с помощью ЖХ-МС/МС. Некомпаратментальные фармакокинетические параметры рассчитывали по данным зависимости концентрации в плазме крови от времени для каждого животного. Во время дозирования и при каждом взятии образцов животных наблюдали на наличие любых клинически значимых признаков. Профили ФК для трех композиций показаны на фиг. 8, а параметры приведены в таблице 15.

**Таблица 15. Фармакокинетические данные для составов капсул с прямой смесью 5 мг, заполняемых вручную у собак**

<b>Композиция</b>	<b>T<sub>max</sub> (ч.)</b>	<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b>	<b>AUC<sub>last</sub> (ч*нг/мл)</b>	<b>AUC<sub>inf</sub> (ч*нг/мл)</b>
12	3,33	202	2067	1659
13	2,67	162	1680	1702
14	2,67	206	1940	---

**Пример 22. Данные о составе и растворении для 5, 10, 20, 25 и 30 мг капсул с**

**полуавтоматическим наполнением**

[00518] Пять прямых смесей были приготовлены в соответствии с процедурой, описанной в примере 13, и полуавтоматически инкапсулированы, как в примере 15, с использованием микронизированной формы С соединения 1. Составы этих смесей обобщены в таблице 16. Этими смесями полуавтоматически заполняли капсулы размера 1, получая дозы 5, 10, 20, 25 и 30 мг соединения 1. Общая масса наполнения этих дозировок составляла 250 мг. Профили растворения полученных капсул были быстрыми при указанных условиях растворения (>90% высвобождение) через 30 минут. Данные о гранулометрическом составе для партий микронизированной формы С соединения 1, используемых в производстве, обобщены в таблице 16.

**Таблица 16. Данные о составе и растворении для капсул с прямой смесью соединения 1, заполненных вручную, для дозировок от 5 до 30 мг**

--	Композиция <b>15</b>	Композиция <b>16</b>	Композиция <b>17</b>	Композиция <b>18</b>	Композиция <b>19</b>
<b>Содержание дозы (мг)</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>
Микронизированное соединение 1, мг	5,0	10,0	20,0	25	30,0
Prosolv SMCC HD90, мг	115,6	113,1	108,1	105,6	103,1
Parteck M100 (маннит), мг	115,6	113,1	108,1	105,6	103,1
Кроскармеллоза натрия, мг	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Стеарилфумарат натрия, мг	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
<b>Всего, мг</b>	<b>250</b>	<b>250</b>	<b>250</b>	<b>250</b>	<b>250</b>
<b>Партия микронизированной формы С соединения 1</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>A</b>
<b>D10 (мкм)</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>1,9</b>	<b>2,1</b>	<b>1,7</b>
<b>D50 (мкм)</b>	<b>3,3</b>	<b>3,3</b>	<b>3,5</b>	<b>4,0</b>	<b>3,3</b>
<b>D90 (мкм)</b>	<b>6,8</b>	<b>6,8</b>	<b>6,6</b>	<b>7,7</b>	<b>6,8</b>
<b>Условия метода растворения</b>					
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>				
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)				
Среда	1% SLS в H <sub>2</sub> O				
Объем среды	500 мл для 5 мг 900 мл для 10-30 мг				

Размер контейнера	1000 мл						
Температура	37,0 ± 0,5°C						
Скорость	50 ± 2 об./мин. (200 ± 8 об./мин. от 60 до 75 мин.)						
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут						
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр						
<b>Состав</b>	Моменты времени						
		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>
Композиция 18 (5 мг)	Среднее	86	91	91	92	93	96
Композиция 19 (10 мг)	Среднее	90	94	96	96	97	9
Композиция 20 (20 мг)	Среднее	87	91	92	93	94	96
Композиция 21 (25 мг)	Среднее	89	93	94	94	95	96
Композиция 22 (30 мг)	Среднее	89	94	95	96	96	98

**Пример 23. Фармакокинетический профиль полуавтоматических наполненных капсул микронизированной формы С соединения 1 у здоровых людей**

[00519] Двенадцать (12) субъектов завершили все четыре периода исследования; субъекты, которые заменили выбывших субъектов, были распределены в ту же последовательность рандомизации, что и выбывшие. Это исследование состояло из четырех периодов: период 1: субъекты (N=20) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения однократной дозы 30 мг микронизированной формы С соединения 1 или однократной дозы 30 мг перорального раствора соединения 1 (соединение 1, растворенное в водном растворе гидроксипропил-β-циклодекстрина) в 1-й день. Исследуемый препарат вводили натощак. Период 2: после периода вымывания (который закончился на 7-й день) те же субъекты (N=20), что и в период 1, были переведены на лекарственную форму, которую они не получали в период 1. На 8-й день вводили исследуемый препарат натощак. Период 3: влияние пищи (высокое содержание жира): все субъекты получали однократную дозу 30 мг капсул формы С соединения 1 на 15-й день. Исследуемый препарат вводили после приема пищи с высоким содержанием жиров. Период 4: влияние пищи (стандарт): все субъекты получали однократную дозу 30 мг капсул формы С соединения 1 на 22-й день. Исследуемый препарат вводили после стандартного приема пищи. Дозировка капсулы 30 мг, использованная в этом исследовании, состояла из одной капсулы 5 мг (композиция 15) и одной капсулы 25 мг (композиция 18) композиций, описанных в таблице 17. Биодоступность капсул обобщена в таблице 17. Биодоступность снижается в состоянии натощак по сравнению с группами исследования в состоянии после приема пищи. Наблюдается примерно 1,5-кратное улучшение AUC и 3-кратное улучшение C<sub>max</sub> при приеме со стандартной пищей и пищей с высоким содержанием жиров.

**Таблица 1. Относительная биодоступность соединения 1 в виде полуавтоматической заполненной капсулы**

Сравнение	Соотношение $Stax$	Соотношение AUC
Еда с высоким содержанием жира по сравнению с состоянием натощак	2,879 (2,56, 3,28)	1,575 (1,45, 1,69)
Стандартная пища по сравнению с состоянием натощак	2,894 (2,64, 3,25)	1,581 (1,43, 1,72)
<b>Данные для полуавтоматически заполненной дозы натощак</b>		
Капсула натощак	<b><math>Stax</math> (нг/мл)</b>	<b>AUC (ч*нг/мл)</b>
	21,81 (18,81, 25,34)	528,62 (474,24, 594,73)

**Пример 24. Данные о физических характеристиках смесей по 5 и 30 мг**

[00520] Две более крупные смеси по 250 г каждая из композиции 5 мг (композиция 15) и композиции 30 мг (композиция 19) были приготовлены в соответствии с процедурой, описанной в примере 13, с использованием микронизированной формы С соединения 1. Физические свойства этих двух смесей приведены в таблице 18.

**Таблица 18. Данные о физических характеристиках для двух прямых смесей соединения 1**

--	5 мг	30 мг
<b>Объемная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,573	0,486
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,717	0,737
<b>Индекс Карра (%)</b>	20	34
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>		
710/25	0,1	0,9
600/30	0,5	0,5
425/40	0,4	0,8
250/60	4,6	6,5
150/100	22,9	24,0
63/230	46,0	31,8
<63µm	25,1	34,8
<b>Показатель скорости потока (FRI) (кг/с)</b>		
Среднее	1,277	0,120
<b>Угол трения о стенку (WFA) от прибора для определения силы сдвига</b>	20,97	23,12
<b>Однородность смеси (% анализа)</b>		
<b>Образец</b>	<b>Смесь 5 мг</b>	<b>Смесь 30 мг</b>
Среднее	97,1	98,4

<b>CO</b>	0,8	0,3
<b>RSD</b>	0,8	0,3

**Пример 25.** Данные об однородности содержимого для автоматических капсул по 5 мг и 30 мг, изготовленных из смесей, описанных в примере 24.

[00521] Две смеси по 250 г (5 мг и 30 мг), описанные в примере 24, инкапсулировали в капсулы размера 1 с целевым выходом 1200 капсул на автоматическом инкапсуляторе с дозирующим диском и однородность содержания (n=10) определялась для обоих циклов наполнения. Данные обобщены в таблице 19.

**Таблица 19.** Однородность содержимого (CU) автоматически заполненных капсул со смесями композиции 15 и композиции 19

--	Композиция 18-5 мг			Композиция 19-30 мг		
--	Масса капсулы (мг)	% LC	Коррекция веса % LC	Масса капсулы (мг)	% LC	Коррекция веса % LC
<b>Среднее</b>	329,0	97,1	95,9	329,4	99,1	97,7
<b>RSD</b>	1,0	1,3	0,7	2,3	2,6	1,0
<b>CO</b>	3,2	1,2	0,7	7,7	2,6	1,0
<b>Мин</b>	322,8	95,0	95,1	311,9	94,7	96,5
<b>Макс</b>	332,8	99,0	97,2	337,0	102,6	99,9
<b>AV</b>	Н/Д	4,4	4,3	Н/Д	6,2	2,4

**Пример 26.** Состав и физические свойства альтернативных прямых смесей с улучшенной текучестью

[00522] Пять прямых смесей с улучшенными свойствами текучести были изготовлены в масштабе 300-500 г в соответствии с процедурой, описанной в примере 13, с микронизированной формой С соединения 1. Составы и физические свойства смесей обобщены в таблице 20. Все композиции содержали 12% соединения 1 в качестве лекарственной нагрузки. Результаты однородности смеси для всех пяти смесей показали приемлемую изменчивость.

**Таблица 20.** Состав и физические свойства альтернативных прямых смесей с улучшенной текучестью Смесей

--	Композиция 20	Композиция 21	Композиция 22	Композиция 23	Композиция 24
<b>Ингредиент (%)</b>					
Микронизированное соединение 1	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
МСС (Avicel PH-200)	82,0	0	20,50	0	20,50

Маннит (Parreck M100)	0	24,6	0	0	0
Маннит (Parreck M200)	0	57,4	61,49	81,98	60,50
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	5,0	5,0	5,00	5,00	5,00
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
SSF (PRUV)	0,5	0,5	0,52	0,52	1,50
Всего	100	100	100	100	100
<b>Физические свойства</b>					
Объемная плотность (г/см <sup>3</sup> )	0,396	0,583	0,539	0,596	0,485
Насыпная плотность (г/см <sup>3</sup> )	0,521	0,767	0,691	0,764	0,674
Индекс Карра (%)	24	24	22	22	28
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>					
710/25	0,2	0,6	0,4	1,2	0,6
600/30	0,2	0,8	0,3	1,1	0,7
425/40	0,9	3,7	5,1	6,9	6,1
250/60	23,6	26,9	34,9	36,3	35,2
150/100	37,1	30,6	33,1	33,1	31,4
63/230	25,9	26,9	16,3	16,0	16,7
<63µm	12,0	8,2	7,4	4,2	7,8
<b>Показатель скорости потока (кг/с)</b>					
Среднее	0,391	0,211	0,303	0,449	0,395
<b>Однородность смеси (% анализа)</b>					
Среднее	96,1	97,4	94,1	90,3	99,5
CO	0,6	0,7	3,0	3,5	2,3
RSD	0,6	0,7	3,2	3,9	2,3

**Пример 27. Инкапсуляция прямых смесей с улучшенной текучестью и данные о растворении**

[00523] Композицию 21, полученную в примере 26, инкапсулировали в капсулы размера 1 с дозировкой 30 мг, используя автоматический инкапсулятор Incap с дозирующим диском. Композиции 22, 23 и 24, полученные в примере 26, инкапсулировали в капсулы размера 1 с дозировкой 10 мг и 30 мг с использованием автоматического инкапсулятора Incap с дозирующим диском. Было замечено, что все смеси демонстрируют хорошую текучесть в

процессе заполнения. Данные об однородности содержания и растворении приведены в таблице 21. Все композиции демонстрировали быстрое высвобождение >80% за 10 минут в среду для растворения в условиях достаточного разбавления либо в дозах 30 мг, либо в дозах 10 и 30 мг.

**Таблица 21. Данные об однородности содержимого и растворении для автоматически инкапсулированных капсул с прямой смесью с улучшенной текучестью**

Однородность содержимого								
Композиция	21	22		23		24		
Заполненная дозировка (мг)	30	10	30	10	30	10	30	
Среднее	101,5	97,2	94,3	91,1	94,0	93,7	100,4	
RSD (%)	1,6	2,5	4,1	14,1	1,8	2,8	2,8	
Показатель приемлемости	3,9	7,1	13,5	38,1	8,5	11,1	6,8	
Метод растворения								
Параметр	Условие							
Устройство	Устройство 2 USP (весла с грузилами) для композиций 22, 23 и 24. Устройство 1 USP для композиций 20 и 21.							
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, pH 6,8 с 0,4% SDS							
Объем среды	900 мл							
Размер контейнера	1000 мл							
Температура	37,0 ± 0,5°C							
Скорость	0-60 минут: 50 об./мин. для композиций 20 и 21 0-60 минут: 75 об./мин. для композиций 22, 23 и 24 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность) для всех							
Моменты времени	5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 минут							
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр							
Результаты растворения (% растворения)								
Композиция-дозировка	Моменты времени (минуты)							
	--	5	10	15	30	45	60	75
21-30 мг	Среднее	16	45	68	89	92	94	99
	%ОСО	37,9	32,1	11,3	3,4	2,8	2,3	1,7
22-10 мг	Среднее	40	74	84	93	96	97	98
	%ОСО	51,0	11,9	6,7	4,2	3,3	2,9	2,3

22-30 мг	Среднее	33	71	83	92	93	94	95
	%ОСО	21,4	5,6	4,1	2,9	2,9	2,8	3,2
23-10 мг	Среднее	24	69	87	99	100	101	101
	%ОСО	96,8	21,4	5,9	4,1	4,1	3,7	4,0
23-30 мг	Среднее	34	70	81	91	93	93	93
	%ОСО	17,1	9,1	6,1	1,8	1,0	0,9	1,1
24-10 мг	Среднее	18	60	73	83	86	88	92
	%ОСО	109,7	21,0	9,5	6,1	5,2	4,6	4,2
24-30 мг	Среднее	45	79	88	96	97	98	99
	%ОСО	9,5	4,6	3,2	2,8	2,8	2,8	2,6

**Пример 28. Получение и физические свойства смесей, уплотненных вальцами, с улучшенной текучестью**

[00524] Было изготовлено шесть уплотненных вальцами смесей с микронизированной формой С соединения 1. Составы и физические свойства приведены в таблице 22. Эти смеси были приготовлены в целевом масштабе от 300 до 1000 г. В этих уплотненных вальцами смесях процесс смешивания порошков был таким же, как описано для прямых смесей, описанных в примере 13. Некоторые ингредиенты были разделены между экстрагранулированной и интрагранулярной стадиями способа. После начального этапа просеивания уплотненные вальцами смеси обрабатывали мини-роликовым прессом Vector TF-156. Важные настройки роликового пресса приведены в таблице 22.

**Таблица 22. Состав и физические свойства уплотненных вальцами смесей с улучшенной текучестью**

Ингредиент	Композиц	Композиц	Композиц	Композиция 28		Композиц	Композиц
	ия 25	ия 26	ия 27	30 мг	10 мг	ия 29	ия 30
Смесь							
Микронизированное соединение 1	12,0	12,0	12,0	12,00	12,00	12,00	12,00
Prosolv SMCC HD90	41,24	41,12	16,36	15,71	15,71	15,71	15,71
Маннит (Parateck M100)	41,24	41,12	65,38	59,29	59,29	61,29	63,54
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	2,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5



SSF (PRUV)	0,26	0,26	0,26	2,0	2,0	1,5	1,25
Кроскармеллоза натрия, экстрагранулированная	2,5	0	0	4,0	4,0	2,50	1,0
SSF, экстрагранулированная	0,26	0	0	1,0	1,0	1,0	0,5
Коллоидный диоксид кремния, экстрагранулированный	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Всего (%)	100	100	100	100	100	100	100
<b>Физические свойства</b>							
<b>Объемная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,597	0,613	0,614	---	0,601	0,587	0,615
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,786	0,806	0,807	---	0,813	0,815	0,854
<b>Индекс Карра (%)</b>	24	24	24	---	26	28	28
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>							
710/25	1,0	4,5	4,1	---	11,6	6,9	16,0
600/30	3,6	5,6	5,9	---	10,4	9,6	13,0
425/40	9,5	10,3	11,6	---	15,5	14,7	15,7
250/60	16,6	14,4	14,9	---	14,9	14,5	14,6
150/100	20,1	16,9	13,4	---	10,5	12,4	9,8
63/230	29,6	27,1	28,9	---	18,7	22,7	15,9
<63µm	19,4	19,6	19,5	---	16,8	19,8	13,0
<b>Показатель скорости потока (кг/с)</b>							
<b>Среднее</b>	0,394	0,209	0,174	---	0,218	0,191	0,627
<b>Однородность смеси (% анализа)</b>							
<b>Среднее</b>	98,2	95,6	94,3	---	98,3	98,4	99,5
<b>CO</b>	0,5	1,3	1,4	---	2,3	1,3	1,4
<b>RSD</b>	0,5	1,4	1,5	---	2,3	1,4	1,4

[00525] Порции смеси для композиции 28, предназначенные для наполнения дозировкой 30 мг, просеивали через сито нескольких различных размеров (14, 16, 18 и 20), а также последовательно просеивали через сито 14, а затем через сито 20. Результаты ситового анализа приведены в таблице 23.

**Таблица 23. Распределение припуска сита для различных размеров сетки мельницы для композиции 28**

**(C19517-25)**

Ситовый анализ (т/меш) (% удержания)	Pre-RC	20 меш	14 меш	16 меш	18 меш	14 меш/ 20 меш
710/25	0,4	6,6	33,4	24,3	6,7	2,5
600/30	0,4	8,5	10,1	11,5	8,3	7,4
425/40	1,4	14,4	11,7	14,9	15,2	17,8
250/60	9,8	17,7	11,5	16,7	18,4	20,8
150/100	23,4	14,0	8,6	8,7	13,7	14,8
63/230	42,4	23,4	15,3	15,6	22,0	23,0
<63t/pan	20,1	14,0	8,0	10,9	15,1	14,2

[00526] Физические свойства лент, изготовленных для композиций 29 и 30, обобщены в таблице 24.

**Таблица 24. Физические свойства лент из композиций, уплотненных вальцами**

--	Уплотненные вальцами составы	
	Композиция 26	Композиция 27
Твердая фракция	0,6915	0,6914

[00527] Все пять смесей инкапсулировали в капсулы размера 1 с дозировкой 30 мг с использованием автоматического инкапсулятора Incар с дозирующим диском. Композиции 26-30 инкапсулировали в капсулы размера 1 с дозировкой 10 мг, используя автоматический инкапсулятор Incар с дозирующим диском. Для капсул по 30 мг использовались штифты и дозирующие пластины размера 1, а для капсул по 10 мг - штифты и пластины размера 4. Во время сортировки по весу капсул по 30 мг и 10 мг использовались допустимые отклонения веса 7,5% и 10%. Данные об однородности содержания и растворении приведены в таблице 25. Все пять композиций демонстрировали быстрое высвобождение > 80% за 10 минут в среду для растворения в условиях достаточного разбавления при дозировке либо 10, либо 30 мг.

**Таблица 25. Данные об однородности содержимого и растворении для автоматических капсул, изготовленных из смесей, уплотненных вальцами с улучшенным потоком**

Однородность содержимого											
Композиция	25	26		27		28		29		30	
Заполненная дозировка (мг)	30	10	30	10	30	10	30	10	30	10	30
Среднее	100,3	94,7	95,6	92,8	96,7	94,3	101,5	97,9	99,1	98,1	99,1
RSD (%)	2,2	6,5	2,9	1,5	3,6	3,2	1,1	4,3	3,9	2,5	3,7
Показатель приемлемости	5,4	18,5	9,7	9,1	10,2	11,5	2,8	10,7	9,2	6,2	8,7
Метод растворения											
Параметр		Условие									
Устройство		Устройство USP 1 для композиции 25 Устройство USP 2 (весла с грузилами) для композиций 26-30									
Среда		50 мМ натрийфосфатный буфер, pH 6,8 с 0,4% SDS									
Объем среды		900 мл для 10 мг композиций 26 и 27 500 мл для 10 мг композиций 28-30 900 мл для 30 мг композиций									
Размер контейнера		1000 мл									
Температура		37,0 ± 0,5°C									
Скорость		0-60 минут: 50 об./мин. для композиции 25 0-60 минут: 75 об./мин. для композиций 26-30 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность) для всех									
Моменты времени		5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 минут									
Фильтр		0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр									
Результаты растворения (% растворения)											
		Моменты времени (минуты)									
Композиция-дозировка			5	10	15	30	45	60	75		
25-30 мг	Среднее	24	57	70	83	87	88	99			
	%ОСО	57,0	21,8	10,6	4,0	3,4	3,8	2,7			
26-10 мг	Среднее	26	65	74	82	86	88	93			
	%ОСО	70,0	12,0	8,0	6,0	5,1	3,9	1,5			
26-30 мг	Среднее	33	70	81	90	93	94	98			
	%ОСО	4,6	7,5	5,7	3,9	3,3	3,0	2,7			
27-10 мг	Среднее	39	72	81	89	92	93	95			
	%ОСО	10,7	6,8	6,1	4,7	4,3	3,6	2,7			
27-30 мг	Среднее	32	72	83	92	95	96	98			

	%ОСО	17,1	9,6	7,8	5,7	4,7	4,5	3,2
28-10 мг	Среднее	28	66	76	84	87	88	94
	%ОСО	54,9	7,4	4,0	2,8	2,7	2,6	3,3
28-30 мг	Среднее	43	82	92	98	100	101	102
	%ОСО	7,0	6,7	5,1	3,0	2,4	2,4	2,3
29-10 мг	Среднее	36	67	75	82	84	86	93
	%ОСО	41,2	15,3	12,7	9,5	8,0	7,4	5,3
29-30 мг	Среднее	37	73	85	94	96	97	98
	%ОСО	18,4	5,9	4,2	3,5	3,4	3,2	3,5
30-10 мг	Среднее	48	74	82	88	90	91	99
	%ОСО	4,7	5,3	5,2	4,4	4,1	3,7	3,4
30-30 мг	Среднее	39	72	84	92	93	94	96
	%ОСО	15,0	5,0	5,3	5,6	5,4	5,3	5,2

**Пример 29. Стабильность улучшенных смесей прямого потока и уплотненных вальцеванием смесей**

[00528] Данные о химической стабильности для капсул (дозировки 10 мг и 30 мг), наполненных улучшенными смесями прямого потока (композиция 24) и смесями, уплотненными вальцеванием (композиции 28, 29 и 30), обобщены в таблице 26. Все партии были стабильны в испытанных условиях хранения.

**Таблица 26. Данные о химической стабильности для улучшенных смесей прямого потока и смесей, уплотненных вальцеванием**

Момент времени и условия хранения	T=0	T=2	T=1	T=1	T=0	T=2	T=1	T=1	
		недели 40°C/75 % RH	месяц 25°C/60 % RH	месяц 40°C/75 % RH		недели 40°C/75 % RH	месяц 25°C/60 % RH	месяц 40°C/75 % RH	
Композиция	Дозировка (мг)	% анализа				% анализа Коррекция веса			
24	10	94,8	93,1	94,9	94,4	96,6	95,8	94,1	97,1
28	10	96,1	96,8	95,5	96,5	98,3	95,7	97,1	95,2
29	10	94,8	95,1	94,8	94,3	98,8	95,6	96,4	95,5
30	10	98,5	96,8	97,1	96,1	98,8	94,9	97	94,6
24	30	99,7	99,0	99,2	98,4	99,1	97,9	97,5	96
28	30	99,8	98,4	100,5	101,1	102,1	100,7	99,2	97,6
29	30	102,8	98,7	98,4	99,9	100,2	98,8	98,6	96,9
30	30	99,2	98,3	100,0	98,0	101,4	99,1	98	97,1

[00529] Данные о растворении для капсул (дозировки 10 мг и 30 мг), наполненных улучшенными смесями прямого потока (композиция 24) и смесями, уплотненными вальцеванием (композиции 28, 29 и 30), обобщены в таблице 27. Все партии были стабильны в испытанных условиях хранения.

**Таблица 27. Данные о растворении для улучшенных смесей прямого потока и смесей, уплотненных вальцеванием**

Метод растворения								
Параметр	Условие							
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)							
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, рН 6,8 с 0,4% SDS							
Объем среды	500 мл для 10 мг 900 мл для 30 мг							
Размер контейнера	1000 мл							
Температура	37,0 ± 0,5°C							
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)							
Моменты времени	5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 минут							
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр							
Результаты растворения (% растворения)								
Композиция- дозировка	Моменты времени (минуты)							
		5	10	15	30	45	60	75
24 T=0 10 мг	Среднее	18	60	73	83	86	88	92
	%ОСО	109,7	21,0	9,5	6,1	5,2	4,6	4,2
28 T=0 10 мг	Среднее	28	66	76	84	87	88	94
	%ОСО	54,9	7,4	4,0	2,8	2,7	2,6	3,3
29 T=0 10 мг	Среднее	36	67	75	82	84	86	93
	%ОСО	41,2	15,3	12,7	9,5	8,0	7,4	5,3
30 T=0 10 мг	Среднее	48	74	82	88	90	91	99
	%ОСО	4,7	5,3	5,2	4,4	4,1	3,7	3,4
24 T=1M 25°C/60%RH 10 мг	Среднее	29	65	75	83	86	87	93
	%ОСО	59,3	9,8	6,5	3,9	3,0	2,7	2,5
28 T=1M 25°C/60%RH 10 мг	Среднее	44	71	79	86	88	88	94
	%ОСО	18,0	4,0	3,2	3,3	3,6	3,9	3,8
29 T=1M 25°C/60%RH 10 мг	Среднее	37	71	80	86	88	89	95
	%ОСО	33,2	7,2	4,8	3,5	3,2	3,2	2,8
30 T=1M	Среднее	38	69	78	86	88	89	97

25°C/60%RH 10 мг	%ОСО	14,1	3,0	3,4	3,7	3,7	3,7	0,8
<b>24</b> T=1M	Среднее	31	64	75	85	88	89	95
40°C/75%RH 10 мг	%ОСО	83,4	18,3	8,2	6,1	6	5,8	4,4
<b>28</b> T=1M	Среднее	34	66	76	85	87	88	95
40°C/75%RH 10 мг	%ОСО	52,3	11,8	5,5	3,8	3,6	3,6	2,9
<b>29</b> T=1M	Среднее	29	63	75	84	86	87	93
40°C/75%RH 10 мг	%ОСО	67,7	13,2	4,4	2,9	3,1	3,4	2,8
<b>30</b> T=1M	Среднее	33	69	80	89	91	92	98
40°C/75%RH 10 мг	%ОСО	33,9	4,0	1,6	1,5	1,7	1,8	1,3
<b>24</b> T=0 30 мг	Среднее	45	79	88	96	97	98	99
	%ОСО	9,5	4,6	3,2	2,8	2,8	2,8	2,6
<b>28</b> T=0 30 мг	Среднее	43	82	92	98	100	101	102
	%ОСО	7,0	6,7	5,1	3,0	2,4	2,4	2,3
<b>29</b> T=0 30 мг	Среднее	37	73	85	94	96	97	98
	%ОСО	18,4	5,9	4,2	3,5	3,4	3,2	3,5
<b>30</b> T=0 30 мг	Среднее	39	72	84	92	93	94	96
	%ОСО	15,0	5,0	5,3	5,6	5,4	5,3	5,2
<b>24</b> T=1M	Среднее	46	78	88	96	98	98	99
25°C/60%RH 30 мг	%ОСО	13,2	7,1	4,4	3,5	3,4	3,3	3,1
<b>28</b> T=1M	Среднее	44	78	87	93	95	95	96
25°C/60%RH 30 мг	%ОСО	11,8	3,6	2,8	2,5	2,3	2,3	2,1
<b>29</b> T=1M	Среднее	39	74	85	93	96	97	99
25°C/60%RH 30 мг	%ОСО	5,1	2,9	2,1	2,3	2,6	2,7	3,0
<b>30</b> T=1M	Среднее	39	73	85	94	97	98	100
25°C/60%RH 30 мг	%ОСО	11,5	3,3	4,3	4,8	4,6	4,4	4,3
<b>24</b> T=1M	Среднее	42	75	84	92	94	95	96
40°C/75%RH 30 мг	%ОСО	14,8	3,5	2,8	2,0	1,8	1,7	1,2
<b>28</b> T=1M	Среднее	41	78	88	95	97	98	99
40°C/75%RH 30 мг	%ОСО	10,2	3,9	3,2	3,0	3,2	3,5	3,8
<b>29</b> T=1M	Среднее	35	72	85	94	97	98	100
40°C/75%RH 30 мг	%ОСО	15,8	4,8	2,9	2,1	1,8	1,5	1,6
<b>30</b> T=1M	Среднее	38	74	86	97	99	100	100
40°C/75%RH 30 мг	%ОСО	9,4	2,4	2,7	2,9	3,0	3,2	3,3

**Пример 30. Производство 15 кг смеси композиции 30 и автоматическое**



710/25	50,00	59,2	58,90	61	51,4	63,2	72,2	79	25	23,7
600/30	6,6	6,7	7,0	7,1	9,5	5,7	5,7	5,1	13,1	12,6
425/40	7,3	7,1	7,8	8,6	9,6	6,9	5,6	4,1	15,9	16,9
250/60	8,4	7,4	7,9	8	9,1	7,3	5,6	4,2	12,5	13,6
150/100	6,3	5,2	5,4	4,5	6,6	5,9	3,4	3,1	8,2	9,4
63/230	11,9	9,1	8,5	7,2	9,9	8,5	5,1	2,2	5,3	6,1
<63/ Pan	6,3	4,7	5,4	2,7	4	2,2	1,4	0,4	17,1	16,4
<b>Твердая фракция</b>	0,688	0,709	0,716	0,737	0,756	0,759	0,761	0,807	Н/Д	Н/Д
<b>Толщина ленты (мм)</b>	1,83	1,87-2,26			1,52-2,55			Н/Д	Н/Д	

[00532] Усилие на валки 9 кН/см при использовании сита меньшего размера 1,0 мм применяли для приблизительно 5 кг смеси, в результате чего получалось 4 кг материала. Подпартии с усилием на валки 8, 9 и 12 кН/см, которые были измельчены с размером сетки 1,5 мм, были объединены с этим материалом и использованы в качестве композита для инкапсуляции. Результаты однородности смеси для конечной смеси (% теоретического анализа, N=10) были в среднем=104,2%, SD=0,90 и RSD=0,87. Для наполнения капсул использовался инкапсулятор Planeta MG2 с системой дозатора, максимальная производительность которой составляет 50000 капсул/час. Используемые параметры процесса показаны в таблице 30. Целевая масса наполнения для дозировок 10, 20 и 30 мг составляла 83, 167 и 250 мг соответственно. Средняя масса пустой капсулы размера 1 составляла 74,5 мг. Дозатор размера 3 использовали для всех трех дозировок. Капсулы обеспыливали во время цикла, а затем взвешивали.

**Таблица 30. Параметры процесса для инкапсулятора Planeta MG2**

Доза (мг)	Размер дозатора	Высота пороховой камеры (мм)	Сжатие (мм)
10	3	3,05	0
20	3	8,45	0
30	3	14,50	0

[00533] Данные об однородности содержимого и растворении инкапсулированных дозировок приведены в таблице 31.

**Таблица 31: Данные об однородности содержимого и растворении для капсул по 10, 20 и 30 мг Композиция 30**

Однородность содержимого	
Композиция	30



Заполненная дозировка (мг)	10	20	30				
Среднее	100,5%	100,9%	98,1%				
RSD (%)	1,3	1,7	2,6				
Показатель приемлемости	3,0	4,2	6,4				
<b>Метод растворения</b>							
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>						
<b>Устройство</b>	Устройство USP 2 (весла с грузилами)						
<b>Среда</b>	50 мМ натрийфосфатный буфер, рН 6,8 с 0,3% SDS						
<b>Объем среды</b>	500 мл для 10 мг 900 мл для 20 мг и 30 мг						
<b>Размер контейнера</b>	1000 мл						
<b>Температура</b>	37,0 ± 0,5°C						
<b>Скорость</b>	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)						
<b>Моменты времени</b>	10, 15, 30, 45, 60, 75 минут						
<b>Фильтр</b>	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр						
<b>Результаты (% растворения)</b>							
Композиция-дозировка	Моменты времени (минуты)						
		10	15	30	45	60	75
30-10 мг	Среднее	34	77	85	88	89	98
	%ОСО	62,8	5,0	2,2	1,6	1,2	1,3
30-20 мг	Среднее	69	88	93	96	98	99
	%ОСО	4,2	1,0	0,7	0,6	0,6	0,8
30-30 мг	Среднее	67	86	91	95	96	98
	%ОСО	2,4	1,1	1,1	0,9	0,8	0,9

**Пример 31. Производство крупномасштабных смесей композиции 30 и инкапсулирование в капсулы размера 1 с дозировкой 20 и 30 мг**

[00534] Микронизированную форму С соединения 1 и маннит загружали в резервуар подходящего размера, при этом часть маннита использовалась для сухого ополаскивания контейнера с соединением 1. Затем эти два материала смешивали с помощью подвижного блендера Bohle PTM 300. Стеарилфумарат натрия (интрагранулярная часть) загружали в резервуар вместе с частью силикатированной

микрокристаллической целлюлозы для сухого ополаскивания контейнера со стеарилфумаратом натрия. Коллоидный диоксид кремния загружали в резервуар вместе с порцией силикатированной микрокристаллической целлюлозы, используемой для сухого ополаскивания контейнера с коллоидным диоксидом кремния. Оставшуюся силикатированную микрокристаллическую целлюлозу и всю интрагранулярную кроскармеллозу натрия загружали в резервуар, и компоненты смешивали в течение приблизительно 15 минут при 6 об./мин. (приблизительно 90 оборотов). Смешанные компоненты обрабатывали через коническую мельницу, снабженную ситом 032R (~812 микрон), для удаления комков из смеси. Полученный материал затем перемешивали перед вальцеванием. Вальцевание и последующее измельчение затем выполняли на Mini-Pactor Gerteis, оснащенном встроенной мельницей, оснащенной ситом соответствующего размера. Вальцевание выполняли с давлением валков приблизительно 12 кН/см. Измельченные гранулы переносили в резервуар соответствующего размера. Количества экстрагранулированных вспомогательных веществ, включая коллоидный диоксид кремния, стеарилфумарат натрия и кроскармеллозу натрия, корректировали на основе фактического количества гранул после вальцевания и промежуточным измельчением. Несколько мерных ложек измельченных гранул добавляли в отдельные контейнеры, содержащие экстрагранулированный коллоидный диоксид кремния и экстрагранулированный стеарилфумарат натрия, и перемешивали вручную в течение примерно 30 секунд. Обе смеси просеивали через ручное сито 20 меш прямо в резервуар. Затем экстрагранулированную кроскармеллозу натрия просеивали через ручное сито 20 меш прямо в резервуар. Содержимое резервуара затем смешивали, и полученную конечную смесь переносили в автоматический инкапсулятор Planeta MG2 или Planeta G140 и инкапсулировали в капсулы размера 1 с целевой массой наполнения 167 мг для 20-мг капсул и 250 мг для 30-мг капсул с использованием компрессионной высоты 0 мм и соответствующей глубины дозирующей камеры. Массу наполнения капсул поддерживали с помощью системы статистического контроля массы. Капсулы пропускали через устройство для полировки капсул и металлодетектор. Полученные капсулы сортировали по массе на сортировщике капсул по массе IMA Precisa 150. Состав, фактические количества ингредиентов, выбранные детали изготовления, размер частиц соединения 1, физические свойства смесей, результаты однородности смеси и результаты однородности содержания приведены в таблице 32.

**Таблица 32. Избранная информация для крупномасштабного производства композиции 30, расфасованной в капсулы размера 1 с дозировкой 20 и 30 мг.**

Ингредиент	вес/вес %	Количество (кг)	Количество (кг)	Количество (кг)	Количество (кг)
Микронизированная форма С соединения 1	12,00	6,413	2,400	4,164	2,400
Prosolv SMCC HD90	15,71	8,135	3,142	5,451	3,142

Маннит (Pardeck M100)	63,54	32,902	12,708	22,048	12,708
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	5,000	2,600	1,000	1,735	1,000
Aerosil 200 Pharma	0,500	0,260	0,1000	0,174	0,1000
SSF (PRUV)	1,250	0,650	0,2500	0,434	0,2500
Кроскармеллоза натрия, экстрагранулированная 1	1,000	0,509	0,1927	0,339	0,1927
SSF, экстрагранулированный 1	0,50	0,254	0,0964	0,170	0,0964
Aerosil 200 Pharma, экстрагранулированный 1	0,50	0,254	0,0964	0,170	0,0964
Всего	100,0	52	20,0	34,7	20,0
<b>Сведения о производстве</b>					
Теоретический размер партии смеси, кг	---	52	12	34,7	8
Теоретический размер партии капсул	---	208000	48000	208158	48000
Дозировка	---	30	30	20	20
Тип накопителя	---	Bohle	Bohle	Bohle	Bohle
Размер накопителя для предварительного смешивания	---	200	100	200	100
Размер ячейки вальцовой мельницы, мм	---	0,8	1,0	0,8	1,0
Размер накопителя для окончательного смешивания	---	200	50	100	50
<b>Гранулометрический состав микронизированной формы С соединения 1</b>					
<b>D10</b>	---	2,1	1,7	1,8	1,7
<b>D50</b>	---	4,1	3,2	3,3	3,2
<b>D90</b>	---	8,0	6,1	6,5	6,1
<b>Физические свойства</b>					
<b>Объемная плотность</b>	---	0,67	0,65	0,59	0,65

<b>(г/см<sup>3</sup>)</b>					
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	---	0,84	0,85	0,79	0,85
<b>Индекс Карра (%)</b>	---	20,2	23,0	26,0	23,0
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>					
710/25	---	3,0	22,9	4,3	22,9
600/30	---	11,9	10,2	12,1	10,2
425/40	---	23,5	14,0	22,4	14,0
250/60	---	20,2	11,9	20,3	11,9
150/100	---	11,5	8,8	12,4	8,8
63/230	---	16,2	15,6	17,6	15,6
<63рап	---	13,0	15,4	9,8	15,4
<b>Средний показатель скорости потока (кг/с)</b>	---	3,06 (n=9)	1,97 (n=3)	0,47 (n=3)	1,97 (n=3)
<b>Однородность смеси (% анализа)</b>					
Среднее --- 102,3 100,1 98,4 100,1					
<b>CO</b>	---	0,2	0,5	0,3	0,5
<b>RSD</b>	---	0,2	0,5	0,3	0,5
<b>Однородность содержимого (ярлык утверждения %)</b>					
<b>Среднее</b>	---	103,1	100,0	99,6	100,4
<b>CO</b>	---	0,9	1,2	1,3	1,1
<b>Показатель приемлемости</b>	---	3,7	2,8	3,2	2,6

**Пример 32. Изготовление смеси в лабораторных масштабах (300 г) композиции 30 с различными соотношениями формы А и формы С соединения 1 и ручное наполнение капсул размера 1 дозой 30 мг**

[00535] Различные соотношения микронизированной формы А и формы С с одинаковым гранулометрическим размером (5% формы А: 95% формы С, 10% формы А: 90% формы С, 15% формы А: 85% формы С и 20% формы А: 80% формы С) соединения 1 и маннит загружали в V-образный смеситель соответствующего размера и смешивали. В V-образный смеситель загружали силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, внутригранулярный стеарилфумарат натрия, внутригранулярный коллоидный диоксид кремния и интрагранулярную кроскармеллозу и компоненты перемешивали. Смесь затем обрабатывали через лабораторную коническую мельницу, снабженную ситом 032R (~812 микрон), для удаления комков из смеси. Полученный материал затем перемешивали перед вальцеванием. Вальцевание выполняли на роликовом прессе TF-Mini при давлении

роликов примерно 40 кгс/см<sup>2</sup>, причем ленты пропускали через автономный вибрационный гранулятор с размером сетки 20 меш. Экстрагранулированные вспомогательные вещества просеивали через ручное сито 20 меш в V-образный смеситель и затем смешивали с гранулами. Полученной конечной смесью вручную заполняли капсулы размера 1 с целевым весом наполнения 250 мг для капсул с дозировкой 30 мг. Состав, соотношение формы А и формы С соединения 1, текучесть и гранулометрический состав конечных смесей приведены в таблице 33. График профилей растворения показан на фиг. 10.

**Таблица 33. Физические свойства смесей с соединением 1, композиция 30, с различными соотношениями формы А и формы С**

--	Композиция 30а	Композиция 30б	Композиция 30с	Композиция 30d	Композиция 30е
<b>Ингредиент (%)</b>					
Соединение 1, форма А	Н/Д	0,60	1,20	1,80	2,40
Соединение 1, форма С	12,00	11,40	10,80	10,20	9,60
Prosolv SMCC HD90	15,71				
Маннит (Parreck M100)	63,54				
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol, интрагранулярная)	5,00				
Коллоидный диоксид кремния (интрагранулярный)	1,25				
Стеарилфумарат натрия (интрагранулярный)	0,50				
Всего	98,0				
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol, экстрагранулированная)	1,00				
Коллоидный диоксид кремния (экстрагранулированный)	0,50				
Стеарилфумарат натрия (экстрагранулированный)	0,50				
Всего	100				
<b>Физические свойства</b>					
<b>Объемная плотность</b>	0,63	0,57	0,57	0,57	0,57

(г/см <sup>3</sup> )					
<b>Насыпная плотность</b> (г/см <sup>3</sup> )	0,80	0,79	0,78	0,80	0,78
<b>Индекс Карра (%)</b>	22,0	27,9	27,0	27,9	26,0
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>					
710/25	8,2	1,0	1,3	1,2	1,1
600/30	9,9	2,9	1,9	1,8	2,4
425/40	14,5	16,5	15,0	14,7	16,0
250/60	14,1	21,4	20,8	22,7	21,4
150/100	11,1	15,4	15,1	16,2	15,5
63/230	23,0	25,6	24,8	25,2	25,7
<63рап	18,6	15,6	15,6	15,6	15,6
<b>Показатель скорости потока (кг/с)</b>					
Среднее (n=3)	0,27	0,23	0,21	0,20	0,20

**Пример 33. Производство лабораторной смеси (размер партии 200-300 г) композиции 30 с формой С соединения 1 с различным гранулометрическим составом и ручным наполнением в капсулы размера 1 с дозировкой 30 мг**

[00536] Форму С соединения 1 и маннит загружали в V-образный смеситель соответствующего размера и смешивали. В V-образный смеситель загружали силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, внутригранулярный стеарилфумарат натрия, внутригранулярный коллоидный диоксид кремния и интрагранулярную кроскармеллозу натрия. Компоненты смешивали и затем обрабатывали через коническую мельницу, снабженную ситом 032R (~812 микрон), для удаления комков из смеси. Полученный материал затем перемешивали перед вальцеванием. Вальцевание выполняли на роликовом прессе TF-Mini при давлении роликов примерно 40 кгс/см<sup>2</sup>, а полученные ленты пропускали через автономный вибрационный гранулятор с размером сетки 20 меш. Экстрагранулированные вспомогательные вещества просеивали через ручное сито 20 меш в V-образный смеситель и затем смешивали с гранулами. Полученной конечной смесью вручную заполняли капсулы размера 1 с целевым весом наполнения 250 мг для капсул с дозировкой 30 мг. Состав, размер частиц соединения 1, текучесть смеси и гранулометрический состав конечных смесей приведены в таблице 34.

**Таблица 34. Физические свойства смесей с формой С композиции 30 соединения 1 с различными размерами частиц**

--	Композиция 30f	Композиция 30g	Композиция 30h	Композиция 30t	Композиция 30j	Композиция 30k
<b>Ингредиент (%)</b>						

Соединение 1	12,00					
Prosolv SMCC HD90	15,71					
Маннит (Pardeck M100)	63,54					
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol, интрагранулярная)	5,00					
Коллоидный диоксид кремния (интра гранулярный)	1,25					
Стеарилфумарат натрия (интрагранулярный)	0,50					
Всего	98,0					
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol, экстрагранулированная)	1,00					
Коллоидный диоксид кремния (экстра гранулированный)	0,50					
Стеарилфумарат натрия (экстра гранулированный)	0,50					
Всего	100					
<b>Размеры частиц формы С соединения 1</b>						
<b>D10 мкм</b>	1,8	-	2,4	2,6	2,8	3,0
<b>D50 мкм</b>	3,2	-	4,8	5,4	6,3	7,9
<b>D90 мкм</b>	6,2	4,2	9,9	11,6	14,1	20,3
<b>Физические свойства</b>						
<b>Объемная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,63	0,51	0,55	0,55	0,54	0,58
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,80	0,66	0,73	0,77	0,77	0,79
<b>Индекс Карра (%)</b>	22,0	22,9	25,0	29,0	30,0	26,0
<b>Ситовый анализ (мкм/меш, % удержания)</b>						
710/25	8,2	0,8	0,9	0,7	0,7	5,3

600/30	9,9	3,8	3,5	3,8	5,2	9,1
425/40	14,5	12,7	12,2	14,3	16,2	14,1
250/60	14,1	16,2	15,2	15,0	17,3	16,7
150/100	11,1	14,4	14,1	13,2	14,0	13,3
63/230	23,0	28,6	28,6	27,3	23,6	22,0
<63рап	18,6	22,2	24,6	25,0	21,6	17,4
<b>Показатель скорости потока (кг/с)</b>						
Среднее (n=3)	0,27	1,04	0,97	1,06	1,36	0,26

[00537] Результаты растворения капсул с дозировкой 30 мг, приготовленных из композиций с 30f по 30k, показаны в таблице 35. Полученные профили растворения показаны на фиг. 11.

**Таблица 35. Результаты растворения для смесей формы С композиции 30 соединения 1 с различными размерами частиц**

	Композиция 30f	Композиция 30g	Композиция 30h	Композиция 30i	Композиция 30j	Композиция 30k	
<b>Условия метода растворения</b>							
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>						
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами)						
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, рН 6,8 с 0,3% SDS						
Объем среды	900 мл для 30 мг						
Размер контейнера	1000 мл						
Температура	37,0 ± 0,5°C						
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)						
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут						
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр						
<b>Результаты растворения (% растворения)</b>							
<b>Композиция</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>						
		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>
Композиция 30f	Среднее	68	87	92	95	97	98
	%ОСО	2,81	2,13	2,17	1,72	1,51	1,30
Композиция 30g	Среднее	71	85	91	92	95	95



	%ОСО	2,91	2,16	2,33	1,51	2,37	0,52
Композиция 30h	Среднее	68	86	91	95	97	98
	%ОСО	3,29	1,10	1,14	0,92	0,71	0,28
Композиция 30i	Среднее	67	84	89	92	94	95
	%ОСО	4,54	2,45	2,25	1,49	1,81	0,64
Композиция 30j	Среднее	64	83	91	93	96	96
	%ОСО	3,30	1,77	1,01	1,36	1,53	0,43
Композиция 30k	Среднее	57	77	85	88	90	92
	%ОСО	1,88	1,50	1,22	1,17	1,32	0,50

**Пример 34. Таблетки, приготовленные путем изменения лекарственной нагрузки композиции 30 (от 0,4% до 33% по весу) путем уменьшения или увеличения количества наполнителя.**

[00538] Количество микронизированной формы С соединения 1 варьировали от 12 вес.% в композиции 30 до 0,4% и 33%, регулируя процентное содержание маннита (Parateck M100) и SMCC (Prosolv HD90). Составы этих новых смесей описаны в таблице 36. Эти смеси содержат те же внутригранулярные и экстрагранулированные составы, что и композиция 30. Маннит и микронизированную форму С соединения 1 добавляли в ротационный смеситель и смешивали перед добавлением остатка внутригранулярного материала, который затем перемешивали, пропускали через коническую мельницу и смешивали. Затем эту смесь гранулировали в сухом виде с помощью роликового пресса с встроенной мельницей. Конечные смеси смешивали в V-образном смесителе.

**Таблица 36. Состав и физические свойства смесей, приготовленных путем изменения лекарственной нагрузки композиции 30 (от 0,4% до 33% по весу) путем уменьшения или увеличения количества наполнителя.**

--	Композиция 31	Композиция 32
<b>Ингредиент (%)</b>		
<b>Интрагранулярные компоненты</b>		
Микронизированное соединение 1	0,40	33,00
SMCC (Prosolv HD90)	18,01	11,55
Маннит (Parateck M100)	72,84	46,70
<b>Экстрагранулированные компоненты</b>		
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	6,00	600
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	1,00	1,00

Стеароилфумарат натрия (PRUV)	1,75	1,75
<b>Всего</b>	100,00	100,00
<b>Физические свойства</b>		
<b>Твердая фракция ленты</b>	0,862	0,778
<b>Объемная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,638	0,484
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	0,788	0,711
<b>Индекс Карра (%)</b>	19	32
<b>Разрезы сита</b>		
710/25	0,7	8,1
600/30	0,9	6,6
425/40	1,0	13,9
250/60	7,5	15,8
150/100	16,5	13,4
63/230	51,2	24,5
<63µm	20,8	17,9
<b>Средний FRI (кг/с)</b>	1,882	0,097

[00539] Таблетки с двумя дозировками были приготовлены из композиции 31 и композиции 32 соответственно путем таблетирования на таблеточном прессе Korsch. Данные о характеристиках этих таблеток показаны в таблице 37.

**Таблица 37. Данные характеристик для таблеток, приготовленных путем изменения лекарственной нагрузки композиции 30 (от 0,4% до 33% по весу) путем уменьшения или увеличения количества наполнителя.**

Дозировка	Композиция	Размер оборудования	Целевая масса (мг)	Твердость (кгс)	Твердая фракция таблетки	Время распадаемости (с)
1 мг	31	5/16" стандартный круглый вогнутый	250	5-12	0,761	88-120
5 мг	31	0,45" x 0,75" модифицированный овал	1250	24-30	0,835	56-63
20 мг	32	5 мм стандартный круглый вогнутый	60,6	6-10	0,870	49-76
100 мг	32	5/16" стандартный круглый вогнутый	303	5-11	0,918	41-65

[00540] Результаты тестирования растворения этих таблеток (1, 5, 20 и 100 мг)

обобщены в таблице 38.

**Таблица 38. Данные о растворении для таблеток, приготовленных путем изменения лекарственной нагрузки композиции 30 (от 0,4% до 33% по весу) путем уменьшения или увеличения количеств наполнителя**

<b>Условия метода растворения</b>							
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>						
Устройство	Устройство USP 2 (весла)						
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, рН 6,8 с 0,3% SDS (0,6% SDS для 100 мг)						
Объем среды	900 мл для 20 и 100 мг 500 мл для 1 и 5 мг						
Размер контейнера	1000 мл						
Температура	37,0 ± 0,5°C						
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)						
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут						
Фильтр	0,45 Джм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр						
<b>Результаты растворения (% растворения)</b>							
<b>Композиция- Дозировка</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>						
	--	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>
31-1 мг	Среднее	91	92	93	93	93	93
	%ОСО	2,38	2,35	1,91	1,95	1,91	1,78
31-5 мг	Среднее	90	91	92	92	92	92
	%ОСО	0,74	0,56	0,55	0,54	0,51	0,49
32-20 мг	Среднее	37	55	67	78	84	88
	%ОСО	1,27	0,66	0,67	0,71	0,72	0,80
32-100 мг	Среднее	67	81	86	89	90	90
	%ОСО	4,27	1,00	0,78	1,86	2,24	2,41

**Пример 35. Таблетки, приготовленные путем изменения характеристик наполнителей композиции 30**

[00541] На основе композиции 30 были изготовлены три различные смеси путем изменения характеристик двух наполнителей. Состав и физические свойства этих трех смесей приведены в таблице 39.

**Таблица 39. Краткое изложение состава и физических свойств смесей, приготовленных путем изменения характеристик наполнителей композиции 30**

--	<b>Композиция</b>	<b>Композиция</b>	<b>Композиция 35</b>
----	-------------------	-------------------	----------------------

	33	34	
<b>Ингредиент (вес.%)</b>			
Микронизированное соединение 1	12,00	12,00	12,00
SMCC (Prosolv HD90)	0	15,71	0
Маннит (Parteck M100)	0	0	63,54
Лактоза (Fast Flo 316)	0	63,54	0
Прежелатинизированный крахмал	15,71	0	15,71
Дикальция фосфат (Dical, Encompress)	63,54	0	0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol SD711)	6,00	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	1,00	1,00	1,00
SSF (PRUV)	1,75	1,75	1,75
<b>Всего</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
<b>Уплотненная валками лента и свойства гранул</b>			
<b>Твердая фракция ленты</b>	<b>0,756</b>	<b>0,718</b>	<b>0,666</b>
<b>Физические свойства</b>			
<b>Объемная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	<b>0,747</b>	<b>0,562</b>	<b>0,540</b>
<b>Насыпная плотность (г/см<sup>3</sup>)</b>	<b>1,067</b>	<b>0,815</b>	<b>0,772</b>
<b>Индекс Карра (%)</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>30</b>
<b>Разрез сита для конечной сита (% удержания)</b>			
710/25	0,6	1,0	0,7
600/30	2,4	5,1	4,7
425/40	8,7	13,8	13,0
250/60	26,9	15,6	17,5
150/100	24,2	12,7	14,0
63/230	25,6	25,0	29,1
<63рап	10,4	26,3	20,1
<b>Средний FRI (кг/с)</b>	<b>0,327</b>	<b>0,157</b>	<b>0,202</b>

[00542] Эти смеси содержат те же внутригранулярные и экстрагранулированные составы, что и композиция 30. Наполнитель и микронизированную форму С соединения 1

добавляли в ротационный смеситель и смешивали перед добавлением остатка внутригранулярного материала, который затем перемешивали, пропускали через коническую мельницу и перемешивали. Затем эту смесь гранулировали в сухом виде с помощью роликового пресса с встроенной мельницей. Конечные смеси смешивали в V-образном смесителе.

[00543] Одна дозировка каждой композиции была спрессована в таблетки путем таблетирования на таблеточном прессе Korsch. Данные о характеристиках этих таблеток показаны в таблице 40.

**Таблица 40. Данные характеристики для таблеток, приготовленных путем замены наполнителей композиции 30**

Композиция-Дозировка	Размер оборудования	Целевая масса (мг)	Твердость (кгс)	Твердая фракция таблетки	Время распадаемости. (с)
33-25 мг	5/16" стандартный круглый вогнутый	208,3	2-3	0,855	34-46
34-60 мг	13/32" стандартный круглый вогнутый	500	8-11	0,864	54-68
35-100 мг	1/2" стандартный круглый вогнутый	833,3	16-24	0,880	120-0140

[00544] Результаты тестирования растворения этих таблеток (25, 60 и 100 мг) обобщены в таблице 41.

**Таблица 41. Данные о растворении для таблеток, приготовленных путем изменения характеристик наполнителей для композиции 30**

Условия метода растворения	
Параметр	Условие
Устройство	Устройство USP 2 (весла)
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, pH 6,8 с 0,3% SDS для 25 мг, 0,4% SDS для 60 мг и 0,6% для 100 мг
Объем среды	900 мл
Размер контейнера	1000 мл
Температура	37,0 ± 0,5°C
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут
Фильтр	0,45 Джм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр
Результаты растворения (% растворения)	

Композиция-дозировка	Моменты времени (минуты)						
		10	20	30	45	60	75
33-25 мг	Среднее	59	74	80	84	86	98
	%ОСО	6,19	1,96	1,28	0,98	0,81	0,86
34-60 мг	Среднее	85	93	95	96	96	97
	%ОСО	0,79	0,17	0,42	0,50	0,53	0,49
35-100 мг	Среднее	85	95	96	97	97	98
	%ОСО	0,16	0,18	0,15	0,09	0,23	0,17

**Пример 36. Производство заполняемых вручную капсул с дозировкой 30, 50 и 100 мг и таблеток с дозировкой 30 и 100 мг с использованием композиции 30 с кросповидоном в качестве разрыхлителя**

[00545] Смесь, уплотненную вальцами, с тем же составом, что и композиция 30 (композиция 36), за исключением замены кроскармеллозы натрия на коповидон, готовили в соответствии с процедурой, описанной в примере 34, и вручную заполняли капсулы или прессовали в таблетки с различной дозировкой. Состав смеси для композиции 36 показан в таблице 42.

**Таблица 42. Состав уплотненной вальцами смеси на основе композиции 30 с использованием кросповидона в качестве разрыхлителя**

Ингредиент	Композиция 36 масс./масс. %
Микронизированная форма С соединения 1	12,00
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv HD90)	15,71
Маннит (Parteck M100)	63,54
Кросповидон (Polyplasdone XL-10)	5,000
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	0,500
Стеароилфумарат натрия (PRUV)	1,250
Кросповидон (Polyplasdone XL-10) экстрагранулированный	1,000
Стеароилфумарат натрия (PRUV), экстрагранулированный	0,500
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma), экстрагранулированный	0,500
Всего	100,0

[00546] Описание дозировок и составов, изготовленных из композиции 36, показано в таблице 43.

**Таблица 43. Описание дозировок и составов смеси, уплотненной вальцами, на основе композиции 30 с использованием кросповидона в качестве разрыхлителя**

Дозировка (мг)	Целевая масса наполнения или целевая масса (мг)	Состав	Размер оболочки капсулы
30	250	капсула	1
30	250	таблетка	---
100	833	таблетка	---
100	833	капсула	000
50	416	капсула	0

[00547] Две дозировки композиции 36 прессовали в таблетки путем таблетирования на таблеточном прессе Korsch. Данные о характеристиках этих таблеток показаны в таблице 44.

**Таблица 44. Физические свойства таблеток, изготовленных из композиции 36**

Содержание дозы (мг)	30	100
Общий вес таблетки, мг	250,0	833,3
Пресс-инструмент	5/16" стандартный круглый вогнутый	1/2" стандартный круглый вогнутый
Диапазон твердости (кгс)	9-11	23-31
Твердая фракция (среднее)	0,693	0,820
Диапазон времени распада (с)	27-29	50-81

[00548] Результаты испытаний на растворение для таблетки (30 мг) и двух капсул (30 и 50 мг), приготовленных из композиции 36, обобщены в таблице 45.

**Таблица 45. Данные о растворении для таблетки и двух капсул, приготовленных с использованием композиции 36**

Условия метода растворения	
Параметр	Условие
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами соответствующего размера/без грузил для таблеток)
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, pH 6,8 с 0,3% SDS
Объем среды	900 мл
Размер контейнера	1000 мл
Температура	37,0 ± 0,5°C
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр

Результаты растворения (% растворения)							
Состав (тип)	Моменты времени (минуты)						
		10	20	30	45	60	75
30 мг (капсула)	Среднее	67	88	93	96	97	101
	%ОСО	5,18	2,82	2,52	2,19	2,01	0,38
30 мг (таблетка)	Среднее	68	86	93	96	97	98
	%ОСО	0,85	0,57	0,40	0,40	0,46	0,36
50 мг (капсула)	Среднее	66	85	90	93	95	97
	%ОСО	1,55	0,87	0,63	0,61	0,55	0,27

**Пример 37. Таблетки, изготовленные из композиции 30**

[00549] Смесь из композиции 30 прессовали в таблетки (как миниатюрных, так и обычных размеров) с дозировкой в диапазоне от 2,5 до 100 мг. Конечную сухую гранулированную смесь композиции 30 прессовали в таблетки с использованием таблеточного пресса с одной станцией. Мини-таблетки по 2,5 мг прессовали с помощью инструмента с несколькими наконечниками. Обычные таблетки с дозировкой 7,5, 25, 30 и 100 мг прессовали с помощью стандартных инструментов. Подробная информация о составах таблеток, параметрах, свойствах и профилях растворения представлена в таблице 46.

**Таблица 46. Свойства и профили растворения таблеток, изготовленных из композиции 30**

--	Композиция 30			Композиция 30		
	7,5	30	50	2,5	25	100
Содержание дозы (мг)						
Общий вес таблетки, мг	62,5	250,0	416,7	20,8	208,0	833,3
Пресс-инструмент	3/16" стандартный круглый вогнутый	5/16" стандартный круглый вогнутый	13/32" стандартный круглый вогнутый	3 мм - круглый вогнутый, 8 несколько наконечников	6/15" стандартный круглый вогнутый	1/2" стандартный круглый вогнутый
Диапазон твердости (кгс)	7-11	7-11	11-17	0,5-8,5	5-11	18-23
Твердая фракция	0,953	0,841	0,838	Н/Д	0,885	0,914



<b>(среднее)</b>							
<b>Диапазон времени распада (с)</b>	112-138	47-68	68-79	Н/Д	50-69	114-160	
--							
<b>Условия метода растворения</b>							
<b>Параметр</b>	<b>Условие</b>						
Устройство	Устройство USP 2 (весла)						
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, рН 6,8, с 0,3% SDS (0,6% для 100 мг)						
Объем среды	900 мл (500 мл для 7,5 мг)						
Размер контейнера	1000 мл						
Температура	37,0 ± 0,5°C						
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)						
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут						
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр						
<b>Результаты растворения (% растворения)</b>							
<b>Дозировка</b>	<b>Моменты времени (минуты)</b>						
		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>
<b>7,5 мг</b>	Среднее	66	82	89	92	94	97
	%ОСО	1,30	1,56	1,96	1,86	1,82	1,02
<b>25 мг</b>	Среднее	78	91	94	96	96	96
	%ОСО	0,40	0,23	0,42	0,58	0,67	0,63
<b>30 мг</b>	Среднее	80	93	97	98	99	99
	%ОСО	0,87	0,64	0,61	0,46	0,53	0,52
<b>50 мг</b>	Среднее	88	97	98	99	99	99
	%ОСО	0,83	1,18	1,26	1,30	1,28	1,30
<b>100 мг</b>	Среднее	87	97	98	98	99	99
	%ОСО	0,31	0,49	0,56	0,71	0,59	0,61

[00550] Мини-таблетки часто используются для повышения гибкости дозирования путем заполнения пакетов или капсул. Например, для дозы 20 мг в капсулу размера 1 или 2 можно поместить около 8 мини-таблеток, для дозы 25 мг - около 10 мини-таблеток в капсулу размера 1, для дозы 30 мг - около 12 мини-таблеток в капсулу размера 1, для дозы 40 мг - около 16 мини-таблеток в капсулу размера 0, для дозы 50 мг - около 20 в капсулу

размера 00 и для дозы 60 мг - около 24 можно поместить в желатиновую капсулу размера 00.

**Пример 38. Получение заполненных вручную капсул с дозировкой 25, 40, 50 и 60 мг с композицией 30**

[00551] Композицию 30 использовали для получения капсул с разной дозировкой при разной целевой массе наполнения и разных размерах оболочек капсул. Для дозировки 25 мг использовали целевую массу наполнения 208 мг с капсулой размера 2. Для дозировки 40 мг использовали целевую массу наполнения 333 мг с капсулой размера 1. Для дозировки 50 мг использовали целевую массу наполнения 417 мг с капсулой размера 0. Для дозировки 60 мг использовали целевую массу наполнения 500 мг с капсулой размера 00. Целевая масса наполнения, размеры оболочки капсулы для различных дозировок и полученных дозировок приведены в таблице 47.

**Таблица 47. Целевая масса наполнения, размеры оболочки капсулы и дозировка для капсул, содержащих композицию 30**

Дозировка (мг)	Целевая масса наполнения (мг)	Размер оболочки капсулы
25	208	2
40	333	1
50	417	0
60	500	00

[00552] Результаты тестирования растворения для этих капсул обобщены в таблице 48.

**Таблица 48. Результаты испытаний на растворение капсул**

Условия метода растворения	
Параметр	Условие
Устройство	Устройство USP 2 (весла с грузилами соответствующего размера)
Среда	50 мМ натрийфосфатный буфер, pH 6,8 с 0,3% SDS (0,4% для 60 мг)
Объем среды	900 мл
Размер контейнера	1000 мл
Температура	37,0 ± 0,5°C
Скорость	0-60 минут: 75 об./мин., 60-75 минут: 250 об./мин. (бесконечность)
Моменты времени	10, 20, 30, 45, 60 и 75 минут
Фильтр	0,45 мкм, 25 мм нейлоновый шприцевой фильтр
Результаты растворения (% растворения)	

Композиция- Дозировка	Моменты времени (минуты)						
		10	20	30	45	60	75
30-25 мг	Среднее	72	91	96	98	99	99
	%ОСО	0,87	0,27	0,36	0,36	0,35	0,12
30-40 мг	Среднее	70	88	93	96	97	98
	%ОСО	3,19	1,90	1,80	1,70	1,50	1,97
30-50 мг	Среднее	72	91	96	98	99	100
	%ОСО	1,31	0,38	0,47	0,44	0,59	0,34
30-60 мг	Среднее	73	92	96	98	99	100
	%ОСО	1,59	1,06	1,19	1,33	1,32	0,57

### ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

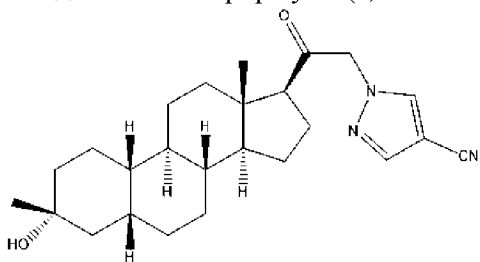
[00553] Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между любой из включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно здесь не указано. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта по любой причине, независимо от того, связано ли это с наличием известного уровня техники.

### ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00554] Данное изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в данном документе. Следовательно, объем данного изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в ее объем.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I),

причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

гранулометрический состав, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм;

предел текучести от около 40 МПа до около 200 МПа;

чувствительность к скорости деформации менее около 10%; и

угол контакта от около 60 градусов до около 110 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 20 мкм.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 13 мкм.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) имеют угол контакта от около 70 градусов до около 80 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) имеют угол контакта от около 70 градусов до около 75 градусов, при этом угол контакта измеряют с использованием метода неподвижной капли.

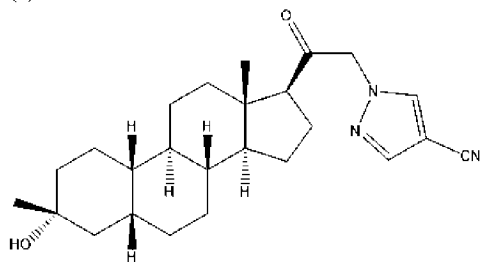
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, причем предел текучести кристаллической формы соединения по формуле (I) составляет от около 60 МПа до около 100 МПа.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, причем предел текучести кристаллической формы соединения по формуле (I) составляет от около 70 МПа до около 95 МПа.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, причем предел текучести кристаллической формы соединения по формуле (I) составляет от около 80 МПа до около 90 МПа.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения по формуле

(I)



(I),

при этом фармацевтическая композиция имеет по меньшей мере один из следующих признаков:

абсолютная плотность от около 1,0 г/см<sup>3</sup> до около 2,5 г/см<sup>3</sup>;

объемная плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпная плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность;

индекс Карра от около 10 до около 38;

от около 0,2% до около 90% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш), от около 0,2% до около 75% материала удерживается при прохождении фармацевтической композиции через сито 425/40 (микрон/меш) и от около 0,1% до около 55% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш);

твердая фракция от около 0,5 до около 0,95;

показатель скорости потока (FRI) от около 0,1 кг/сек до около 4 кг/сек; и

фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения по формуле (I) через приблизительно 20 минут, при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой абсолютная плотность составляет от около 1,1 г/см<sup>3</sup> до около 2,0 г/см<sup>3</sup>.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9 или п. 10, в которой абсолютная плотность составляет от около 1,2 г/см<sup>3</sup> до около 1,6 г/см<sup>3</sup>.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-11, в которой насыпная плотность составляет от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 0,9 г/см<sup>3</sup>.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-12, в которой насыпная плотность составляет от около 0,35 г/см<sup>3</sup> до около 0,85 г/см<sup>3</sup>.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-13, в которой насыпная плотность составляет от около 0,4 г/см<sup>3</sup> до около 0,85 г/см<sup>3</sup>.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-14, в которой насыпная плотность составляет от около 0,6 г/см<sup>3</sup> до около 0,85 г/см<sup>3</sup>.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-15, в которой насыпная плотность составляет от около 0,7 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup>.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-16, в которой объемная плотность составляет около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup>.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-17, в которой объемная плотность составляет около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 0,65 г/см<sup>3</sup>.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-17, в которой объемная плотность составляет около 0,4 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup>.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-19, в которой объемная плотность составляет около 0,5 г/см<sup>3</sup> до около 0,65 г/см<sup>3</sup>.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-20, причем от около 0,5% до около 75% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш).

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-21, причем от около 0,5% до около 60% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 710/25 (микрон/меш).

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-22, причем от около 2% до около 50% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40 (микрон/меш).

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-23, причем от около 5% до около 35% материала удерживается, когда фармацевтическая композиция проходит через сито 425/40 (микрон/меш).

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-24, причем от около 0,5% до около 30% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш).

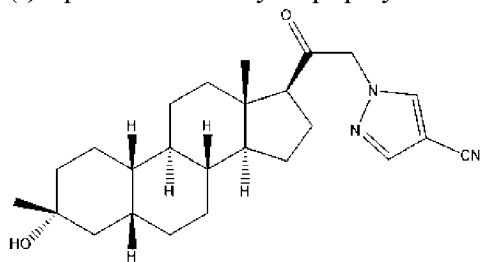
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-25, причем от около 1% до около 25% фармацевтической композиции удерживается при прохождении через сито 63/230 (микрон/меш).

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-26, в которой твердая фракция составляет от около 0,55 до около 0,95.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 9-27, в которой твердая фракция составляет от около 0,6 до около 0,85.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель;

смазывающее вещество; и

вещество, способствующее скольжению.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, причем наполнитель включает хрупкий наполнитель, вязкий наполнитель или их комбинацию.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29 или п. 30, причем наполнитель включает хрупкий наполнитель и вязкий наполнитель.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, в которой массовое соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя находится в диапазоне от около 1 к 9 до около 9 к 1.

33. Фармацевтическая композиция по п. 31 или п. 32, в которой массовое соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя находится в диапазоне от около 1 к 5 до около 5 к 1.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-33, в которой массовое соотношение хрупкого наполнителя и вязкого наполнителя находится в диапазоне от около 1 к 4 до около 4 к 1.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-34, в которой хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из сахара, неорганического материала и их комбинаций.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, в которой сахар выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, сахарозы, фруктозы, глюкозы, мальтозы и их комбинаций.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35, в которой неорганический материал выбран из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, гидроксиапатита, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната кальция, бентонита, каолина и их комбинаций.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-34, в которой хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, двухосновного фосфата кальция и их комбинаций.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-38, в которой вязкий наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полисахарида, целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилакрилата и их комбинаций.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, в которой целлюлоза выбрана из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гипромеллозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и их комбинаций.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-38, в которой вязкий наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-38, в которой вязкий наполнитель представляет собой крахмал.

43. Фармацевтическая композиция по п. 30 или п. 31, в которой наполнитель включает маннит и микрокристаллическую целлюлозу, а массовое отношение маннита к микрокристаллической целлюлозе составляет от около 1:4 до около 4:1.

44. Фармацевтическая композиция по п. 30 или п. 31, в которой наполнитель включает лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, а массовое отношение лактозы к микрокристаллической целлюлозе составляет от около 1:4 до около 4:1.

45. Фармацевтическая композиция по п. 30 или п. 31, в которой наполнитель включает двухосновный фосфат кальция и микрокристаллическую целлюлозу, а массовое отношение двухосновного фосфата кальция к микрокристаллической целлюлозе составляет от около 1:4 до около 4:1.

46. Фармацевтическая композиция по п. 30 или п. 31, в которой наполнитель включает маннит и крахмал, и массовое отношение маннита к крахмалу составляет от около 1:4 до около 4:1.

47. Фармацевтическая композиция по п. 30 или п. 31, в которой наполнитель включает двухосновный фосфат кальция и крахмал, а массовое отношение двухосновного фосфата кальция к крахмалу составляет от около 1:4 до около 4:1.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 29-47, в которой смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой кислоты, глицерилбегената и их комбинаций.

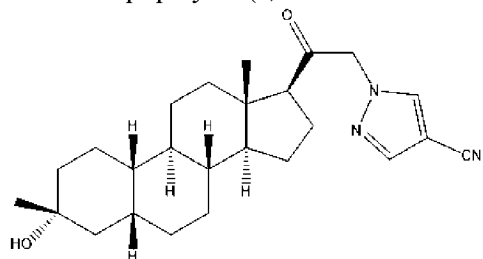
49. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 29-48, в которой вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, каолина, бентонита и их комбинаций.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 29-49, в которой фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель.

51. Фармацевтическая композиция по п. 50, в которой разрыхлитель выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, кросповидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I),

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 90% (масс./масс.) вязкого наполнителя;

от около 0% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) разрыхлителя;

от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) смазывающего вещества; и



от около 0,1% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению.

53. Фармацевтическая композиция по п. 52, в которой количество кристаллической формы соединения по формуле (I) составляет от около 0,4% (масс./масс.) до около 40% (масс./масс.).

54. Фармацевтическая композиция по п. 52 или п. 53, в которой количество кристаллической формы соединения по формуле (I) составляет от около 10% (масс./масс.) до около 40% (масс./масс.).

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-54, в которой количество хрупкого наполнителя составляет от около 30% (масс./масс.) до около 75% (масс./масс.).

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-55, в которой количество хрупкого наполнителя составляет от около 41% (масс./масс.) до около 45% (масс./масс.).

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-56, в которой количество вязкого наполнителя составляет от около 5% (масс./масс.) до около 25% (масс./масс.).

58. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-56, в которой количество вязкого наполнителя составляет от около 41% (масс./масс.) до около 45%.

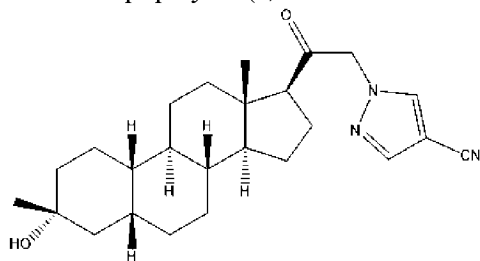
59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-58, в которой количество разрыхлителя составляет от около 2,5% (масс./масс.) до около 10% (масс./масс.).

60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-59, в которой количество смазывающего вещества составляет от около 0,25% (масс./масс.) до около 3,00% (масс./масс.).

61. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-60, в которой количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,25% (масс./масс.) до около 2,5% (масс./масс.).

62. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) от около 0,4% (масс./масс.) до около 36% (масс./масс.) кристаллической формы соединения по формуле (I)



от около 15% (масс./масс.) до около 75% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;

от около 10% (масс./масс.) до около 60% (масс./масс.) вязкого наполнителя;

от около 3% (масс./масс.) до около 12% (масс./масс.) разрыхлителя;

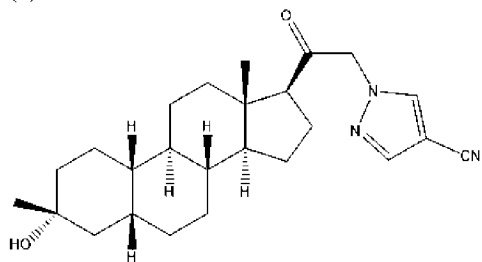
от около 0,25% (масс./масс.) до около 5% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и

от около 0,5% (масс./масс.) до около 3% (масс./масс.) смазывающего вещества.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) от около 10% (масс./масс.) до около 15% (масс./масс.) кристаллической формы соединения по формуле

(I)



(I);

от около 60% (масс./масс.) до около 70% (масс./масс.) хрупкого наполнителя;  
от около 10% (масс./масс.) до около 20% (масс./масс.) вязкого наполнителя;  
от около 4% (масс./масс.) до около 8% (масс./масс.) разрыхлителя;  
от около 0,5% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) вещества, способствующего скольжению; и

от около 1% (масс./масс.) до около 2% (масс./масс.) смазывающего вещества.

64. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-63, в которой хрупкий наполнитель представляет собой маннит.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-63, в которой хрупкий наполнитель представляет собой лактозу.

66. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-63, в которой хрупкий наполнитель представляет собой двухосновный фосфат кальция.

67. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-66, в которой вязкий наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-66, в которой вязкий наполнитель представляет собой крахмал.

69. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-68, в которой разрыхлитель выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, сшитого поливинилпирролидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, в которой разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

71. Фармацевтическая композиция по п. 69, в которой разрыхлитель представляет собой сшитый поливинилпирролидон.

72. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-70, в которой вещество, способствующее скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

73. Фармацевтическая композиция по п. 72, в которой вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

74. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 52-73, в которой смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, стеариновой кислоты и их комбинаций.

75. Фармацевтическая композиция по п. 74, в которой смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

76. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 29-75, в которой фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество.

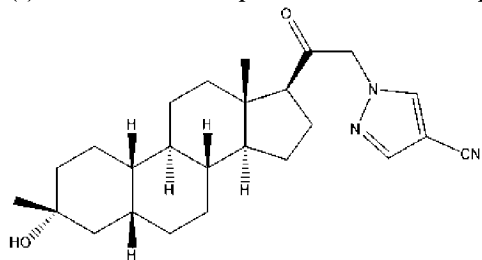
77. Фармацевтическая композиция по п. 76, в которой связующее вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, поливинилацетата, крахмала и их комбинаций.

78. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 29-77, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит смачивающее вещество.

79. Фармацевтическая композиция по п. 78, в которой смачивающее вещество выбрано из группы, состоящей из полоксамера, додецилсульфата натрия, докузата натрия и их комбинаций.

80. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 20 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I);

около 105,9 мг маннита;

около 26,2 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

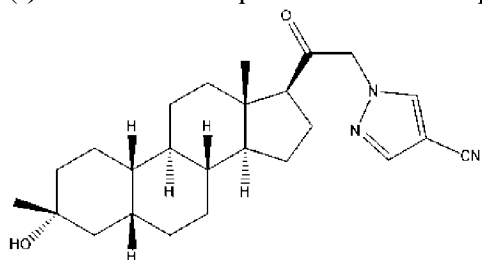
около 10 мг кроскармеллозы натрия;

около 1,7 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 2,9 мг стеарилфумарата натрия.

81. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 25 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I);

около 132 мг маннита;

около 32,7 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

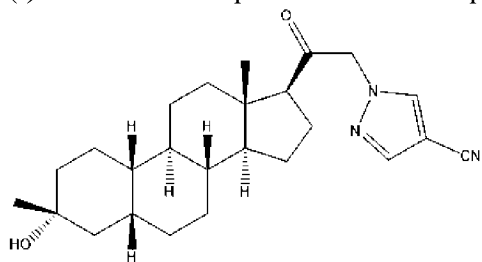
около 12,5 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,1 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 3,6 мг стеарилфумарата натрия.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 30 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



около 159 мг маннита;

около 39,3 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

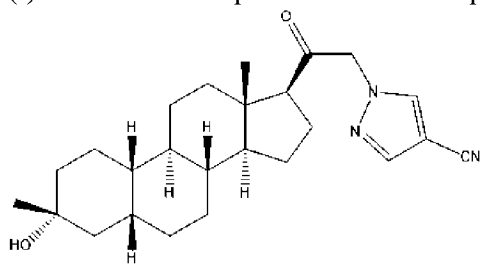
около 15 мг кроскармеллозы натрия;

около 2,5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 4,4 мг стеарилфумарата натрия.

83. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 40 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



около 212 мг маннита;

около 52,4 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

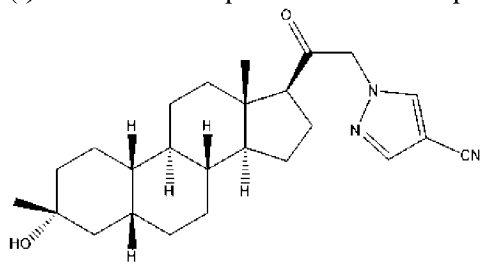
около 20 мг кроскармеллозы натрия;

около 3,3 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 5,8 мг стеарилфумарата натрия.

84. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 50 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



около 265 мг маннита;

около 65,5 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

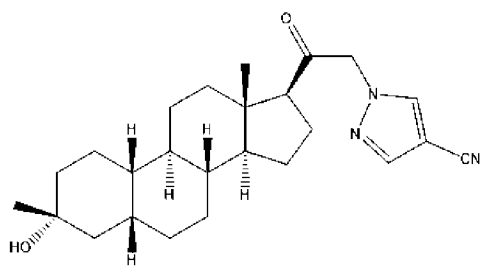
около 25 мг кроскармеллозы натрия;

около 4,2 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 7,3 мг стеарилфумарата натрия.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) около 60 мг кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I),

около 317,7 мг маннита;

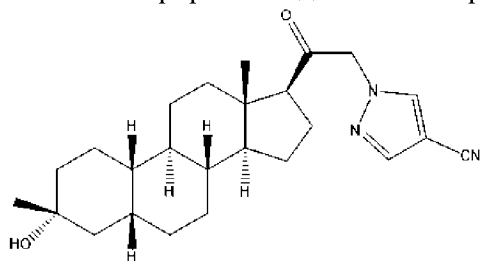
около 78,6 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы;

около 30 мг кроскармеллозы натрия;

около 5 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 8,8 мг стеарилфумарата натрия.

86. Фармацевтическая композиция, содержащая множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I)



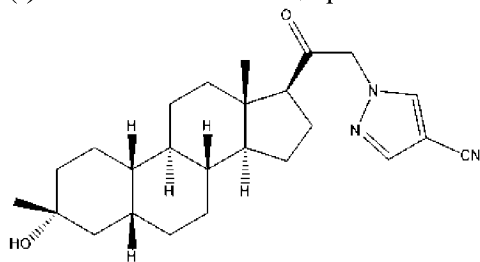
(I),

причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 100 мкм.

87. Фармацевтическая композиция по п. 85, в которой множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 20 мкм.

88. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

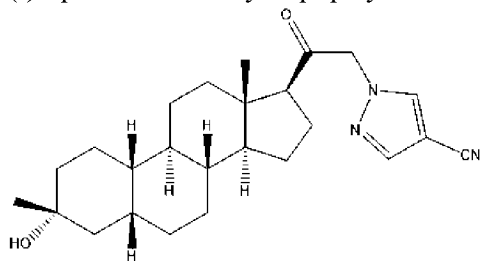
причем множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1

мкм до около 20 мкм.

89. Фармацевтическая композиция по п. 88, в которой множество частиц кристаллической формы соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D90 от около 1 мкм до около 13 мкм.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

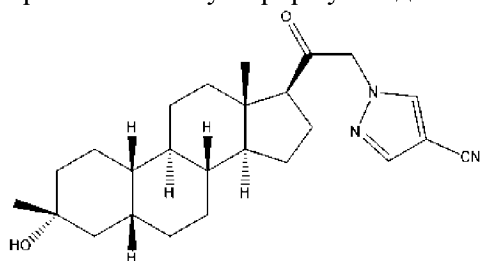
причем фармацевтическая композиция имеет объемную плотность от около 0,2 г/см<sup>3</sup> до около 0,8 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 1,1 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

91. Фармацевтическая композиция по п. 90, причем фармацевтическая композиция имеет объемную плотность от около 0,3 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,5 г/см<sup>3</sup> до около 0,9 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

92. Фармацевтическая композиция по п. 90, причем фармацевтическая композиция имеет объемную плотность от около 0,4 г/см<sup>3</sup> до около 0,7 г/см<sup>3</sup> и насыпную плотность от около 0,5 г/см<sup>3</sup> до около 0,9 г/см<sup>3</sup>, при этом насыпная плотность фармацевтической композиции выше, чем объемная плотность.

93. Фармацевтическая композиция, содержащая:

кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

(iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их

комбинаций,

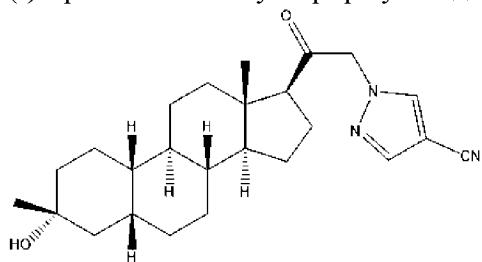
при этом фармацевтическая композиция имеет средний показатель скорости потока (FRI) от около 0,05 до около 3,1 кг/с.

94. Фармацевтическая композиция по п. 93, причем фармацевтическая композиция имеет среднее (FRI) от около 0,2 до около 1,5 кг/с.

95. Фармацевтическая композиция по п. 93, причем фармацевтическая композиция имеет среднее (FRI) от около 0,4 до около 0,9 кг/с.

96. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

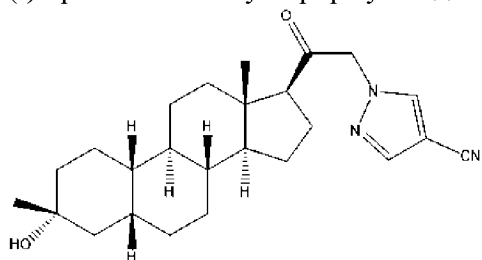
одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 50% соединения по формуле (I) через приблизительно 20 минут, при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

97. Фармацевтическая композиция по п. 96, причем фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 65% соединения формулы (I) через приблизительно 30 минут при тестировании с использованием устройства USP 1 или USP 2.

98. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) кристаллическую форму соединения по формуле (I)



(I);

наполнитель; и

одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций,

причем фармацевтическая композиция демонстрирует следующий профиль

растворения:

по меньшей мере около 70% соединения по формуле (I) высвобождается через приблизительно 20 минут; и

по меньшей мере около 80% соединения по формуле (I) высвобождается через приблизительно 30 минут при тестировании в около 500 мл до около 900 мл 50 мМ натрий-фосфатного буфера, рН 6,8 с от около 0,2% до около 0,6% SDS в устройстве USP 2 при около 37°C.

99. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-98, в которой кристаллическая форма соединения по формуле (I) включает кристаллическую форму А, причем кристаллическая форма А демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую характеристические пики при следующих углах дифракции (2 $\theta$ ): 9,5°  $\pm$  0,2°, 10,8°  $\pm$  0,2°, 13,2°  $\pm$  0,2°, 14,9°  $\pm$  0,2°, 16,0°  $\pm$  0,2°, 18,3°  $\pm$  0,2°, 18,9°  $\pm$  0,2°, 21,1°  $\pm$  0,2°, 21,6°  $\pm$  0,2° и 23,5°  $\pm$  0,2°.

100. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-98, в которой кристаллическая форма соединения по формуле (I) включает кристаллическую форму С, причем кристаллическая форма С демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую характеристические пики при следующих углах дифракции (2 $\theta$ ): 9,9°  $\pm$  0,2°, 11,8°  $\pm$  0,2°, 13,4°  $\pm$  0,2°, 14,4°  $\pm$  0,2°, 14,8°  $\pm$  0,2°, 17,0°  $\pm$  0,2°, 20,7°  $\pm$  0,2°, 21,5°  $\pm$  0,2° и 22,6°  $\pm$  0,2°.

101. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-100, в которой кристаллическая форма соединения по формуле (I) включает кристаллическую форму А и кристаллическую форму С.

102. Лекарственная форма, предназначенная для перорального введения, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-101.

103. Лекарственная форма по п. 102, причем лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из порошка, саше, стикпака, капсулы, минитаблетки и таблетки.

104. Лекарственная форма по п. 102 или п. 103, причем лекарственная форма представляет собой капсулу.

105. Лекарственная форма по п. 104, причем размер капсулы выбран из группы, состоящей из 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

106. Лекарственная форма по п. 104 или п. 105, причем общая масса фармацевтической композиции в капсуле составляет от около 25 мг до около 1000 мг.

107. Лекарственная форма по п. 102 или п. 103, причем лекарственная форма представляет собой таблетку.

108. Лекарственная форма по п. 107, причем общая масса фармацевтической композиции в таблетке составляет от около 20 мг до около 1000 мг.

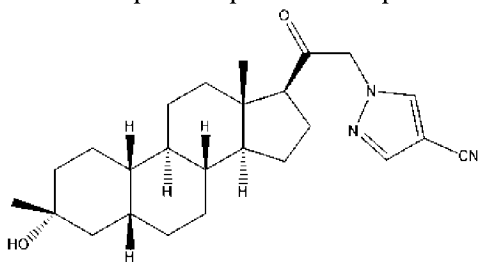
109. Лекарственная форма по п. 107 или п. 108, причем таблетка дополнительно содержит покрытие.

110. Лекарственная форма по п. 109, причем покрытие содержит поливиниловый спирт.



111. Способ получения фармацевтической композиции, включающий:

(а) микронизацию кристаллической формы соединения по формуле (I) с получением микронизированной кристаллической формы соединения по формуле (I)



причем микронизированная кристаллическая форма соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим

составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 100 мкм;

смешивание микронизированной кристаллической формы соединения по формуле (I) с помощью одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с получением смеси;

гранулирование смеси с получением гранул;

размалывание гранул с получением интрагранулярной фазы; и

смешивание интрагранулярной фазы с одним или несколькими экстрагранулированными фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

112. Способ по п. 111, в котором на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 20 мкм.

113. Способ по п. 111 или п. 112, в котором на стадии (а) микронизированная кристаллическая форма соединения по формуле (I) характеризуется гранулометрическим составом, который определяется D<sub>90</sub> от около 1 мкм до около 13 мкм.

114. Способ по любому из пп. 111-113, в котором на стадии (b) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбраны из группы, состоящей из наполнителя, разрыхлителя, связующего вещества, смачивающего вещества, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и их комбинаций.

115. Способ по любому из пп. 111-113, в котором на стадии (b) микронизированное кристаллическое соединение по формуле (I) смешивают с наполнителем, разрыхлителем, смазывающим веществом и веществом, способствующим скольжению.

116. Способ по п. 113 или п. 115, в котором на стадии (b) наполнитель выбран из группы, состоящей из хрупкого наполнителя, вязкого наполнителя и их комбинаций.

117. Способ по любому из пп. 113-116, в котором на стадии (b) наполнитель включает хрупкий наполнитель и вязкий наполнитель.

118. Способ по п. 116 или п. 117, в котором на стадии (b) хрупкий наполнитель выбран из группы, состоящей из маннита, лактозы, двухосновного фосфата кальция и их комбинаций.

119. Способ по п. 116 или п. 117, в котором на стадии (b) вязкий наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полисахарида, целлюлозы, поливинилпирролидона, поливинилакрилата и их комбинаций.

120. Способ по любому из пп. 111-119, в котором на стадии (b) разрыхлитель выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, сшитого поливинилпирролидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

121. Способ по любому из пп. 111-120, в котором на стадии (b) вещество, способствующее скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

122. Способ по любому из пп. 111-121, в котором на стадии (b) смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, стеариновой кислоты и их комбинаций.

123. Способ по любому из пп. 111-122, в котором на стадии (c) гранулы имеют твердую фракцию от около 0,5 до около 0,95.

124. Способ по любому из пп. 111-123, в котором на стадии (c) гранулы имеют твердую фракцию от около 0,6 до около 0,85.

125. Способ по любому из пп. 111-124, в котором на стадии (e) одно или несколько экстрагранулированных вспомогательных веществ выбраны из группы, состоящей из разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению и их комбинаций.

126. Способ по любому из пп. 111-125, в котором на стадии (e) интрагранулярную фазу смешивают с разрыхлителем, смазывающим веществом и веществом, способствующим скольжению.

127. Способ по п. 125 или п. 126, в котором на стадии (e) разрыхлитель выбран из группы, состоящей из гликолята крахмала натрия, сшитого поливинилпирролидона, кроскармеллозы натрия и их комбинаций.

128. Способ по любому из пп. 125-127, в котором на стадии (e) вещество, способствующее скольжению, выбрано из коллоидного диоксида кремния, талька и их комбинаций.

129. Способ по любому из пп. 125-128, в котором на стадии (e) смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, бегената глицерина, стеариновой кислоты и их комбинаций.

130. Способ по любому из пп. 111-129, в котором способ дополнительно включает прессование фармацевтической смеси в таблетку.

131. Способ по п. 130, в котором таблетка содержит покрытие, причем покрытие включает один или несколько пленкообразующих полимеров, выбранных из группы, состоящей из гипромеллозы, этилцеллюлозы, поливинилпирролидона, полиакрилата, пластификатора и их комбинаций.

132. Способ по п. 131, в котором покрытие содержит краситель, выбранный из группы, состоящей из диоксида титана, алюминиевого лака, оксида железа, сажи и их комбинаций.

133. Способ по любому из пп. 111-129, при этом способ дополнительно включает заполнение капсулы фармацевтической смесью.

134. Способ по п. 133, в котором размер капсулы составляет 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

135. Способ по п. 133 или п. 134, в котором капсула содержит желатин, полисахарид, крахмал, гипромеллозу или их комбинации.

136. Способ по любому из пп. 133-135, в котором капсулы содержат краситель, причем краситель выбран из группы, состоящей из диоксида титана, алюминиевого лака, оксида железа, сажи и их комбинаций.

137. Способ лечения бессонницы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

138. Способ лечения большого депрессивного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

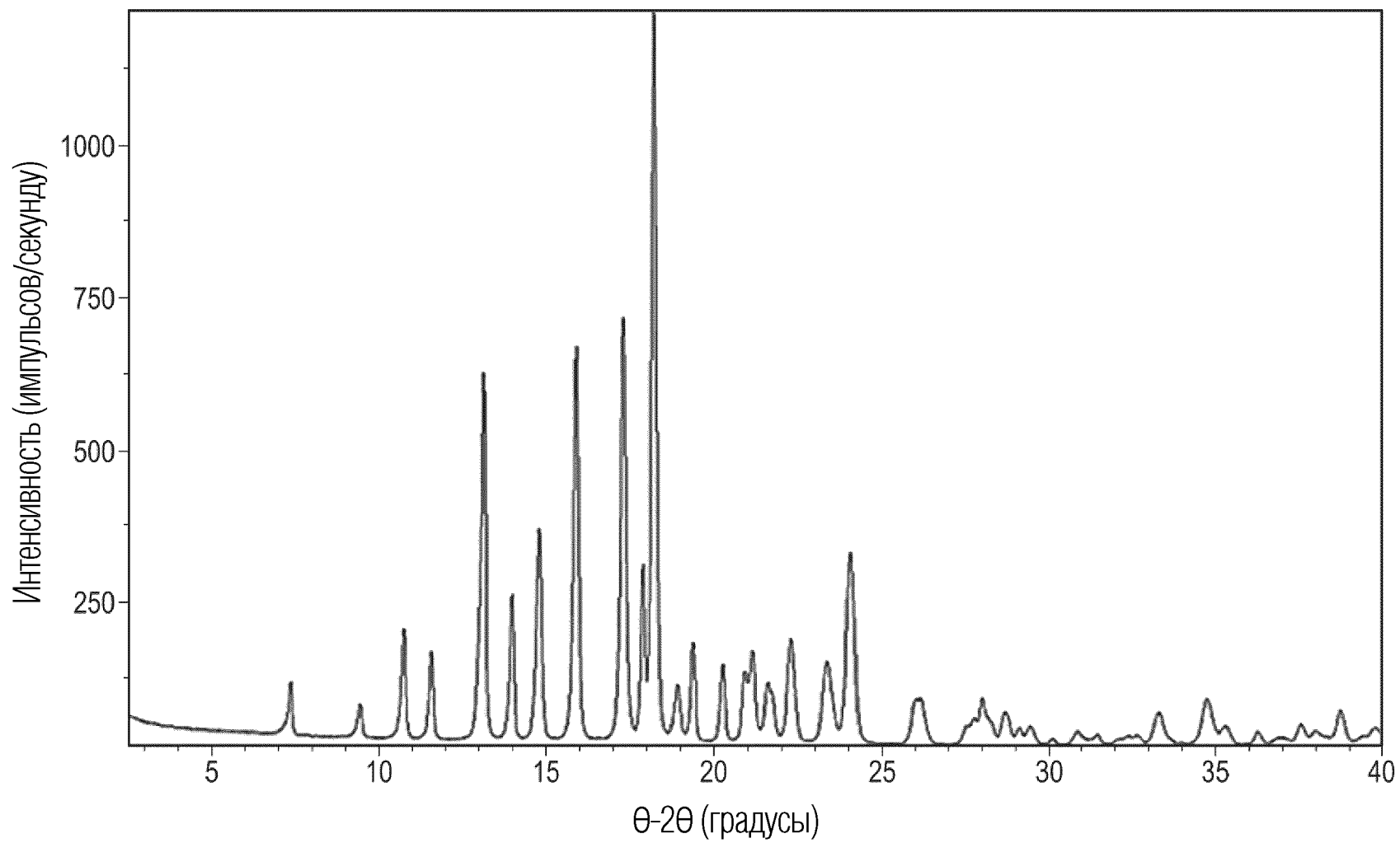
139. Способ лечения биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

140. Способ лечения послеродовой депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

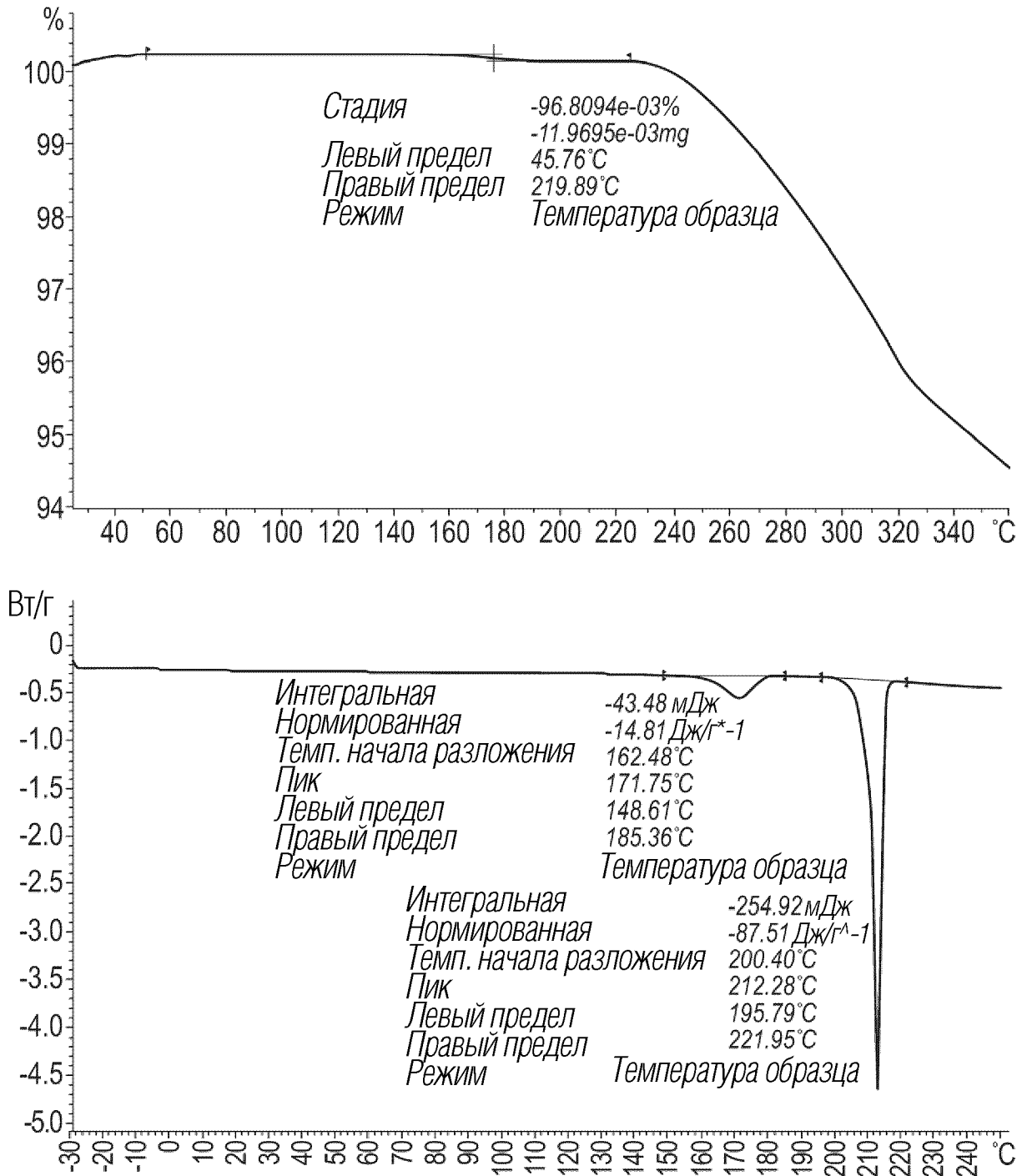
141. Способ лечения тревожности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

142. Способ лечения терапевтически резистентной депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции/композиции по любому из пп. 1-101 или лекарственной формы по любому из пп. 102-110.

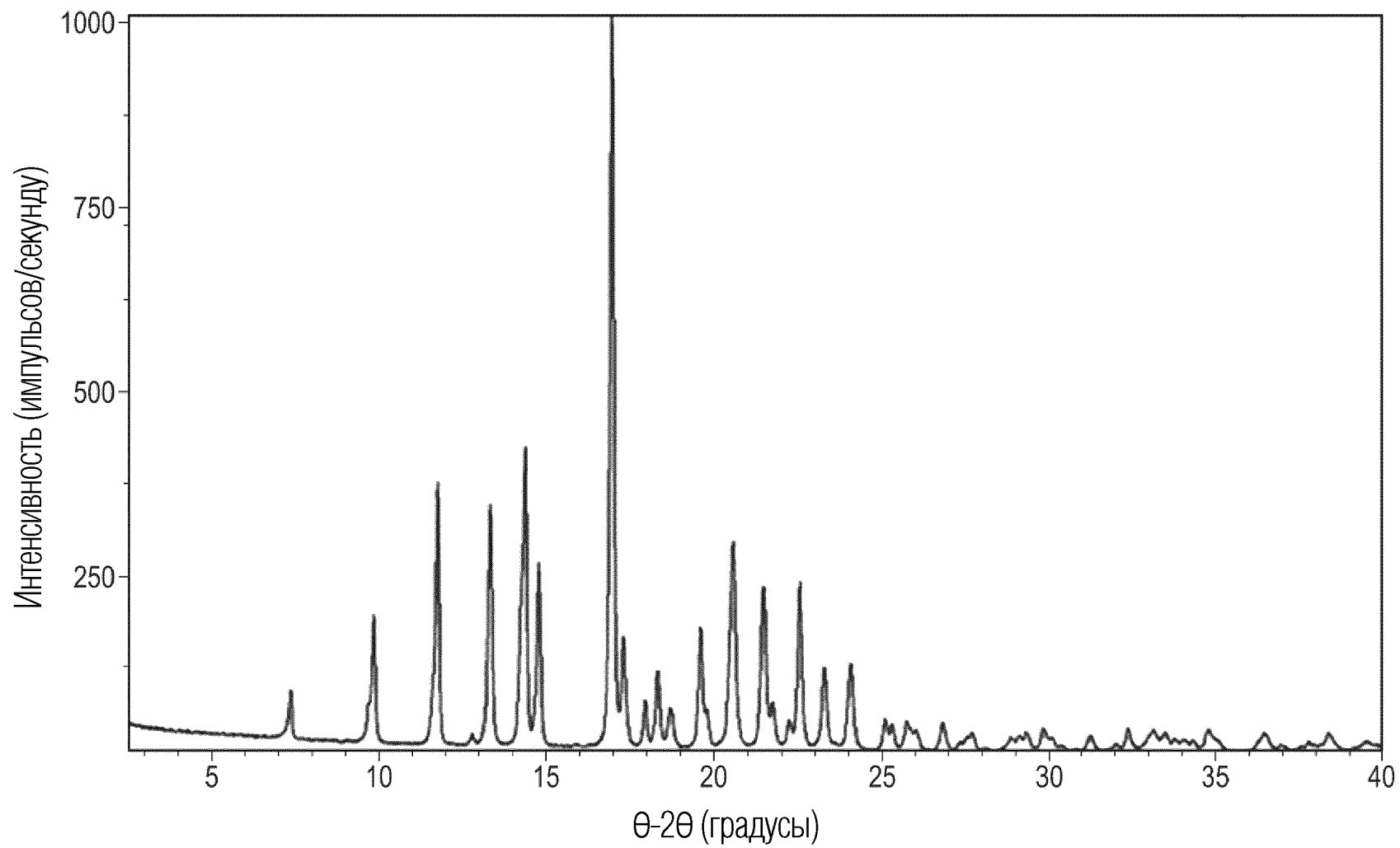
По доверенности



ФИГ. 1А

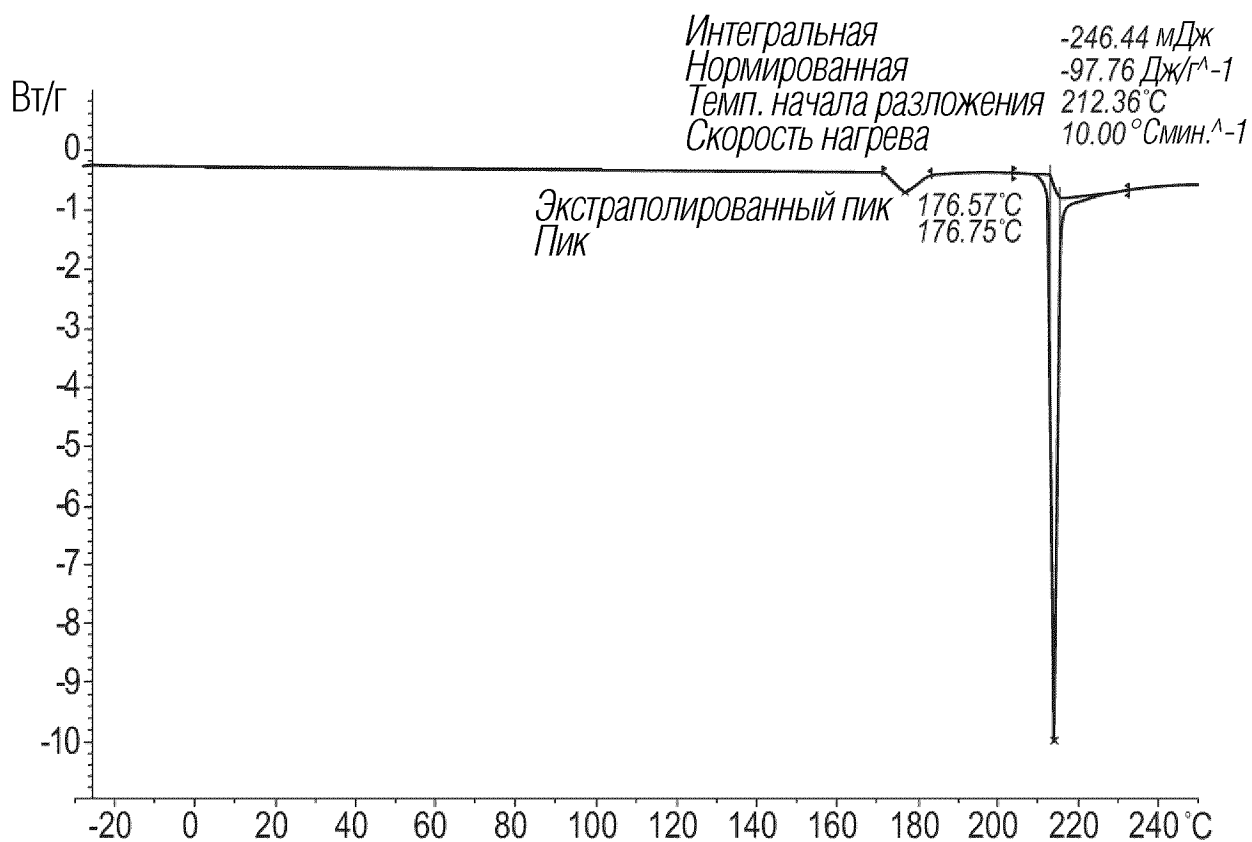
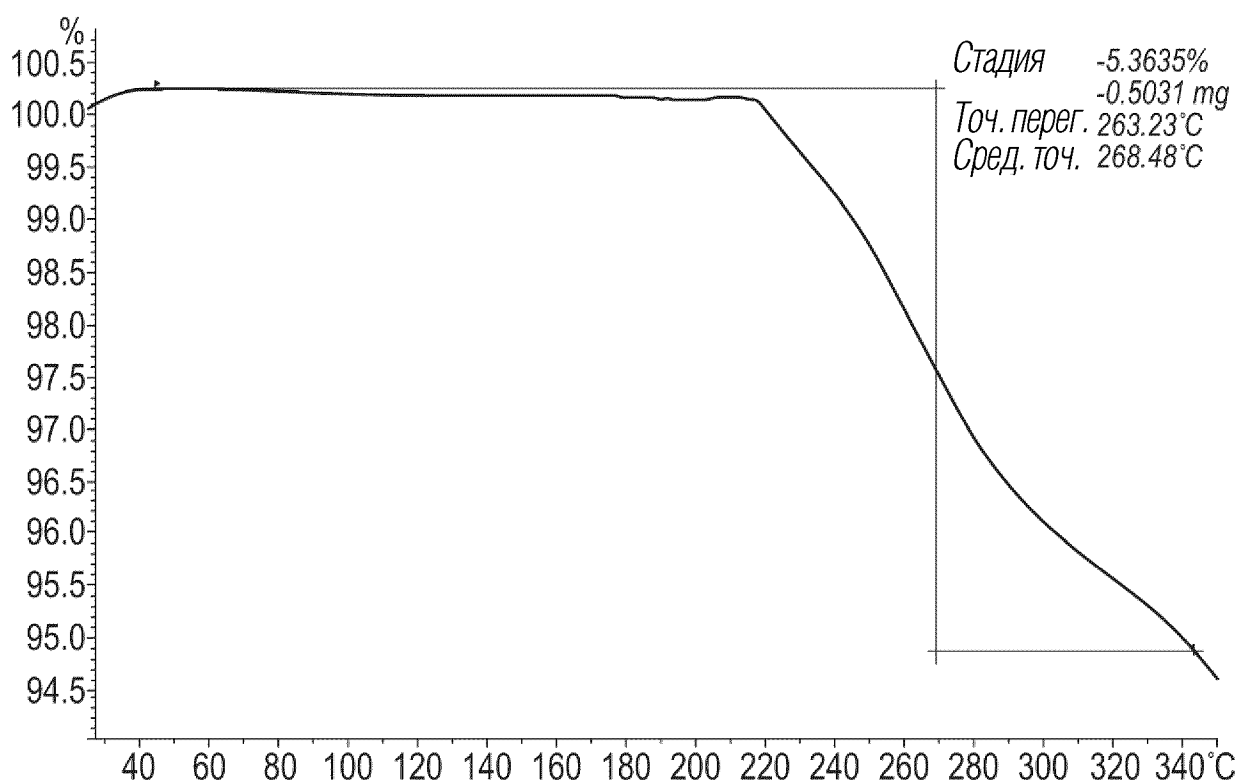


ФИГ. 1В



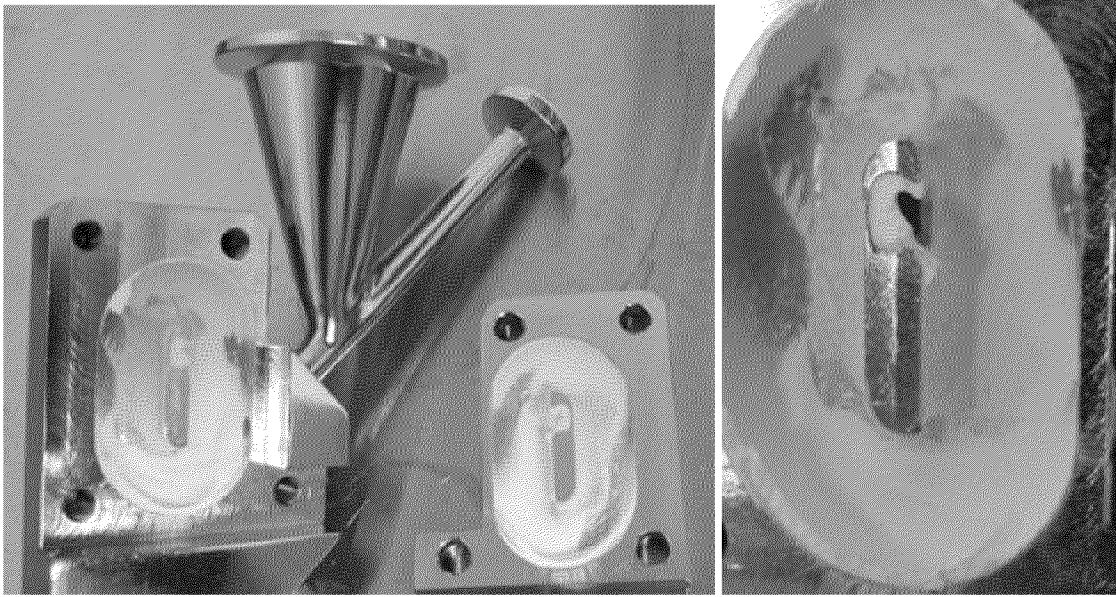
ФИГ. 2А

4/25



ФИГ. 2В

5/25



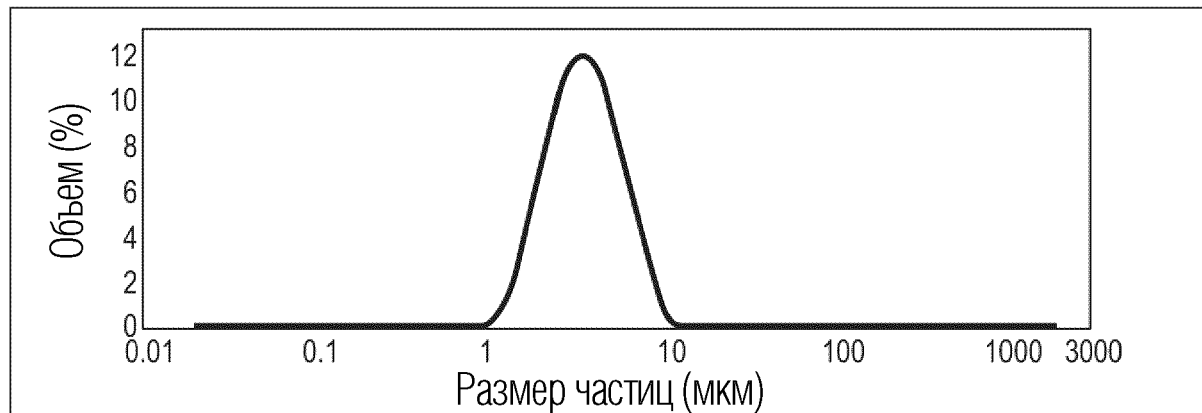
ФИГ. 3



$D(v, 0.1): 1.913$  (МКМ)

$D(v, 0.5): 3.526$  (МКМ)

$D(v, 0.9): 6.602$  (МКМ)

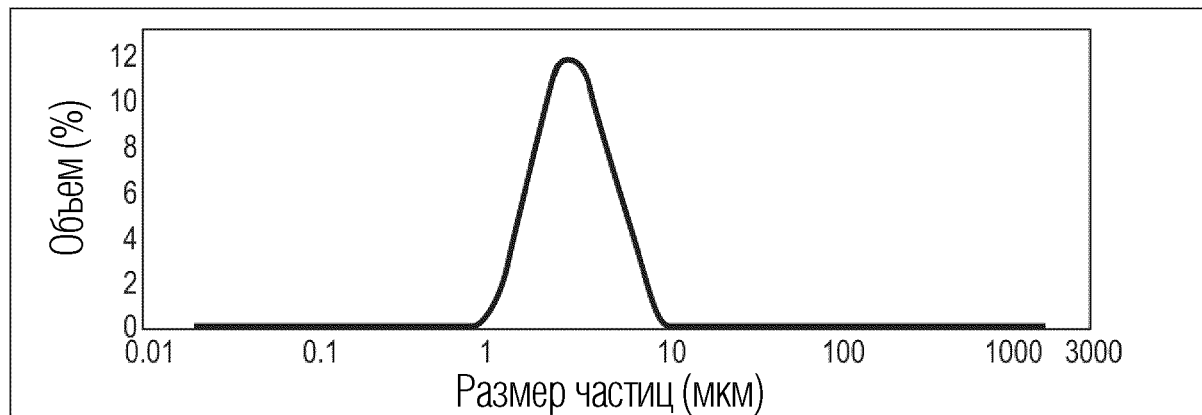


**ФИГ. 4А**

$D(v, 0.1): 1.719$  (МКМ)

$D(v, 0.5): 3.187$  (МКМ)

$D(v, 0.9): 6.144$  (МКМ)

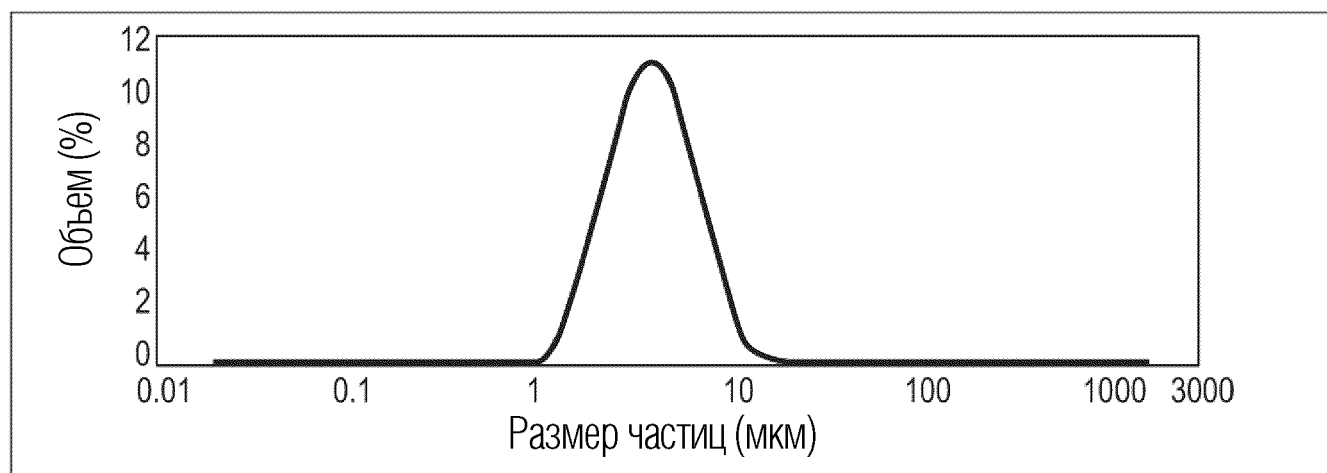


**ФИГ. 4В**

$D(v, 0.1): 2.143$  (мкм)

$D(v, 0.5): 4.062$  (мкм)

$D(v, 0.9): 8.020$  (мкм)

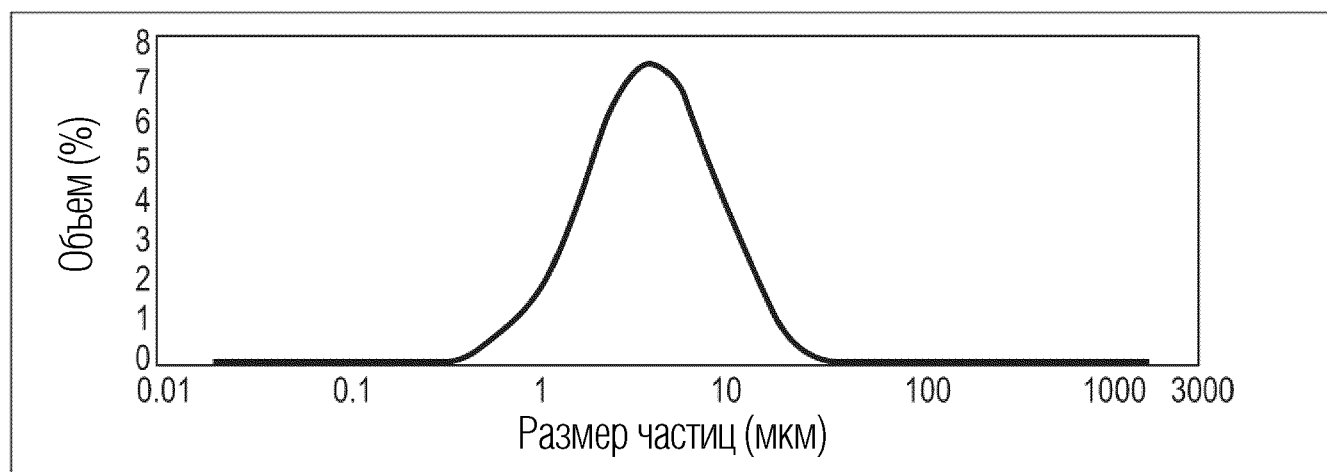


ФИГ. 4С

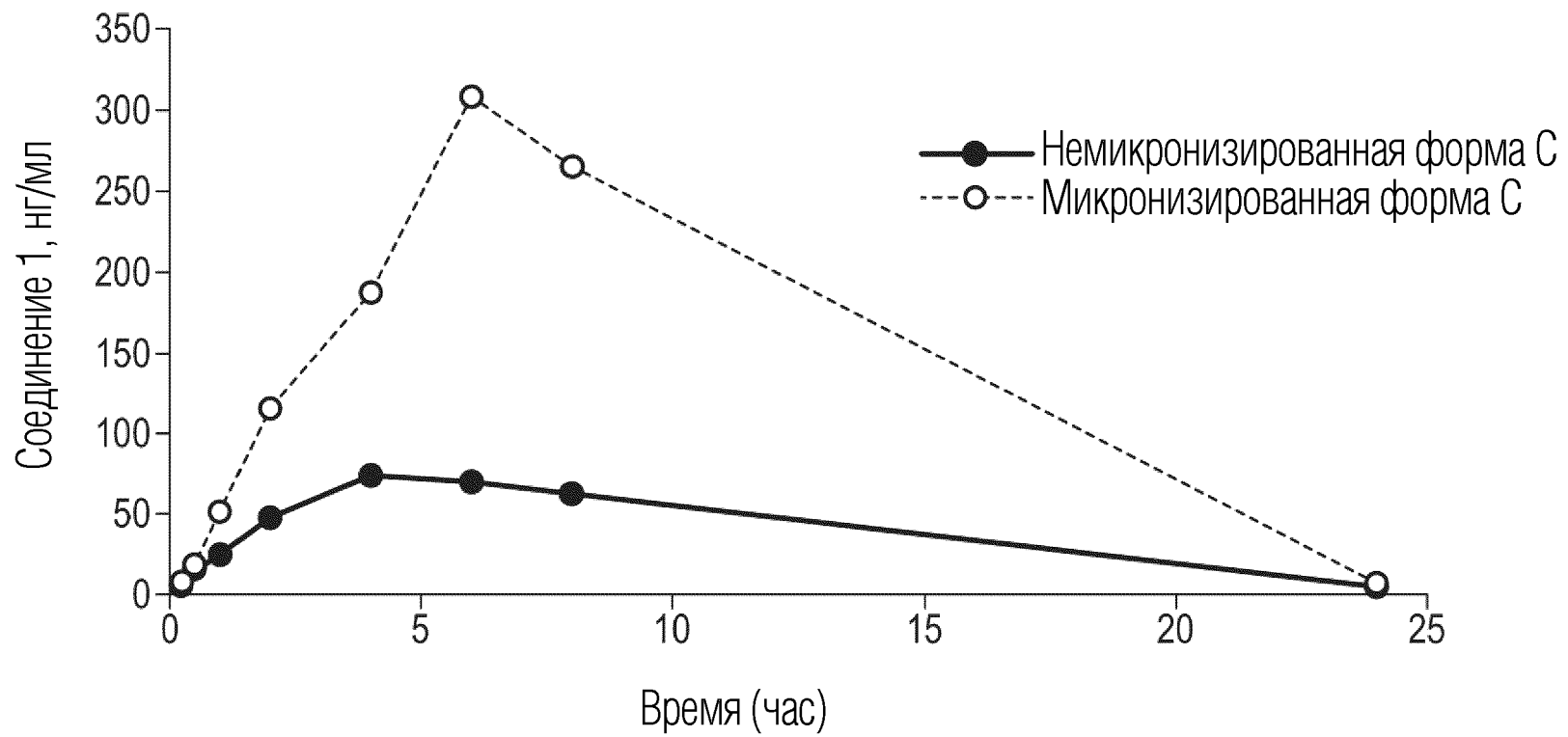
$D(v, 0.1): 1.504$  (мкм)

$D(v, 0.5): 4.174$  (мкм)

$D(v, 0.9): 11.094$  (мкм)

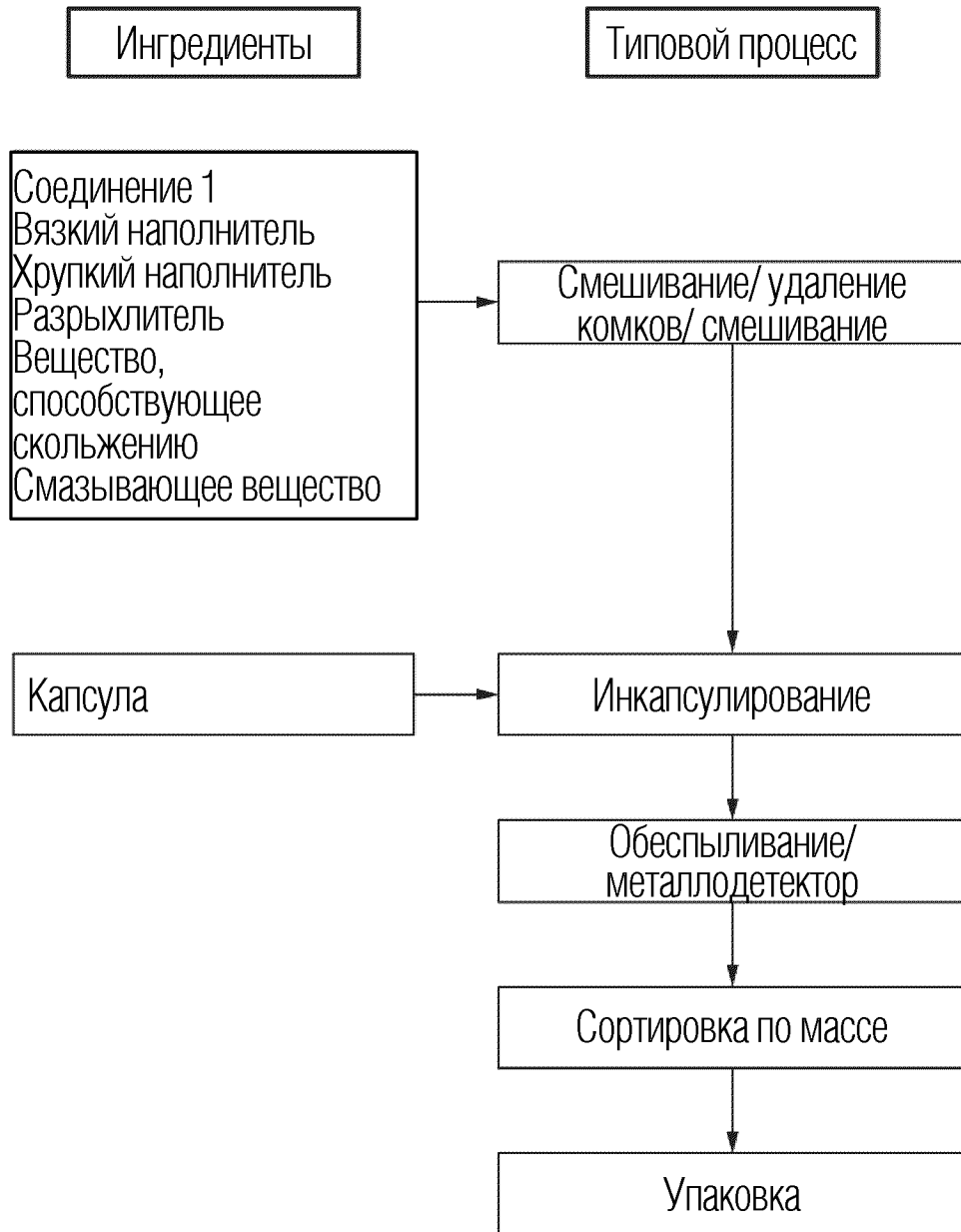


ФИГ. 5

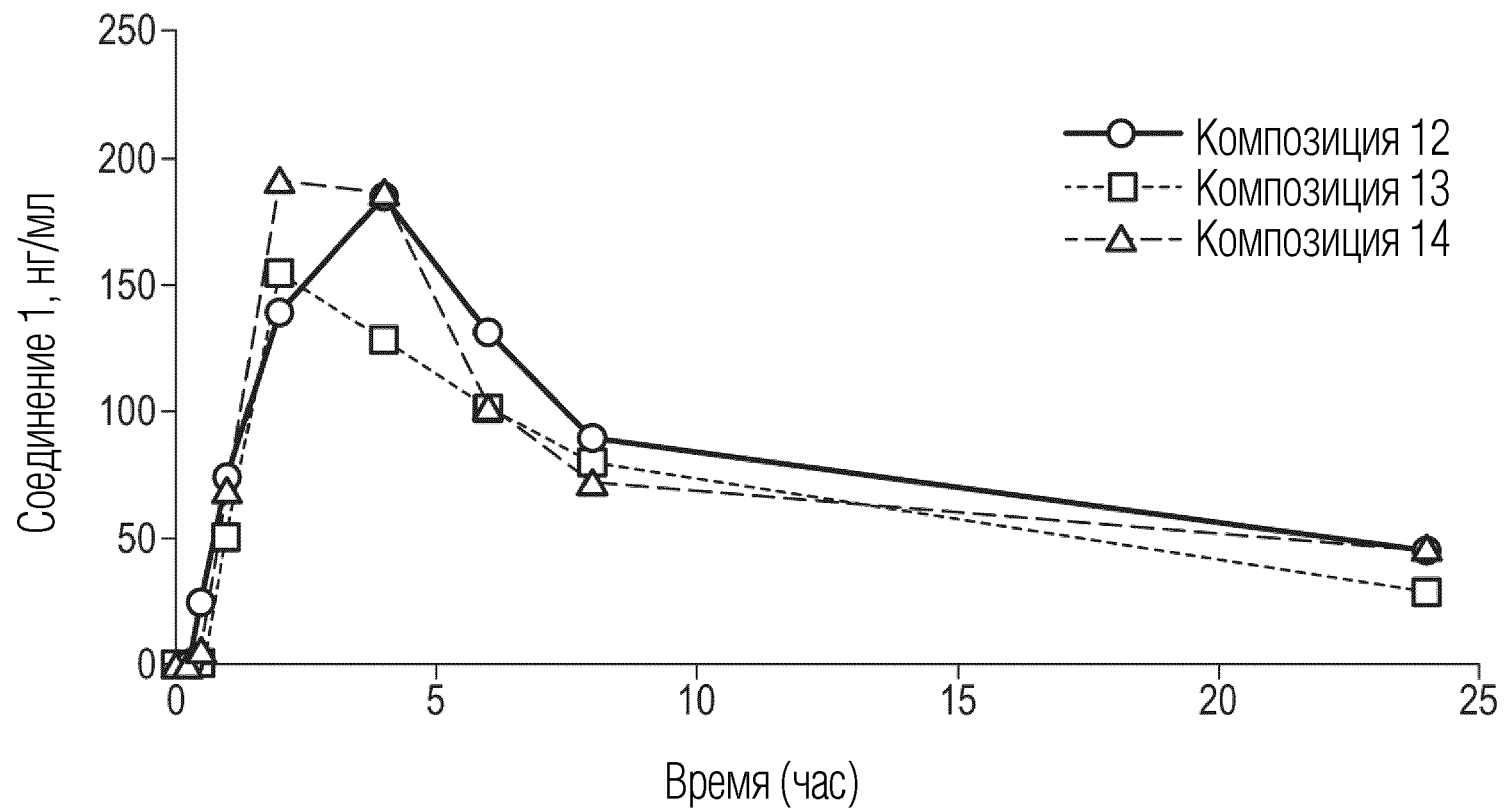


ФИГ. 6

## Процедура изготовления прямой смеси



ФИГ. 7



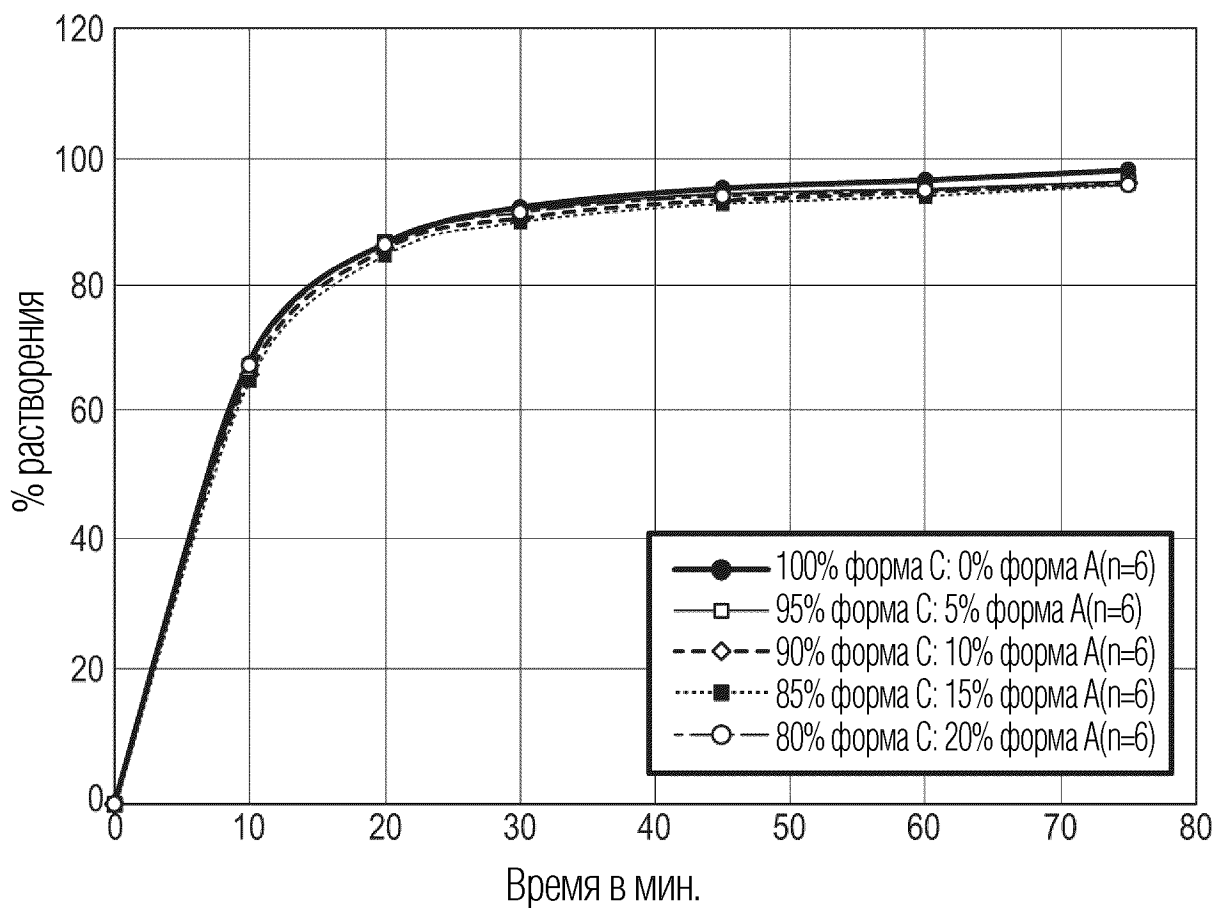
ФИГ. 8

## Процесс сухого гранулирования (Вальцевание)



ФИГ. 9

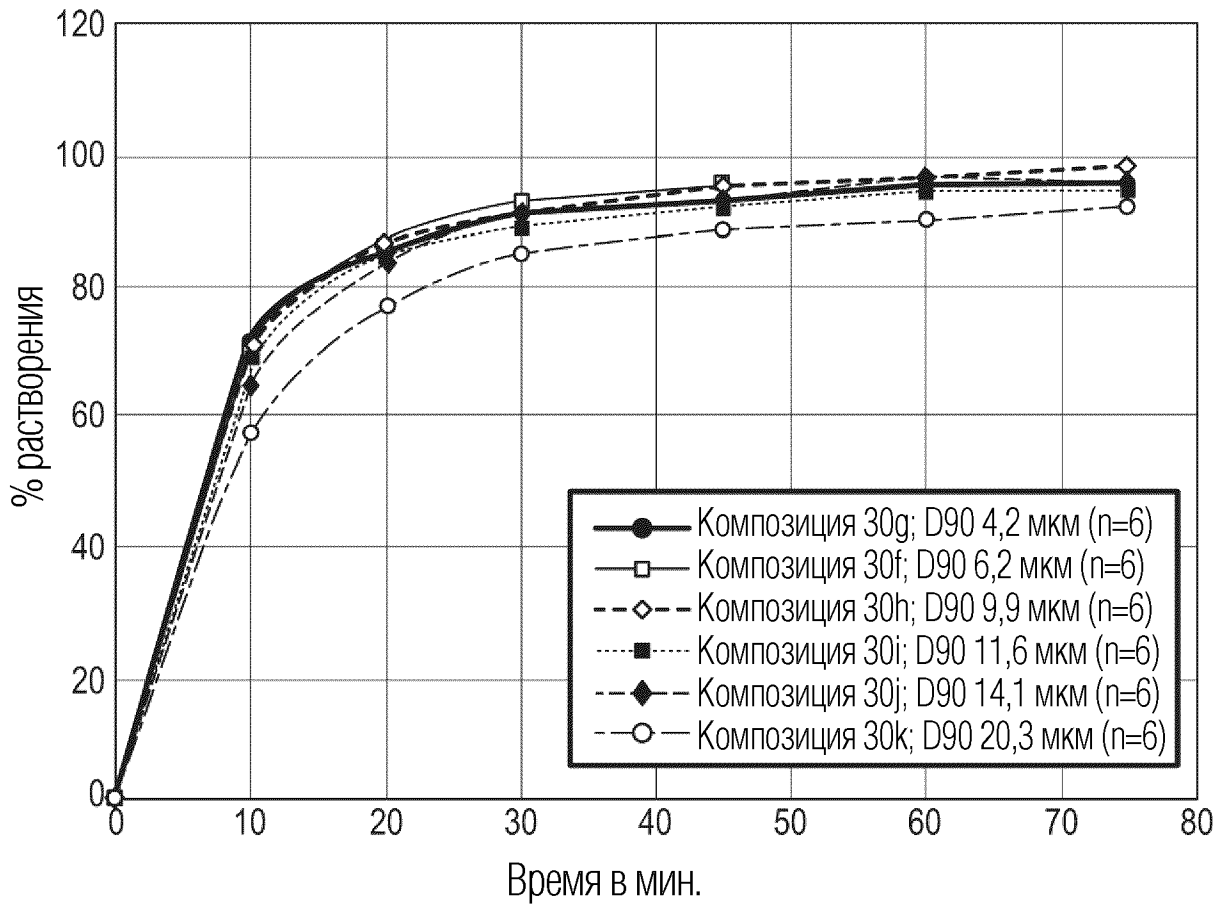
Профили растворения капсул Соединения 1 дозой 30 мг



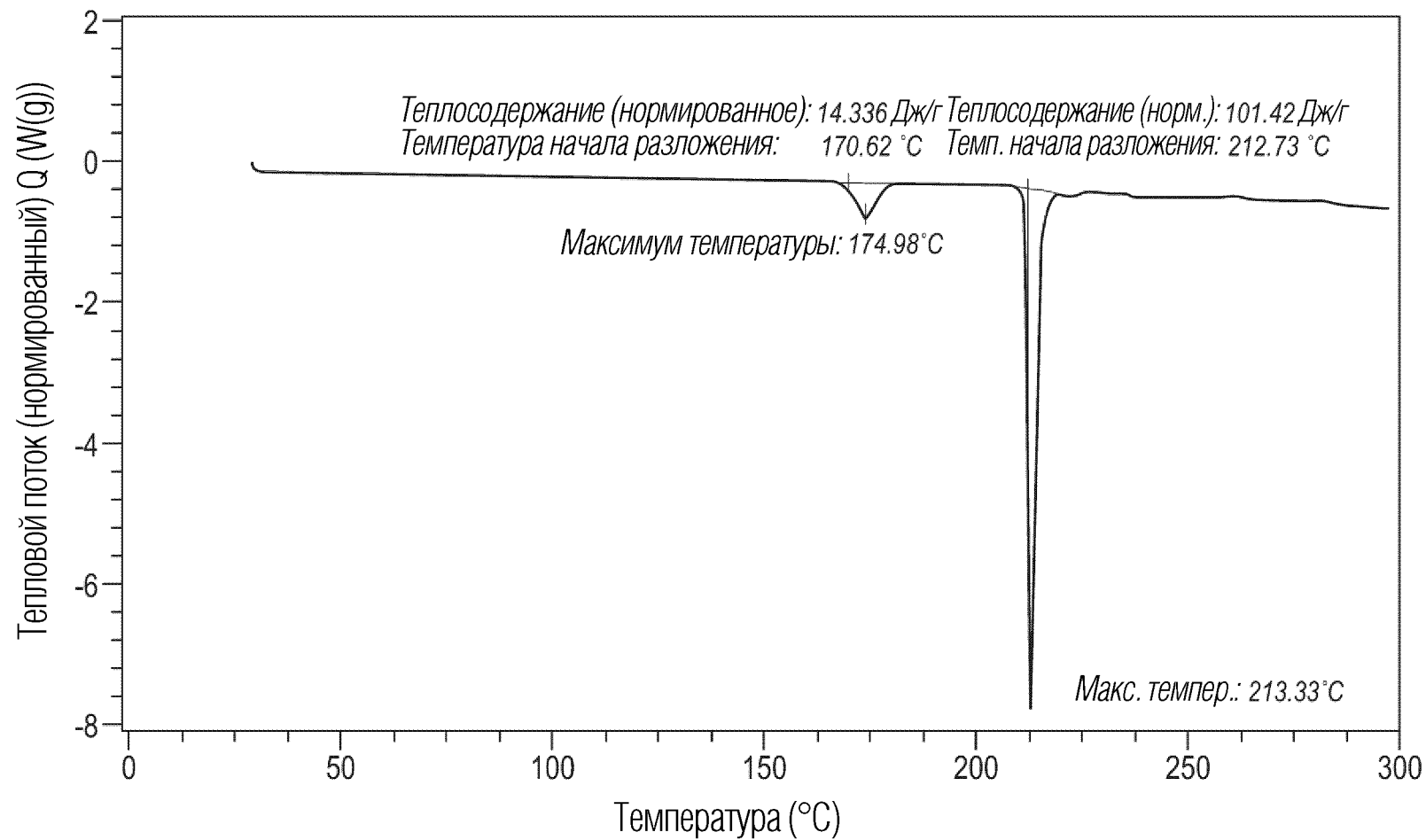
ФИГ. 10



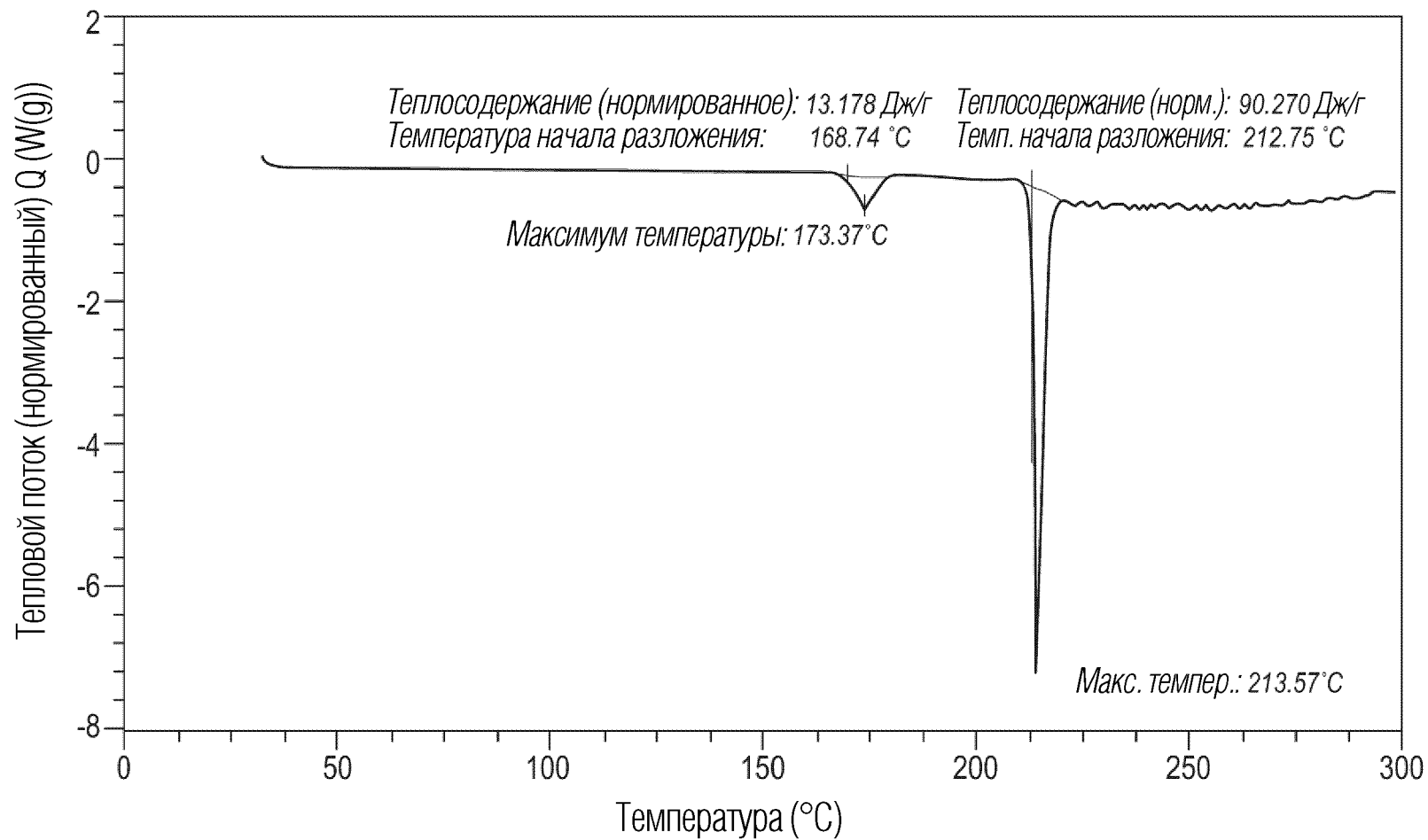
Профили растворения капсул Соединения 1 дозой 30 мг



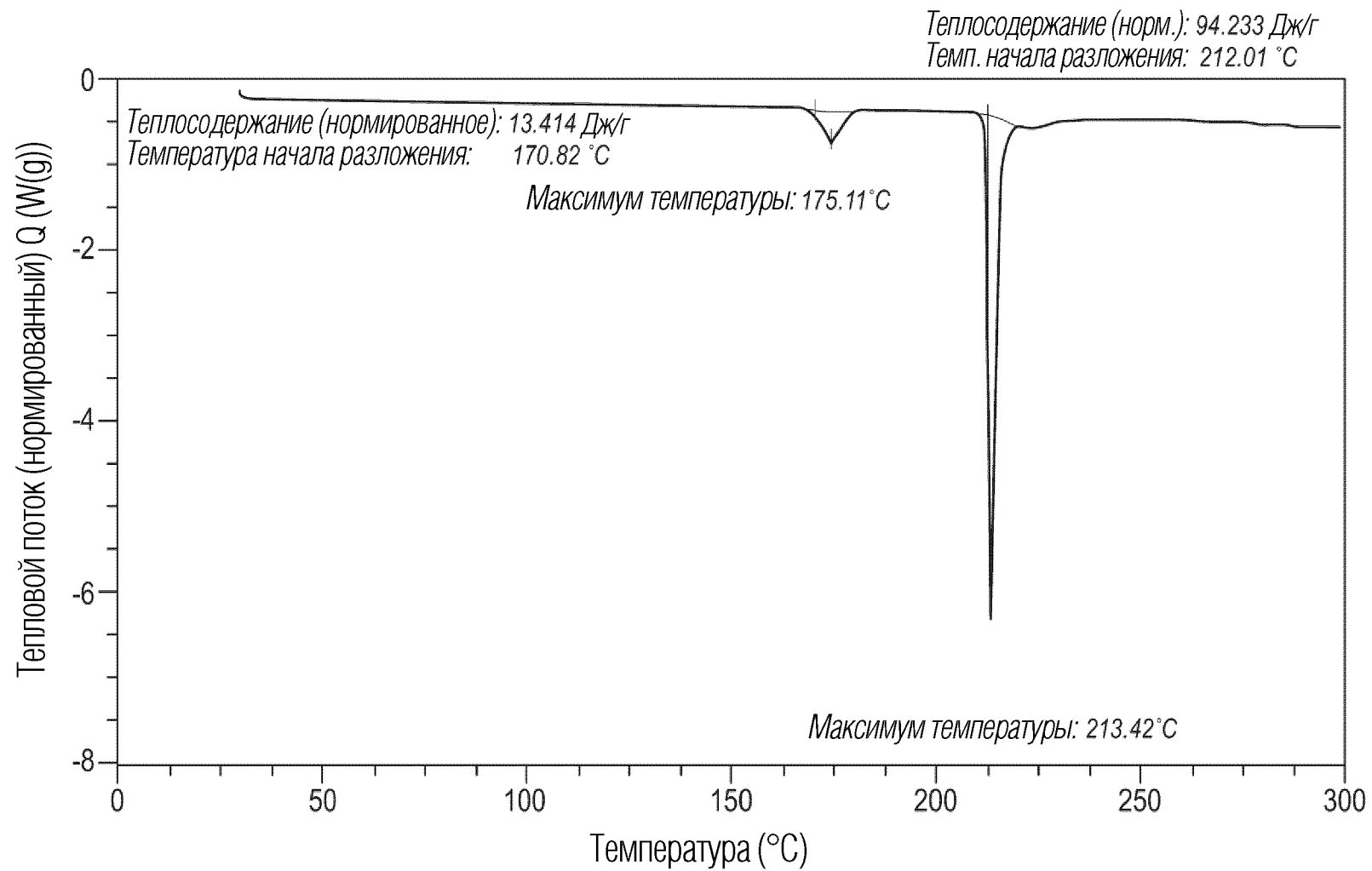
ФИГ. 11



ФИГ. 12А

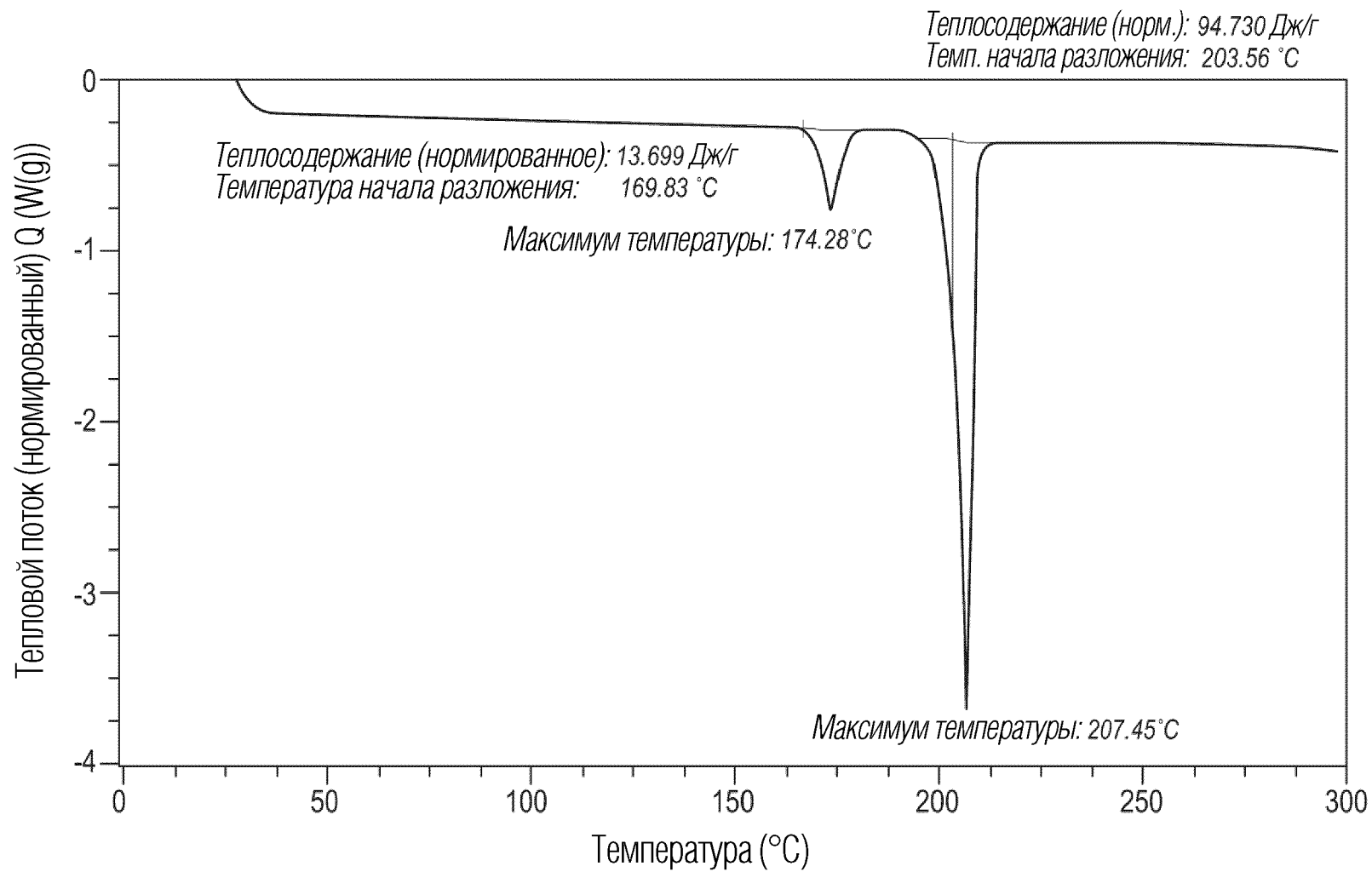


ФИГ. 12В



17/25

ФИГ. 12С

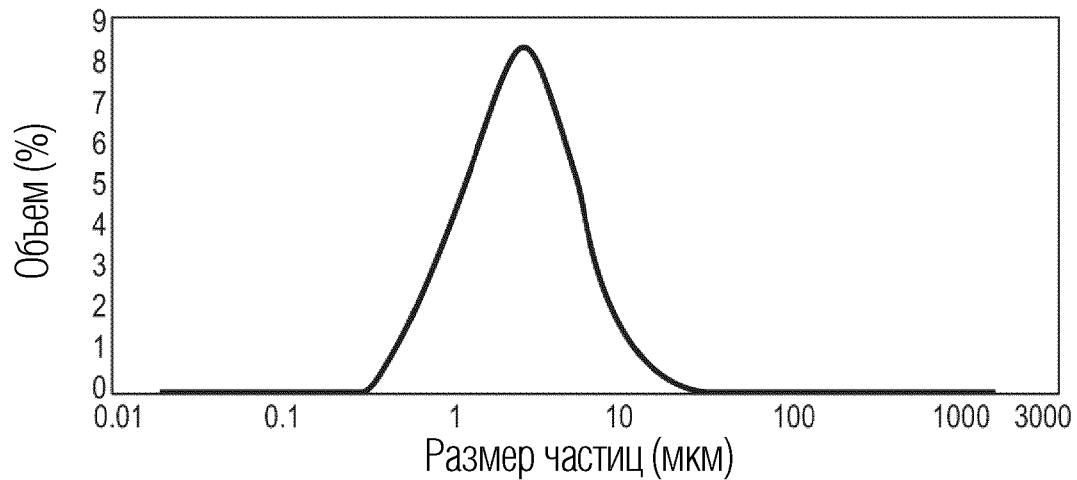


ФИГ. 12D

$d(0.1)$ : 0.898 (MKM)

$d(0.5)$ : 2.418 (MKM)

$d(0.9)$ : 6.095 (MKM)

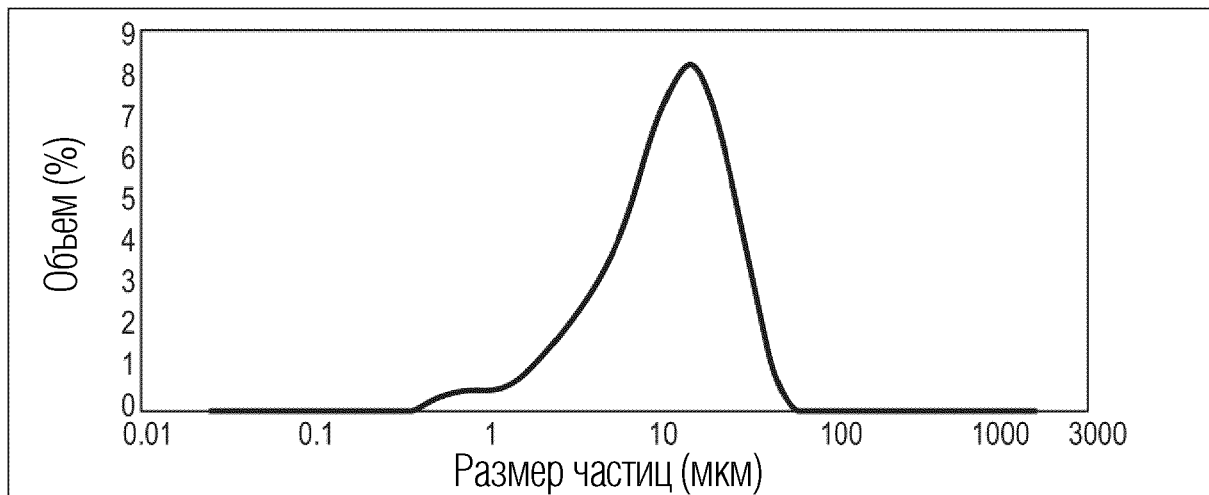


ФИГ. 13А

$d(0.1)$ : 3.145 (MKM)

$d(0.5)$ : 11.837 (MKM)

$d(0.9)$ : 27.113 (MKM)

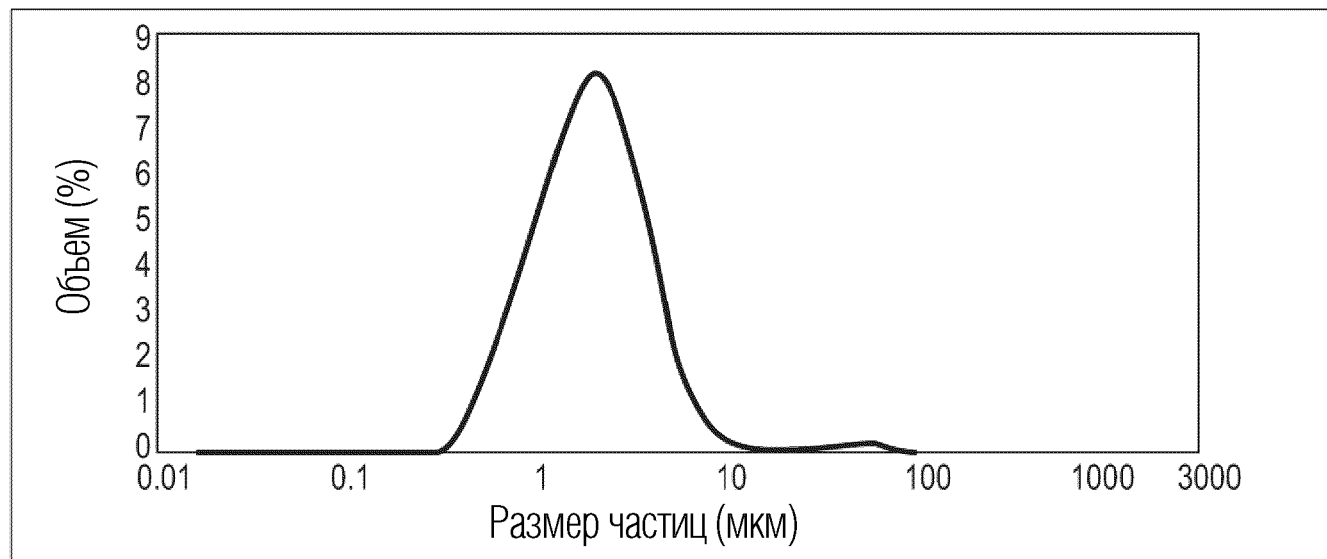


ФИГ. 13В

$d(0.1): 0.849$  (мкм)

$d(0.5): 2.169$  (мкм)

$d(0.9): 5.232$  (мкм)

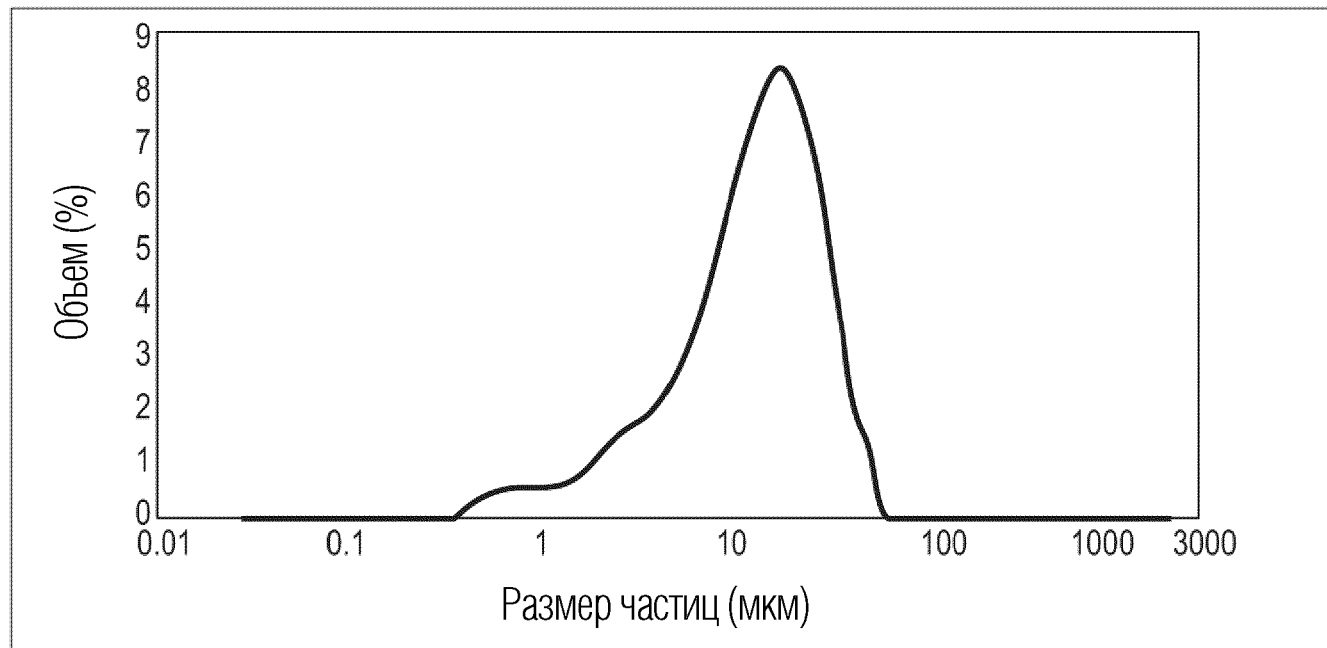


ФИГ. 14А

$d(0.1)$ : 3.221 (мкм)

$d(0.5)$ : 14.726 (мкм)

$d(0.9)$ : 33.622 (мкм)



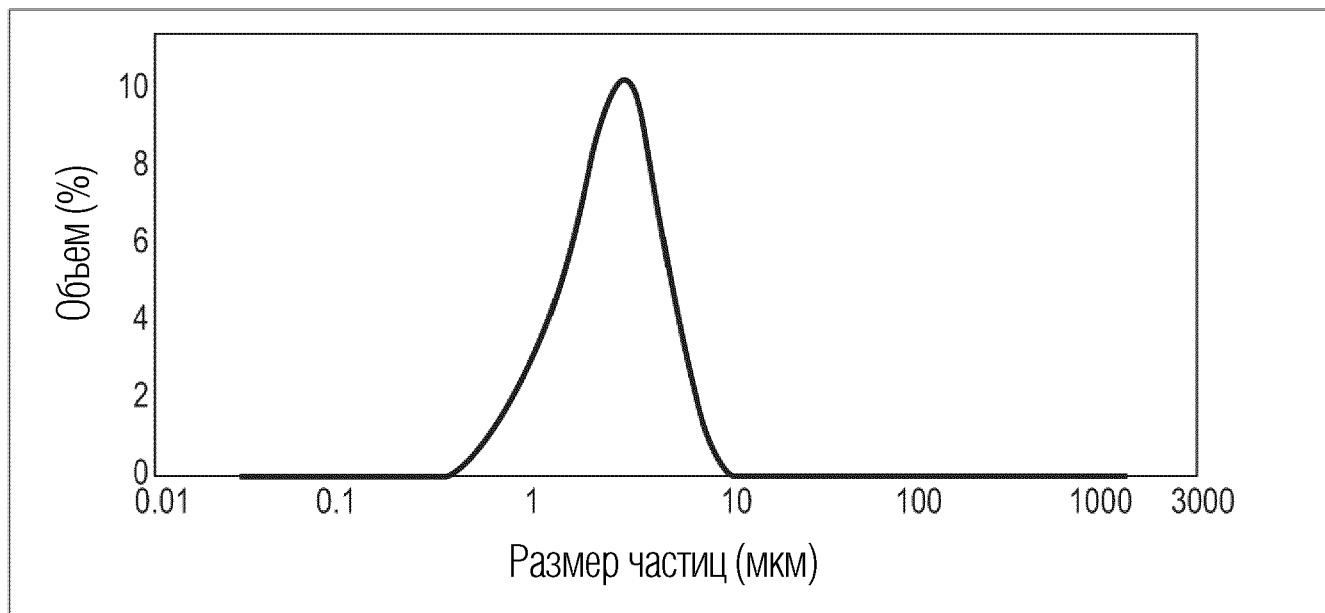
ФИГ. 14В



$D(v, 0.1): 1.084$  (мкм)

$D(v, 0.5): 2.705$  (мкм)

$D(v, 0.9): 5.423$  (мкм)

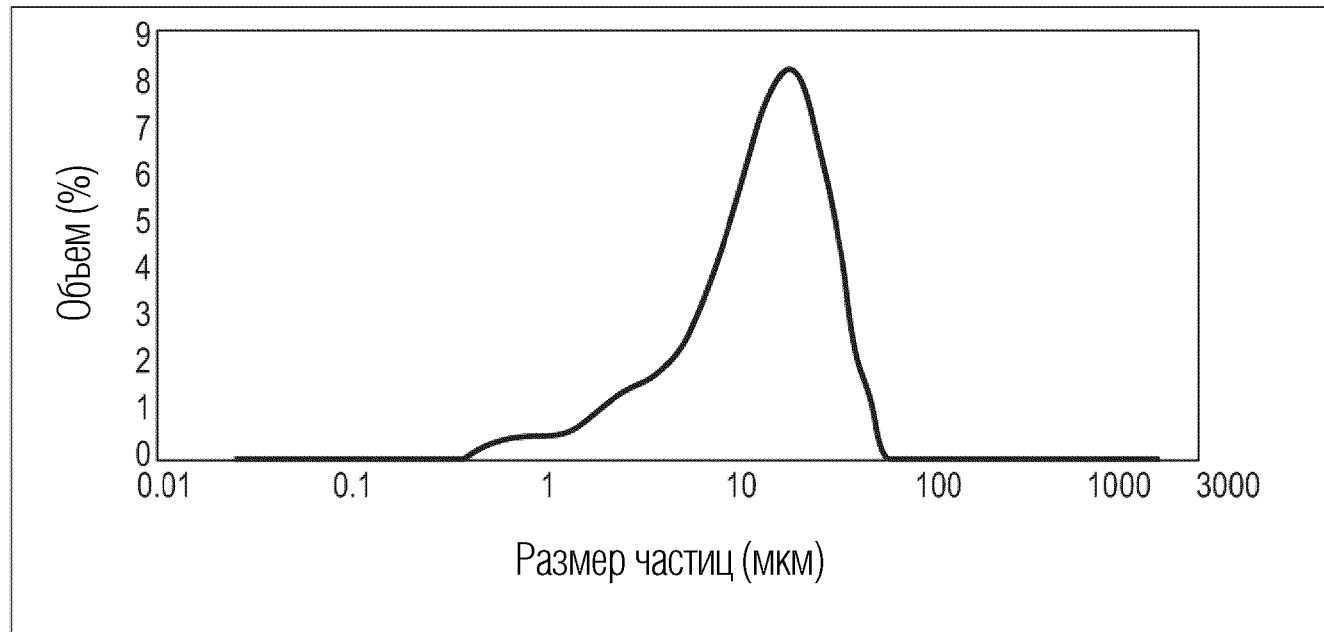


ФИГ. 15А

$d(0.1)$ : 3.629 (мкм)

$D(v, 0.5)$ : 15.972 (мкм)

$D(v, 0.9)$ : 35.497 (мкм)

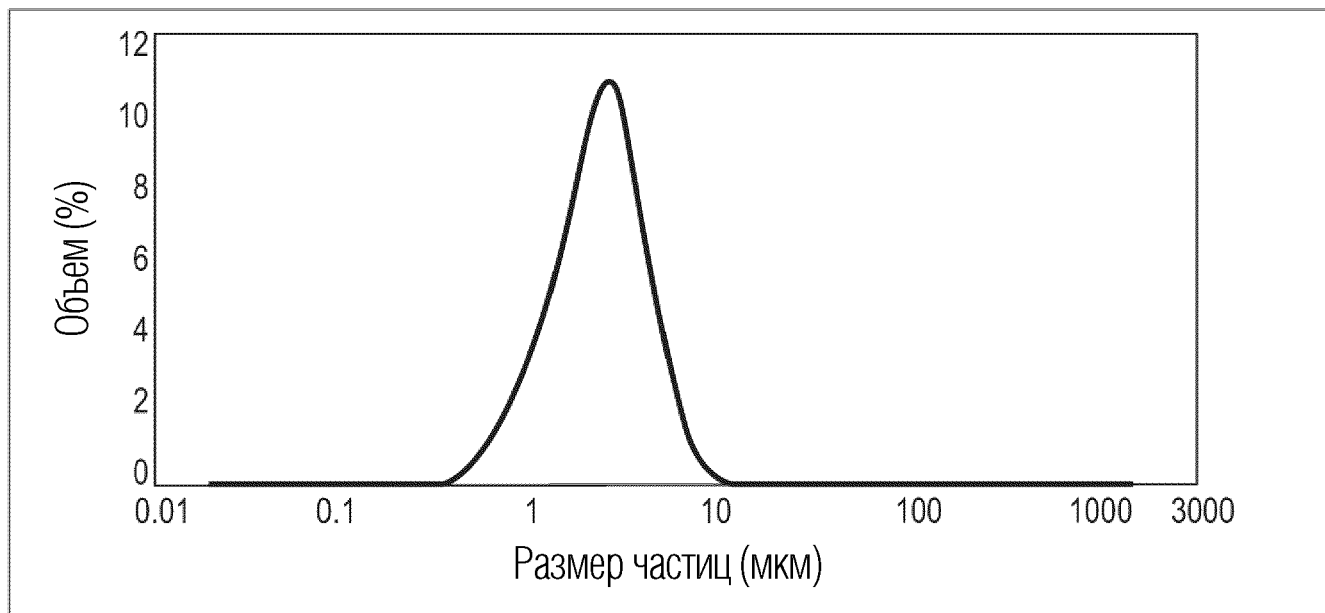


ФИГ. 15В

$D(v, 0.1): 1.053$  (мкм)

$D(v, 0.5): 2.412$  (мкм)

$D(v, 0.9): 4.623$  (мкм)



ФИГ. 16А

$d(0.1): 5.601$  (мкм)

$d(0.5): 16.228$  (мкм)

$d(0.9): 37.741$  (мкм)



ФИГ. 16В