

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390898** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.31

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.10.28

(54) **СОЛИ ВАЛБЕНАЗИНА И ИХ ПОЛИМОРФЫ**

(31) **62/249,074**

(32) **2015.10.30**

(33) **US**

(62) **201890852; 2016.10.28**

(71) Заявитель:
**НЕЙРОКРИН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

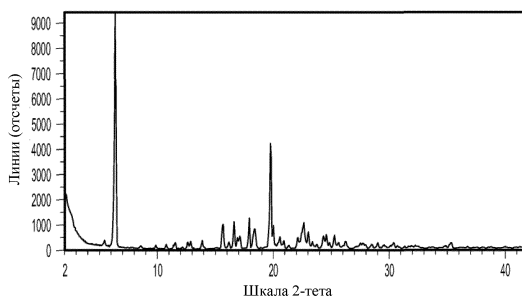
(72) Изобретатель:

**Макги Кевин, Зук Скот (US), Карр
Эндрю, Бонно Тьерри (GB)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) В настоящем документе предусмотрены соли (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-илового эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты в аморфной и кристаллической формах и способы их получения и их фармацевтические композиции. Кроме того, предусмотрены способы их применения для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов неврологических расстройств и заболеваний, включая в себя гиперкинетические двигательные расстройства или заболевания.



A1

202390898

202390898

A1

СОЛИ ВАЛБЕНАЗИНА И ИХ ПОЛИМОРФЫ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственную заявку

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/249074, поданной 30 октября 2015 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] В настоящем документе предусмотрены соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-илового эфира (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты в аморфной и кристаллической формах, способы их получения и их фармацевтические композиции. Кроме того, предусмотрены способы их применения для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов неврологических расстройств и заболеваний, включая в себя гиперкинетические двигательные расстройства или заболевания.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Гиперкинетические расстройства характеризуются избыточными, патологическими произвольными движениями. Эти неврологические расстройства включают в себя тремор, дистонию, баллизм, тики, акатизию, стереотипии, хорею, миоклонию и атетоз. Хотя патофизиология указанных двигательных расстройств плохо изучена, считается, что важную роль в ней играет дисрегуляция нейромедиаторов в базальных ганглиях. (Kenney *et.al.*, *Expert Review Neurotherapeutics*, 2005, 6, 7-17). Длительное применение и высокая дозировка типичных нейролептиков или блокирующих дофаминовые рецепторы противорвотных средств центрального действия делает пациентов предрасположенными к возникновению tardive синдромов. Tardive (поздняя) дискинезия, один подтип последних симптомов, характеризуется быстрыми, повторяющимися, стереотипными, произвольными движениями лица, конечностей или туловища. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742).

[0004] Обратимое ингибирование системы везикулярного транспортера моноаминов 2 (VMAT2) с помощью 3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-

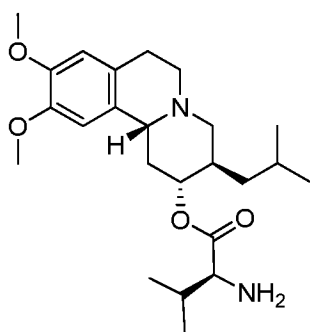
а]изохинолин-2-она, также известного как тетрабеназин (TBZ), улучшает лечение различных гиперкинетических двигательных расстройств. Тем не менее, недостатками такого лечения являются нестабильный ответ, необходимость в частом приеме вследствие быстрого метаболизма TBZ и побочные эффекты. Побочные эффекты, ассоциированные с TBZ, включают в себя седативный эффект, депрессию, акатизию и паркинсонизм.

[0005] TBZ, который содержит два хиральных центра и представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, быстро и интенсивно метаболизируется *in vivo* до своей восстановленной формы, 3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, также известного как дигидротетрабеназин (DHTBZ). Считается, что DHTBZ существует в виде четырех отдельных изомеров: (±) альфа-DHTBZ и (±) бета-DHTBZ. 2R,3R,11bR или (+) альфа-DHTBZ, как полагают, представляет собой абсолютную конфигурацию активного метаболита. (Kilbourn *et al.*, *Chirality*, 1997, 9, 59-62). Тетрабеназин имеет статус орфанного лекарственного средства в США и одобрен в некоторых европейских странах. Его применение также предоставляет возможность терапии хорей у пациентов с болезнью Гентингтона. Тем не менее, тетрабеназин быстро метаболизируется, и его необходимо часто вводить в течение дня. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742). Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в настоящей области техники в разработке эффективных терапевтических средств для лечения гиперкинетических двигательных расстройств, включая в себя позднюю дискинезию.

[0006] Валбеназин, (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты, очищенное пролекарственное средство (+)- α -изомера дигидротетрабеназина, недавно продемонстрировало существенное улучшение в лечении гиперкинетических двигательных расстройств, включая в себя симптомы поздней дискинезии, с улучшенными фармакокинетическим профилем и профилем переносимости.

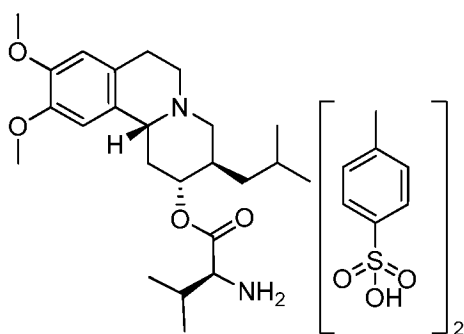
Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0007] В настоящем документе предусмотрены фармацевтически приемлемые соли (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-илового эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты согласно формуле:



или их изотопный вариант, или их сольват.

[0008] В настоящем документе предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата согласно формуле I:



(I),

или ее изотопный вариант, или ее сольват.

[0009] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены формы I, II, III, IV, V и VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или их изотопный вариант, или их сольват.

[0010] В настоящем документе предусмотрен способ получения кристаллической формы ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) или ее изотопного варианта; или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, предусматривающий растворение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в растворителе при первой температуре.

[0011] В настоящем документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-

изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват.

[0012] В настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов гиперкинетического расстройства, предусматривающий введение субъекту фармацевтически приемлемой соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-илового эфира (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты, или ее изотопного варианта, или ее сольвата.

[0013] В настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов гиперкинетического расстройства, предусматривающий введение субъекту кристаллической формы ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопного варианта, или ее сольвата.

Краткое описание фигур

[0014] На фиг. 1 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в кристаллической форме I.

[0015] На фиг. 2 изображена иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (пунктирная линия) и дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (сплошная линия) образца согласно формуле I в кристаллической форме I.

[0016] На фиг. 3 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле I в кристаллической форме I.

[0017] На фиг. 4 изображены полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) фотографии частиц образца согласно формуле I в форме I при увеличении, составляющем 500 (A); 2000 (B) и 5000 (C).

[0018] На фиг. 5 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в кристаллической форме II.

[0019] На фиг. 6 изображена иллюстративная дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (верхний график) и термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (нижний график) образца согласно формуле I в кристаллической форме II.

[0020] На фиг. 7 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле I в кристаллической форме II.

[0021] На фиг. 8 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в кристаллической форме III.

[0022] На фиг. 9 изображена иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (верхний график) и дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижний график) образца согласно формуле I в кристаллической форме III.

[0023] На фиг. 10 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в кристаллической форме IV.

[0024] На фиг. 11 изображена иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (пунктирная линия) и дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (сплошная линия) образца согласно формуле I в кристаллической форме IV.

[0025] На фиг. 12 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле I в кристаллической форме IV.

[0026] На фиг. 13 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в кристаллической форме V.

[0027] На фиг. 14 изображена иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (пунктирная линия) и дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (сплошная линия) образца согласно формуле I в кристаллической форме V.

[0028] На фиг. 15 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле I в кристаллической форме V.

[0029] FIG. 16 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в кристаллической форме VI.

[0030] На фиг. 17 изображена иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (сплошная линия) и дифрактограмма дифференциальной сканирующей

калориметрии (DSC) (пунктирная линия) образца согласно формуле I в кристаллической форме VI.

[0031] На фиг. 18 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле I в кристаллической форме VI.

[0032] На фиг. 19 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле I в аморфной форме.

[0033] На фиг. 20 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца дигидрохлорида (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) в кристаллической форме I.

[0034] На фиг. 21 изображена иллюстративная дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (верхний график) и термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (нижний график) образца согласно формуле II в кристаллической форме I.

[0035] На фиг. 22 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле II в кристаллической форме I.

[0036] На фиг. 23 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле II в кристаллической форме II.

[0037] На фиг. 24 изображена иллюстративная дифрактограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (верхний график) и термограмма термогравиметрического анализа (TGA) (нижний график) образца согласно формуле II в кристаллической форме II.

[0038] На фиг. 25 изображена иллюстративная гравиметрическая сорбция паров (GVS) образца согласно формуле II в кристаллической форме II.

[0039] На фиг. 26 изображена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRP) образца согласно формуле II в аморфной форме.

[0040] Пунктирные и сплошные линии на фигурах использованы с единственной целью различать графики и не предназначены для обозначения интенсивности сигнала.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

[0041] Для содействия пониманию раскрытия, представленного в настоящем документе, ниже определен ряд терминов.

[0042] Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и описанные в настоящем документе лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии являются хорошо известными и широко используемыми в настоящей области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, что и значение, которое обычно известно специалисту в данной области техники, к которому принадлежит настоящее изобретение.

[0043] Термин "субъект" относится к животному, включая в себя без ограничения примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используют взаимозаменяемо в настоящем документе, ссылаясь, например, на субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек, согласно одному варианту осуществления, человек.

[0044] Используемый в настоящем документе "изотопно-обогащенный" относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от природного изотопного состава атома. "Изотопно-обогащенный" также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от природного изотопного состава этого атома.

[0045] В отношении предусмотренных в настоящем документе соединений, если конкретное атомное положение обозначено как содержащее дейтерий или "D," следует понимать, что содержание дейтерия в этом положении существенно больше, чем природное содержание дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий, как правило, характеризуется минимальным коэффициентом изотопного обогащения, составляющим, согласно конкретным вариантам осуществления, по меньшей мере 1000 (15% внедрения дейтерия), по меньшей мере 2000 (30% внедрения дейтерия), по меньшей мере 3000 (45% внедрения дейтерия), по меньшей мере 3500 (52,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% внедрения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% внедрения дейтерия) в каждом обозначенном положении дейтерия.

[0046] Изотопное обогащение предусмотренных в настоящем документе соединений можно определить с использованием общепринятых аналитических способов, известных среднему специалисту в настоящей области техники, включая в себя масс-спектрометрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса и кристаллографию.

[0047] Изотопное обогащение (например, дейтерирование) фармацевтических средств для улучшения фармакокинетики ("PK"), фармакодинамики ("PD") и профилей токсичности, было продемонстрировано ранее с некоторыми классами лекарственных средств. См., например, Lijinsky *et al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

[0048] Изотопное обогащение лекарственного средства можно использовать, например, для (1) снижения или устранения нежелательных метаболитов, (2) увеличения периода полужизни исходного лекарственного средства, (3) уменьшения числа доз, необходимых для достижения требуемого эффекта, (4) уменьшения величины дозы, необходимой для достижения требуемого эффекта, (5) увеличения образования активных метаболитов, если они вообще образуются, и/или (6) уменьшения продукции вредных метаболитов в конкретных тканях и/или создания более эффективного лекарственного средства и/или более безопасного лекарственного средства для комбинированной терапии, независимо от того, запланирована ли комбинированная терапия или нет.

[0049] Замещение атома одним из его изотопов часто будет приводить к изменению скорости химической реакции. Это явление известно как кинетический изотопный эффект ("КИЕ"). Например, если связь С–Н разрушается во время стадии, определяющей скорость реакции, в химической реакции (т.е. стадии с самой высокой энергией переходного состояния), замещение этого атома водорода дейтерием будет вызывать уменьшение скорости реакции, и процесс будет замедляться. Это явление известно как кинетический изотопный эффект дейтерия ("DKIE"). (См., например, Foster *et al.*, *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

[0050] Величину DKIE можно выразить как отношение между скоростями данной реакции, в которой связь С–Н разрушена, и той же реакции, в которой водород замещен дейтерием. DKIE может находиться в диапазоне от приблизительно 1 (отсутствие изотопного эффекта) до очень больших значений, таких как 50 или больше, что означает, что реакция

может быть в 50 или больше раз медленнее, когда водород замещен дейтерием. Высокие значения DKIE могут быть обусловлены частично явлением, известным как туннельный эффект, который представляет собой следствие принципа неопределенности. Считают, что туннельный эффект обусловлен малой массой атома водорода и происходит потому, что переходные состояния, в которые вовлечен протон, иногда могут образовываться при отсутствии необходимой энергии активации. Поскольку дейтерий обладает большей массой, чем водород, он статистически обладает намного меньшей вероятностью подвергнуться указанному явлению.

[0051] Тритий ("Т") представляет собой радиоактивный изотоп водорода, используемый в исследованиях, реакторах термоядерного синтеза, генераторах нейтронов и радиофармацевтических средствах. Тритий представляет собой атом водорода, который содержит 2 нейтрона в ядре и характеризуется атомной массой, близкой к 3. Он возникает естественным образом в окружающей среде в очень низких концентрациях, чаще всего встречаясь в виде T_2O . Тритий распадается медленно (период полураспада = 12,3 лет) и излучает низкоэнергетическую бета-частицу, которая не может проникнуть через внешний слой кожи человека. Внутреннее облучение представляет собой главную потенциальную опасность, связанную с указанным изотопом, однако его необходимо принять внутрь в больших количествах, чтобы он представлял значительный риск для здоровья. По сравнению с дейтерием необходимо употребить меньшее количество трития до того, как он достигнет опасного уровня. Замещение водорода тритием ("Т") приводит к еще более сильной связи, чем в случае с дейтерием, и дает в результате численно большие изотопные эффекты. Аналогично замещение изотопами других элементов, включая в себя без ограничения ^{13}C или ^{14}C для углерода, ^{33}S , ^{34}S , или ^{36}S для серы, ^{15}N для азота и ^{17}O или ^{18}O для кислорода, может привести к сходному кинетическому изотопному эффекту.

[0052] Например, DKIE использовали для снижения гепатотоксичности галотана, по-видимому, путем ограничения продукции реакционноспособных молекул, таких как трифторацетилхлорид. Тем не менее, указанный способ может быть неприменим ко всем классам лекарственных средств. Например, внедрение дейтерия может приводить к метаболическому переключению. Концепция метаболического переключения утверждает, что ксеногены, секвестрируемые ферментами фазы I, могут связываться кратковременно и повторно связываться во множестве конформаций до химической реакции (например, окисления). Эта гипотеза подтверждается относительно обширным размером связывающих

карманов во многих ферментах фазы I и беспорядочной природой многих метаболических реакций. Метаболическое переключение потенциально может приводить к различным соотношениям известных метаболитов, а также совершенно новым метаболитам. Этот новый метаболический профиль может обеспечить большую или меньшую токсичность.

[0053] Организм животного экспрессирует разнообразные ферменты с целью устранения чужеродных веществ, таких как терапевтические средства, из своей системы кровообращения. Примеры таких ферментов включают в себя ферменты семейства цитохрома P450 ("CYP"), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, для реакции и превращения указанных чужеродных веществ в более полярные промежуточные соединения или метаболиты для почечной экскреции. Некоторые из наиболее распространенных метаболических реакций фармацевтических соединений включают в себя окисление углерод-водородной (C–H) связи до либо углерод-кислородной (C–O), либо углерод-углеродной (C–C) пи-связи. Полученные метаболиты могут являться стабильными или нестабильными при физиологических условиях и могут характеризоваться существенно отличающимися фармакокинетическими, фармакодинамическими профилями и профилями острой и пролонгированной токсичности относительно исходных соединений. Для многих лекарственных средств такие реакции окисления являются быстрыми. Следовательно, указанные лекарственные средства часто нуждаются во введении многочисленных или высоких суточных доз.

[0054] Следовательно, изотопное обогащение на определенных положениях предусмотренного в настоящем документе соединения может производить обнаруживаемый КИЕ, который будет оказывать влияние на фармакокинетические, фармакологические и/или токсикологические профили предусмотренного в настоящем документе соединения по сравнению со сходным соединением, характеризующимся природным изотопным составом.

[0055] Термин "изотопный вариант" относится к терапевтическому средству, которое содержит неприродное соотношение изотопа на одном или нескольких атомах, которые составляют данное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные соотношения одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения следующее: водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F),

фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные соотношения одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения следующее: водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I).

[0056] Следует понимать, что в терапевтическом средстве любой водород может представлять собой, например, ^2H , или любой углерод может представлять собой, например, ^{13}C , или любой азот может представлять собой, например, ^{15}N , или любой кислород может представлять собой, например, ^{18}O при наличии соответствующей возможности в соответствии с решением одного из специалистов в настоящей области техники. Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные соотношения дейтерия (D).

[0057] Подразумевается, что термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" включают в себя облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причины(причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

[0058] Подразумевается, что термины "предотвращать" "предотвращение" и "профилактика" включают в себя способ задержки и/или предотвращения возникновения расстройства, заболевания или состояния и/или его сопутствующих симптомов; предотвращение возможности возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния; или снижение риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния.

[0059] Используемые в настоящем документе, если не указано иное, термины "вести", "осуществлять ведение" и "ведение" относятся к профилактике или замедлению

прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания или расстройства или одного или нескольких его симптомов. Часто положительные эффекты, которые субъект получает от профилактического и/или терапевтического средства не приводят к излечению заболевания или расстройства. В связи с этим, термин "ведение" включает в себя лечение субъекта, который страдал от конкретного заболевания, в попытке предотвратить или минимизировать рецидив заболевания.

[0060] Используемое в настоящем документе уменьшение интенсивности симптомов конкретного расстройства путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому уменьшению, будь то постоянному или временному, длительному или кратковременному, которое может быть объяснено введением композиции или ассоциировано с указанным введением.

[0061] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "расстройство", как правило, является синонимичным и используется взаимозаменяемо с терминами "заболевание", "синдром" и "состояние" (как во фразе "медицинское состояние"), поскольку все они отражают патологическое состояние организма человека или животного или одной из его частей, что ухудшает нормальное функционирование, как правило, проявляется отличительными признаками и симптомами.

[0062] Подразумевается, что термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термин "терапевтически эффективное количество" также относится к количеству соединения, которое достаточно, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который является искомым для исследователя, ветеринара, врача по лечебному делу или клинициста.

[0063] Используемый в настоящем документе, если не указано иное, термин "профилактически эффективный количество" соединения представляет собой количество, достаточное для профилактики заболевания или расстройства или профилактики его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими средствами, которое обеспечивает профилактический положительный результат в профилактике заболевания.

Термин "профилактически эффективное количество" может включать в себя количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[0064] Термин "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", "физиологически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или несущей среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Согласно одному варианту осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в том смысле, что он является совместимым с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходящим для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением риск/польза. См., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.; Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0065] Используемые в настоящем описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя определяемые объекты во как во множественном числе, так и в единственном числе, если контекст явно не диктует иное.

[0066] Термин "приблизительно" означает приемлемую ошибку для конкретного значения, определяемую средним специалистом в настоящей области техники, которая зависит частично от того, как измеряют или определяют указанное значение. Согласно определенным вариантам осуществления термин "приблизительно" означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. Согласно определенным вариантам осуществления термин "приблизительно" означает в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1 %, 0,5% или 0,05% от данного значения или диапазона. Согласно определенным вариантам осуществления "приблизительно" в отношении пиков порошковой рентгеновской дифракции в градусах 2-тета означает в пределах $\pm 0,2^\circ$.

[0067] Термины "активный ингредиент" и "активное вещество" относятся к соединению, которое вводят, отдельно или в комбинации с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, субъекту для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния. Используемый в настоящем документе термин "активный ингредиент" и "активное вещество" может представлять собой оптически активный изомер или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе.

[0068] Термин "антирастворитель" относится к жидкости, которую добавляют к растворителю для снижения растворимости соединения в этом растворителе, в некоторых случаях, приводя к осаждению соединения.

[0069] Термины "лекарственное средство", "терапевтическое средство" и "химиотерапевтическое средство" относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния.

[0070] Термин "сольват" относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами растворенного вещества, например, предусмотренного в настоящем документе соединения и одной или нескольких молекул растворителя, который присутствует в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают в себя без ограничения воду, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. Согласно одному варианту осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. Согласно другому варианту осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Если растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают в себя без ограничения гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0071] Термин "кристаллическая форма" соединения может относиться к любой кристаллической форме соединения в виде свободной кислоты, соединения в виде свободного основания, в виде соли соединения, полученной присоединением кислоты, соли соединения, полученной присоединением основания, комплекса соединения, сольвата (включая в себя гидрат) соединения или сокристалла соединения. Термин "твердая форма" соединения может относиться к любой кристаллической форме соединения или любой аморфной форме соединения в виде свободной кислоты, соединения в виде свободного основания, в виде соли соединения, полученной присоединением кислоты, соли соединения, полученной присоединением основания, комплекса соединения, сольвата (включая в себя гидрат)

соединения или соосаждения соединения. Во многих случаях термины "кристаллическая форма" и "твердая форма" могут относиться к формам, которые являются фармацевтически приемлемыми, включая в себя, например, формы фармацевтически приемлемых солей присоединения, фармацевтически приемлемых комплексов, фармацевтически приемлемых сольватов, фармацевтически приемлемых сокристаллов и фармацевтически приемлемых соосаждений.

[0072] Термин "стереотипное" относится к повторяющемуся поведению, которое появляется повторно с незначительными изменениями или реже в виде сложной серии движений.

[0073] Термин "гиперкинетическое расстройство" или "гиперкинетическое двигательное расстройство" или "гиперкинезии" относится к расстройствам или заболеваниям, характеризующимся избыточными, патологическими, непроизвольными движениями. Указанные расстройства включают в себя без ограничения болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, синдром Туретта, дистонию, гемибаллизм, хорею, сенильную хорею или тики.

[0074] Термин "неврологическое расстройство" или "неврологическое заболевание" включают в себя без ограничения гиперкинетическое расстройство, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, деменцию, депрессию, инсомнию, психоз, посттравматическое стрессовое расстройство, злоупотребление психоактивными веществами, леводопамининдуцированную дискинезию при болезни Паркинсона, двигательные расстройства или вызывающее оппозиционное расстройство.

[0075] Термин "тардивный синдром" включает в себя ограничения позднюю дискинезию, тардивную дистонию, тардивную акатизию, тардивные тики, миоклонию, тремор и синдром резкой отмены.

[0076] Термин "VMAT2" относится к изоформе 2 везикулярного транспортера моноаминов человека, интегральному мембранному белку, который транспортирует моноамины, в частности нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин и гистамин, из цитозоля клетки в синаптические везикулы.

[0077] Термин "опосредованное VMAT2 расстройство" относится к расстройству, которое характеризуется аномальной активностью VMAT2 или активностью VMAT2, которая при модуляции приводит к уменьшению интенсивности других аномальных биологических процессов. Опосредованное VMAT2 расстройство может полностью или частично быть

опосредовано модуляцией VMAT2. В частности, опосредованное VMAT2 расстройство представляет собой расстройство, при котором ингибирование VMAT2 приводит к некоторому эффекту на основное расстройство, например, введение ингибитора VMAT2 приводит к некоторому улучшению по меньшей мере некоторых получающих лечение пациентов.

[0078] Термин "ингибитор VMAT2", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" относится к способности раскрытого в настоящем документе соединения изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или снижать активность VMAT2 путем образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или посредством образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в конкретных типах клеток или может быть обусловлено конкретным биологическим явлением. Термины "ингибитор VMAT2", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" также относятся к изменению функции VMAT2 путем уменьшения вероятности образования комплекса между VMAT2 и природным субстратом. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляцию VMAT2 можно оценить с использованием способа, описанного в международной патентной публикации WO 2005/077946; WO 2008/058261; европейском патенте EP 1716145; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1995, (278), 249-252; Lee *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, (39), 191-196; Scherman *et al.*, *Journal of Neurochemistry* 1988, 50(4), 1131-36; Kilbourn *et al.*, *Synapse* 2002, 43(3), 188-194; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1997, 331(2-3), 161-68; и Erickson *et al.*, *Journal of Molecular Neuroscience* 1995, 6(4), 277-87.

[0079] "Фармацевтически приемлемая соль" относится к любой соли предусмотренного в настоящем документе соединения, которая сохраняет свои биологические свойства и не является токсической или иным образом нежелательной для фармацевтического применения. Такие соли можно получить из разнообразных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в настоящей области техники. Такие соли включают в себя без ограничения следующие: (1) соли, полученные присоединением кислоты, образованные с помощью таких органических или неорганических кислот, как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфаминовая, уксусная, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, капроновая, циклопентилпропионовая, гликолевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная, пикриновая, коричная, миндальная, фталевая, лауриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этандисульфоновая, 2-

гидроксиэтансульфоная, бензолсульфоная, 4-хлорбензолсульфоная, 2-нафталинсульфоная, 4-толуолсульфоная, камфорная, камфорсульфоная, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионая, триметилуксусная, *трет*-бутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, бензойная, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфаминовая, хинная, муконовая кислота и т.п. кислоты; или (2) соли, формируемые, когда находящийся в исходном соединении кислотный протон или (а) замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, или гидроксидами щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такими как гидроксид натрия, калия, кальция, магния, алюминия, лития, цинка и бария, аммиака, или (b) находится в координатной связи с органическим основанием, таким как алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как аммиак, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, хлорпрокаин, диэтанолламин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, N-метилглюкаминпиперазин, трис(гидроксиметил)-аминометан, гидроксид тетраметиламмония и тому подобное.

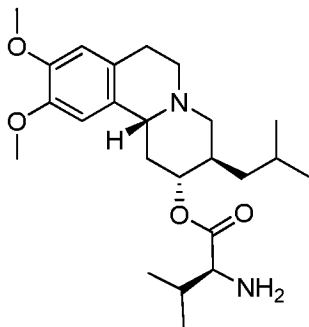
[0080] Фармацевтически приемлемые соли исключительно в качестве примера и без ограничения дополнительно включают в себя соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное, и если соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксических органических или неорганических кислот, такие как гидрогалогениды, например, гидрохлорид и гидробромид, сульфат, фосфат, сульфамат, нитрат, ацетат, трифторацетат, трихлорацетат, пропионат, гексаноат, циклопентилпропионат, гликолят, глутарат, пируват, лактат, малонат, сукцинат, сорбат, аскорбат, малат, малеат, fumarat, тартрат, цитрат, бензоат, 3-(4-гидроксibenzoил)бензоат, пикрат, циннамат, манделат, фталат, лаурат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат, 1,2-этандисульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), 4-хлорбензолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 4-толуолсульфонат, камфорат, камфорсульфонат, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоксилат, глюкогептонат, 3-фенилпропионат, триметилацетат, трет-бутилацетат, лаурилсульфат, глюконат, бензоат, глутамат, гидроксинафтоат, салицилат, стеарат, циклогексилсульфамат, хиннат, муконат и тому подобное.

[0081] Термин "аминокислота" относится к встречающимся в природе и синтетическим α , β , γ или δ аминокислотам и включает в себя без ограничения аминокислоты, встречающиеся

в белках, т.е. глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, пролин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспартат, глутамат, лизин, аргинин и гистидин. Согласно одному варианту осуществления аминокислота находится в L-конфигурации. Альтернативно аминокислота может представлять собой производное аланила, валинила, лейцинила, изолейцинила, пролинила, фенилаланинила, триптофанила, метионинила, глицинила, серинила, треонинила, цистеинила, тирозинила, аспарагинила, глутаминила, аспартоила, глутароила, лизинила, аргининила, гистидинила, β -аланила, β -валинила, β -лейцинила, β -изолейцинила, β -пролинила, β -фенилаланинила, β -триптофанила, β -метионинила, β -глицинила, β -серинила, β -треонинила, β -цистеинила, β -тирозинила, β -аспарагинила, β -глутаминила, β -аспартоила, β -глутароила, β -лизинила, β -аргининила или β -гистидинила.

Твердые формы

[0082] Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрены фармацевтически приемлемые соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-илового эфира (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или их изотопный вариант. (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-иловый эфир (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты характеризуется структурой согласно формуле:

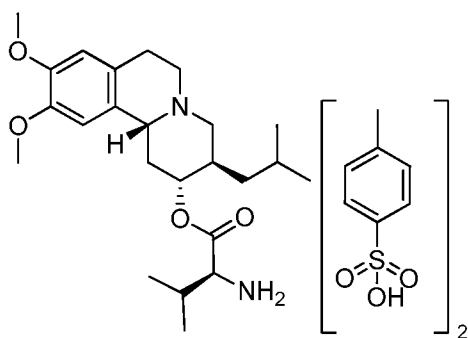


[0083] Соединение (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-иловый эфир (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты, также известный как валбеназин, можно получить в соответствии с патентами США №№ 8039627 и 8357697, полное раскрытие каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Валбеназин дитозилат

[0084] Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-

изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, или ее изотопный вариант, или ее сольват согласно формуле I:



(I)

[0085] Кристаллические формы, показанные в настоящем документе (например, согласно формуле I), могут быть охарактеризованы с использованием ряда способов, известных специалисту в настоящей области техники, включая в себя следующее: монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия, порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), микроскопия (например, сканирующая электронная микроскопия (SEM)), термический анализ (например, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термический гравиметрический анализ (TGA) и высокотемпературная микроскопия, а также спектроскопия (например, инфракрасная, рамановская спектроскопия, твердотельный ядерный магнитный резонанс). Размер частиц и распределение частиц по размеру можно определить с помощью общепринятых способов, таких как техника рассеяния лазерного излучения. Чистоту предусмотренных в настоящем документе кристаллических форм можно определить с помощью стандартных аналитических способов, таких как тонкослойная хроматография (TLC), гель-электрофорез, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) и масс-спектрометрия (MS).

Форма I валбеназина дитозилата

[0086] Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму I.

[0087] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I)

характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3, 17,9 и 19,7°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3, 17,9 или 19,7°. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3° и 19,7°. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 1.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,3° и приблизительно 19,7°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,3°, приблизительно 17,9° и приблизительно 19,7°. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,3°, приблизительно 17,9°, приблизительно 19,7° и приблизительно 22,7°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными

пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $15,6^\circ$, приблизительно $17,9^\circ$, приблизительно $19,7^\circ$ и приблизительно $22,7^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $15,6^\circ$, приблизительно $16,6^\circ$, приблизительно $17,9^\circ$, приблизительно $19,7^\circ$ и приблизительно $22,7^\circ$.

[0089] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 240°C , и пиком при приблизительно 243°C . Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 2. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющей меньше чем приблизительно $0,4\%$ при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C . Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 2.

[0090] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 1% , будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 95% относительной влажности. Согласно определенным вариантам осуществления масса, увеличенная при адсорбции, теряется, когда относительную влажность (RH) уменьшают обратно до приблизительно 0% RH. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 3. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 25°C и приблизительно 60% относительной влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 25°C и приблизительно 60% относительной влажности в течение приблизительно 24 месяцев. Кроме того, согласно другому варианту осуществления

кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 25°C и приблизительно 60% относительной влажности в течение приблизительно 3 месяцев. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 25°C и приблизительно 92% относительной влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 40°C и приблизительно 75% относительной влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 40°C и приблизительно 75% относительной влажности в течение приблизительно 6 месяцев. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I является стабильной при воздействии на нее приблизительно 40°C и приблизительно 75% относительной влажности в течение приблизительно 3 месяцев.

[0091] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме I может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы I.

[0092] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется растворимостью в воде, составляющей приблизительно 17,58, приблизительно 18,58, приблизительно 19,58, приблизительно 26,75, приблизительно 26,87, приблизительно 26,96, приблизительно 27,06, приблизительно 27,75, приблизительно 27,87, приблизительно 27,97, приблизительно 28,06, приблизительно 28,75, приблизительно 28,87, приблизительно 28,97, приблизительно 29,06, приблизительно 27,45, приблизительно 28,45, приблизительно 29,45, приблизительно 30,61, приблизительно 31,61, приблизительно 32,61, приблизительно 32,17, приблизительно 32,98, приблизительно 33,17, приблизительно 33,98, приблизительно 34,17, приблизительно 34,35, приблизительно 34,98, приблизительно 35,35, приблизительно 36,35 мг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется растворимостью в воде, составляющей приблизительно 31,61 и приблизительно 33,17 при рН приблизительно 1,2; приблизительно 28,45 и приблизительно 27,97 при рН приблизительно 3; приблизительно 28,06 и приблизительно 27,77 при рН приблизительно 4; приблизительно 18,58 и приблизительно

27,87 при рН приблизительно 5; приблизительно 33,98 и приблизительно 35,35 при рН приблизительно 6,8.

[0093] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I может содержать не больше чем приблизительно 0,1%, не больше чем приблизительно 0,11%, не больше чем приблизительно 0,12%, не больше чем приблизительно 0,13%, не больше чем приблизительно 0,14%, не больше чем приблизительно 0,15%, не больше чем приблизительно 0,16%, не больше чем приблизительно 0,17%, не больше чем приблизительно 0,18%, не больше чем приблизительно 0,19%, не больше чем приблизительно 0,2%, не больше чем приблизительно 0,21 %, не больше чем приблизительно 0,22%, не больше чем приблизительно 0,23%, не больше чем приблизительно 0,24%, не больше чем приблизительно 0,25%, не больше чем приблизительно 0,26%, не больше чем приблизительно 0,27%, не больше чем приблизительно 0,28%, не больше чем приблизительно 0,29%, не больше чем приблизительно 0,3%, не больше чем приблизительно 0,31 %, не больше чем приблизительно 0,32%, не больше чем приблизительно 0,33%, не больше чем приблизительно 0,34%, не больше чем приблизительно 0,35%, не больше чем приблизительно 0,36%, не больше чем приблизительно 0,37%, не больше чем приблизительно 0,38%, не больше чем приблизительно 0,39%, не больше чем приблизительно 0,4%, не больше чем приблизительно 0,5%, не больше чем приблизительно 0,6%, не больше чем приблизительно 0,7%, не больше чем приблизительно 0,8%, не больше чем приблизительно 0,9%, не больше чем приблизительно 1%, не больше чем приблизительно 2%, не больше чем приблизительно 3%, не больше чем приблизительно 4% или не больше чем приблизительно 5% воды по массе.

[0094] Согласно определенным вариантам осуществления форму I можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно определенным вариантам осуществления образец формы I содержит частицы, характеризующиеся ромбовидной морфологией кристалла. Согласно другому варианту осуществления образец формы I содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы I содержит частицы, составляющие приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину. Согласно другим вариантам осуществления образец формы I содержит частицы, составляющие приблизительно 69,39,

приблизительно 56,22, приблизительно 34,72, приблизительно 17,84, приблизительно 10,29 мкм в длину.

Форма II валбеназина дитозилата

[0095] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму II.

[0096] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 5,7, 15,3 и 22,5°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 5,7, 15,3 или 22,5°. Согласно другим вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 5,7 и 15,3°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 5,7°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма II ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-

а]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 5.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 5,7 и 15,3°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 5,7°, приблизительно 15,3° и приблизительно 22,5°. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 5,7°, приблизительно 14,2°, приблизительно 15,3° и приблизительно 22,5°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 5,7°, приблизительно 14,2°, приблизительно 15,3°, приблизительно 15,9° и приблизительно 22,5°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 5,7°, приблизительно 14,2°, приблизительно 15,3°, приблизительно 15,9°, приблизительно 18,6° и приблизительно 22,5°.

[0098] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 143°C, и пиком при приблизительно 155 °C; и другое эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 232°C, и пиком при приблизительно 235°C.

[0099] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 6. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющую приблизительно 2,2% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 6.

[00100] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 0,5%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 95% относительной влажности. Согласно определенным вариантам осуществления масса, увеличенная при адсорбции, теряется, когда относительную влажность (RH) уменьшают обратно до приблизительно 0% RH. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 7. Согласно определенным вариантам осуществления форма II является по существу негигроскопичной. Согласно определенным вариантам осуществления дифрактограмма XRPD материал формы II остается по существу неизменной после анализа адсорбции/десорбции. Согласно определенным вариантам осуществления форма II является стабильной в отношении влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II характеризуется растворимостью в воде, составляющей приблизительно 18,5 мг/мл при pH 5,1.

[00101] Согласно определенным вариантам осуществления форму II можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно определенным вариантам осуществления образец формы II содержит частицы, характеризующиеся двоякопреломляющей пластинчатой морфологией. Согласно другому варианту осуществления образец формы II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину. Согласно другому варианту осуществления образец формы II содержит частицы, составляющие приблизительно 100 мкм в длину.

[00102] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме II может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем

приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы II.

Форма III валбеназина дитозилата

[00103] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму III.

[00104] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 и 20,4°. Согласно другому варианту осуществления рентгеновская дифрактограмма формы III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 или 20,4°. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3, 18,3 и 19,8°. Согласно другим вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,3°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма III ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-

диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 8.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$ и приблизительно $19,8^\circ$. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $18,3^\circ$ и приблизительно $19,8^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $18,3^\circ$, приблизительно $19,8^\circ$ и приблизительно $20,4^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $18,3^\circ$, приблизительно $18,9^\circ$, приблизительно $19,8^\circ$ и приблизительно $20,4^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $15,3^\circ$, приблизительно $18,3^\circ$, приблизительно $18,9^\circ$, приблизительно $19,8^\circ$ и приблизительно $20,4^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,3^\circ$, приблизительно $15,3^\circ$, приблизительно $18,3^\circ$, приблизительно $18,9^\circ$, приблизительно $19,8^\circ$, приблизительно $20,4^\circ$ и приблизительно $24,1^\circ$.

[00106] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма III характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермические события с температурами пиков, составляющими приблизительно 93°C , 158°C и приблизительно 230°C .

[00107] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма III характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 9. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма III характеризуется графиком термического

гравиметрического анализа (TGA), содержащим две потери массы, составляющие приблизительно 2,7% и приблизительно 8,86% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма III характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 9.

[00108] Согласно определенным вариантам осуществления форму III можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно определенным вариантам осуществления образец формы III содержит частицы, характеризующиеся двоякопреломляющей пластинчатой морфологией. Согласно другому варианту осуществления образец формы III содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы III содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину.

[00109] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме III может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы III.

Форма IV валбеназина дитозилата

[00110] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму IV.

[00111] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма IV ди(4-метилбензолсульфоната) (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы IV ди(4-метилбензолсульфоната) (S)-

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 и 20,2°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы IV ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 или 20,2°. Согласно другим вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы IV ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,2° и приблизительно 20,2°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы IV ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,2°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма IV ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 10.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,2° и приблизительно 20,2°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,2°, приблизительно 10,4° и приблизительно 20,2°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,2°, приблизительно 10,4°, приблизительно 17,9° и приблизительно 20,2°. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками

XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,2^\circ$, приблизительно $10,4^\circ$, приблизительно $17,9^\circ$, приблизительно $19,2^\circ$ и приблизительно $20,2^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,2^\circ$, приблизительно $10,4^\circ$, приблизительно $17,9^\circ$, приблизительно $19,2^\circ$, приблизительно $19,9^\circ$ и приблизительно $20,2^\circ$.

[00113] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермические события с температурами пиков, составляющими приблизительно 128°C , 159°C и приблизительно 237°C .

[00114] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма IV характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 11. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма IV характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющую приблизительно 3,3% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C . Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма IV характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 11.

[00115] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма IV характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма IV проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 3,4%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 95% относительной влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма IV проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 1,6%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 40% до приблизительно 95% относительной влажности. Согласно определенным вариантам осуществления масса, увеличенная при адсорбции, теряется, когда относительную влажность (RH) уменьшают обратно до приблизительно 0% RH. Согласно определенным вариантам осуществления происходит потеря 1,8% массы, когда относительную влажность уменьшают в диапазоне от приблизительно 40 до 0% RH. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма IV проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 12. Согласно определенным

вариантам осуществления дифрактограмма XRPD материала формы IV остается по существу неизменной после анализа адсорбции/десорбции. Согласно определенным вариантам осуществления форма IV является стабильной в отношении влажности. Согласно определенным вариантам осуществления форма IV является по существу стабильной. Согласно другому варианту осуществления форма IV превращается в форму I при воздействии системы растворителей, содержащей, например, смеси ацетонитрил/вода при 30°C, в течение приблизительно 2 дней. Согласно другому варианту осуществления форма IV превращается в форму I при повторном суспендировании образца формы IV при комнатной температуре в ацетонитриле. Согласно другому варианту осуществления форма IV превращается в форму I при нагревании при приблизительно 230°C.

[00116] Согласно определенным вариантам осуществления форму IV можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно другому варианту осуществления образец формы IV содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы IV содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину.

[00117] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме IV может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы IV.

Форма V валбеназина дитозилата

[00118] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму V.

[00119] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 и 23,7°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 или 23,7°. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,7° и 7,9°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,7°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма V ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 13.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,7° и приблизительно 7,9°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,7°, приблизительно 7,9° и приблизительно 23,7°. Согласно

некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $15,8^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $15,8^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$, приблизительно $21,5^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $15,8^\circ$, приблизительно $16,0^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$, приблизительно $21,5^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $10,7^\circ$, приблизительно $15,8^\circ$, приблизительно $16,0^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$, приблизительно $21,5^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $6,7^\circ$, приблизительно $7,9^\circ$, приблизительно $10,7^\circ$, приблизительно $12,8^\circ$, приблизительно $15,8^\circ$, приблизительно $16,0^\circ$, приблизительно $17,1^\circ$, приблизительно $21,5^\circ$ и приблизительно $23,7^\circ$.

[00121] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермические события с температурами пиков, составляющими приблизительно 113°C и приблизительно 181°C .

[00122] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма V характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 14. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма V характеризуется графиком термического

гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющую приблизительно 4,1% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма V характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 14.

[00123] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма V характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма V проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 1%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 10% до приблизительно 95% относительной влажности. Согласно определенным вариантам осуществления масса, увеличенная при адсорбции, теряется, когда относительную влажность (RH) уменьшают обратно до приблизительно 0% RH. Согласно определенным вариантам осуществления происходит потеря 1,2% массы, когда относительную влажность уменьшают от приблизительно 20 до 0% RH. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма V проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 15. Согласно определенным вариантам осуществления дифрактограмма XRPD материала формы V остается по существу неизменной после анализа адсорбции/десорбции. Согласно определенным вариантам осуществления форма V является по существу стабильной. Согласно другому варианту осуществления форма V превращается в форму VI при нагревании от приблизительно 110°C до приблизительно 140°C.

[00124] Согласно определенным вариантам осуществления форму V можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно другому варианту осуществления образец формы V содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы V содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину.

[00125] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме V может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем

приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы V.

Форма VI валбеназина дитозилата

[00126] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму VI.

[00127] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,8, 8,0, 16,3 и 17,5°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,8, 8,0, 16,3 или 17,5°. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,8° и 8,0°. Согласно другим вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 6,8°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма VI ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 16.

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,8° и приблизительно 8,0°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,8°, приблизительно 5,4° и приблизительно 8,0°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,8°, приблизительно 5,4° и приблизительно 8,0° и приблизительно 17,5°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,8°, приблизительно 5,4° и приблизительно 8,0°, приблизительно 16,3° и приблизительно 17,5°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 6,8°, приблизительно 5,4°, приблизительно 8,0°, приблизительно 16,3°, приблизительно 17,5° и приблизительно 18,7°.

[00129] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермические события с температурами пиков, составляющими приблизительно 175°C и приблизительно 238°C.

[00130] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма VI характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 17. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма VI характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющую приблизительно 1% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма V характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 17.

[00131] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма VI характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма VI проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 3,1%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 90% относительной влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма VI проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 0,5%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 40% до приблизительно 80% относительной влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма VI проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 3,1%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 80% до приблизительно 90% относительной влажности. Согласно определенным вариантам осуществления масса, увеличенная при адсорбции, не теряется, когда относительную влажность (RH) уменьшают обратно до приблизительно 0% RH. Согласно определенным вариантам осуществления происходит потеря 1,2% массы, когда относительную влажность уменьшают от приблизительно 90% до 15% RH. Согласно определенным вариантам осуществления происходит потеря 2,0% массы, когда относительную влажность уменьшают от приблизительно 15% до 0% RH. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма VI проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 18. Согласно определенным вариантам осуществления дифрактограмма XRPD материала формы VI по существу изменяется после анализа адсорбции/десорбции. Согласно другому варианту осуществления форма VI превращается в форму V, подвергаясь анализу гравиметрической сорбции пара.

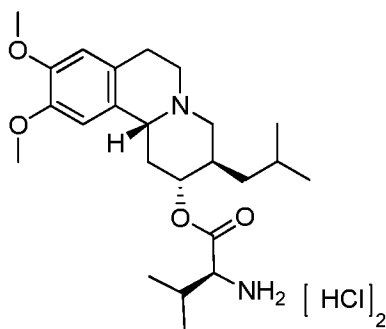
[00132] Согласно определенным вариантам осуществления форму VI можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно другому варианту осуществления образец формы VI содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы VI содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину.

[00133] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле I в форме VI может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле I. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы VI.

[00134] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I), или ее изотопный вариант, или ее сольват являются аморфными. Аморфные формы характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 19, в которой отсутствуют характеристические дифракционные пики XRP для частиц формы I и/или формы II - формы VI. Согласно одному варианту осуществления аморфная форма согласно формуле I может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе кислоты согласно формуле I. Аморфная форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе аморфной формы согласно формуле I.

Валбеназин дигидрохлорид

[00135] В настоящем документе предусмотрена кристаллическая форма дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, или ее изотопный вариант, или ее сольват согласно формуле II:



(II).

Форма I валбеназина дигидрохлорида

[00136] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму I.

[00137] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 7,2, 9,2 и 18,0°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 7,2, 9,2 или 18,0°. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 7,2 и 9,2°. Согласно другим вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 7,2°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 20.

[00138] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими

дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$ и приблизительно $9,2^\circ$. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$ и приблизительно $18,0^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $18,0^\circ$ и приблизительно $20,8^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $18,0^\circ$, приблизительно $20,8^\circ$ и приблизительно $25,9^\circ$. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $18,0^\circ$, приблизительно $20,8^\circ$, приблизительно $22,5^\circ$ и приблизительно $25,9^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $12,7^\circ$, приблизительно $18,0^\circ$, приблизительно $20,8^\circ$, приблизительно $22,5^\circ$ и приблизительно $25,9^\circ$. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно $7,2^\circ$, приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $12,7^\circ$, приблизительно $18,0^\circ$, приблизительно $20,8^\circ$, приблизительно $22,5^\circ$, приблизительно $24,0^\circ$ и приблизительно $25,9^\circ$.

[00139] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 240°C , и пиком при приблизительно 250°C .

[00140] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 21. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA) по существу, как показано на фиг. 21.

[00141] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма I проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 14%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 90% относительной влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 22. Согласно определенным вариантам осуществления дифрактограмма XRPD формы I согласно формуле II по существу изменяется после анализа адсорбции/десорбции. Согласно другому варианту осуществления форма I согласно формуле II превращается в форму II при хранении при приблизительно 25°C и приблизительно 92% относительной влажности в течение приблизительно 7 дней. Согласно другому варианту осуществления форма I согласно формуле II превращается в форму II при хранении при приблизительно 40°C и приблизительно 75% относительной влажности в течение приблизительно 7 дней. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма I согласно формуле II характеризуется растворимостью в воде выше 90 мг/мл при pH 4,1.

[00142] Согласно определенным вариантам осуществления форму I согласно формуле II можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно определенным вариантам осуществления образец формы II содержит частицы, характеризующиеся двоякопреломляющей пластинчатой морфологией. Согласно другому варианту осуществления образец формы I согласно формуле II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы I согласно формуле II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину. Согласно другому варианту

осуществления образец формы I согласно формуле II содержит частицы, составляющие приблизительно 150 мкм в длину.

[00143] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле II в форме I может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле II. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы I.

Форма II валбеназина дигидрохлорида

[00144] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), или ее изотопный вариант, или ее сольват; причем кристаллическая форма представляет собой форму II.

[00145] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) характеризуется рентгеновской дифрактограммой. Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновская дифрактограмма формы II дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 4,8, 13,3 и 24,9°. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 4,8, 13,3 или 24,9°. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) включает в себя дифракционный пик XRP при углах 2-тета, составляющий приблизительно 4,8°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма II дигидрохлорида (*S*)-

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 23.

[00146] Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,8° и приблизительно 24,9°. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,8°, приблизительно 13,3° и приблизительно 24,9°. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,8°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1° и приблизительно 24,9°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,3°, приблизительно 4,8°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1° и приблизительно 24,9°. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,3°, приблизительно 4,8°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1°, приблизительно 18,4° и приблизительно 24,9°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,3°, приблизительно 4,8°, приблизительно 8,7°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1°, приблизительно 18,4° и приблизительно 24,9°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,3°, приблизительно 4,8°, приблизительно 8,4°, приблизительно 8,7°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1°, приблизительно 18,4° и приблизительно 24,9°. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется одним или несколькими характеристическими дифракционными пиками XRP при углах 2-тета, составляющими приблизительно 4,3°,

приблизительно 4,8°, приблизительно 8,4°, приблизительно 8,7°, приблизительно 13,3°, приблизительно 14,1°, приблизительно 14,6°, приблизительно 18,4° и приблизительно 24,9°.

[00147] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется эндотермической термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 80°C, и пиком при приблизительно 106°C.

[00148] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется термограммой DSC по существу, как показано на фиг. 24. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется графиком термического гравиметрического анализа (TGA), содержащим потерю массы, составляющую приблизительно 10% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется графиком TGA по существу, как показано на фиг. 24.

[00149] Согласно различным вариантам осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется графиком гравиметрической сорбции пара (GVS). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма II проявляет потерю массы, составляющую приблизительно 12%, будучи подвергнутой уменьшению относительной влажности от приблизительно 75% до приблизительно 0% относительной влажности. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II проявляет график гравиметрической сорбции пара по существу, как показано на фиг. 25. Согласно определенным вариантам осуществления форма II является по существу стабильной. Согласно другому варианту осуществления форма II превращается в форму I при нагревании. Согласно еще одному варианту осуществления форма II согласно формуле II превращается в аморфный материал при нагревании при температурах выше приблизительно 160°C. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма II согласно формуле II характеризуется растворимостью в воде выше 67 мг/мл при pH 4,1.

[00150] Согласно определенным вариантам осуществления форму II согласно формуле II можно охарактеризовать с помощью гранулометрического анализа. Согласно другому варианту осуществления образец формы II согласно формуле II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 90, приблизительно 80, приблизительно

70, приблизительно 60, приблизительно 50, приблизительно 40, приблизительно 30, приблизительно 20, приблизительно 10, приблизительно 5 мкм в длину. Согласно некоторым вариантам осуществления образец формы II согласно формуле II содержит частицы, составляющие приблизительно 100, приблизительно 70, приблизительно 60, приблизительно 40, приблизительно 20, приблизительно 10 мкм в длину.

[00151] Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма согласно формуле II в форме II может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле II. Кристаллическая форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе кристаллической формы II.

[00152] Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма дигидрохлорида (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), или ее изотопный вариант, или ее сольват являются аморфными. Аморфные формы характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 26, на которой отсутствуют характеристические дифракционные пики XRP для частиц формы I и/или формы II согласно формуле II. Согласно одному варианту осуществления аморфная форма согласно формуле II может содержать не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 97%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем приблизительно 99,5% по массе соли согласно формуле II. Аморфная форма также может содержать не меньше чем приблизительно 90%, не меньше чем приблизительно 95%, не меньше чем приблизительно 98%, не меньше чем приблизительно 99% или не меньше чем 99,5% по массе аморфной формы согласно формуле II.

[00153] Следует понимать, что числовые значения пиков порошковых рентгеновских дифрактограмм могут незначительно варьировать между приборами или между образцами, и поэтому приведенные значения не должны толковаться как абсолютные, но с допустимой изменчивостью, такой как $0,2^\circ$, как определено в настоящем документе.

Способ получения

[00154] Кроме того, предусмотрены способы получения солей согласно формуле I и/или формуле II в аморфной форме или кристаллической форме. Способы предусматривают

стадию приведения в контакт соли согласно формуле I и/или формуле II с растворителем, при которой частицы соли согласно формуле I и/или формуле II в аморфной форме или кристаллической форме (например, форме I, II, III, IV, V или VI) согласно формуле I и/или формуле II могут образовываться из раствора или превращаться из одной твердой формы в другую. Способ может дополнительно предусматривать стадию выделения, при которой соединения можно выделить с помощью общепринятого способа, такого как фильтрование и центрифугирование с последующей отмывкой с помощью растворителя и затем сушки (например, сушки в вакуумной печи, сушки воздухом или сушки в эксикаторе).

[00155] Подходящие растворители для применения в получении соединений в аморфной форме или кристаллической форме включают в себя без ограничения углеводороды, включая в себя петролейный эфир, пентан, гексан(ы), гептан, октан, изооктан, циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилен, тетралин и кумен; хлорированные углеводороды, включая в себя дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен, хлороформ, трихлорэтан, трихлорэтен, тетрахлорид углерода, хлорбензол и трифторметилбензол; спирты, включая в себя метанол, этанол, изопропанол (IPA), 1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол и этиленгликоль; простые эфиры, включая в себя диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), дифениловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, би(2-метоксиэтиловый) эфир, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан и анизол; кетоны, включая в себя ацетон, бутанон, метилэтилкетон (MEK), метилизопропилкетон, метилбутилкетон и метилизобутилкетон (MIBK); сложные эфиры, включая в себя метилацетат, этилформиат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, изобутилацетат и бутилацетат; карбонаты, включая в себя этиленкарбонат и пропиленкарбонат; амиды, включая в себя формамид, N,N-диметилформамид (DMF) и N,N-диметилацетамид; нитрилы, включая в себя ацетонитрил (ACN); сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO); сульфоны, такие как сульфолан; нитросоединения, такие как нитрометан и нитробензол; гетероциклы, такие как N-метилпирролидон, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран (THF), диоксан и пиридин; карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота; фосфорамиды, такие как гексаметилфосфорамида; сульфид углерода; вода; и их смеси.

[00156] Соединения соли согласно формуле I и/или формуле II в кристаллической форме можно получить из раствора или густой суспензии соли согласно формуле I и/или

формуле II в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00157] Согласно одному варианту осуществления способ получения кристаллической формы соли согласно формуле I и/или формуле II предусматривает следующие стадии: (a) получение раствора кислоты согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллического соединения при второй температуре. Для ускорения образования кристаллического материала согласно формуле I и/или формуле II способ также может предусматривать стадию затравливания путем затравливания раствора кристаллами формуле I перед или в течение стадии (b). Способ может дополнительно предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00158] Раствор можно получить из любых форм соли согласно формуле I и/или формуле II, включая в себя без ограничения масла, полутвердые формы, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I и/или формуле II), или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению раствор можно получить путем растворения достаточного количества соли согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соли согласно формуле I и/или формуле II можно оценить на основании растворимости соединений согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники.

[00159] Первая температура может находиться в диапазоне от комнатной температуры до приблизительно температуры кипения растворителя, например, от приблизительно 20 до приблизительно 200°C, от приблизительно 20 до приблизительно 150°C, или от приблизительно 20 до приблизительно 100°C. Вторая температура может находиться в диапазоне от -100 до 100°C, от приблизительно -50 до приблизительно 50°C, от приблизительно -10 до приблизительно 30°C, от приблизительно 20 до приблизительно 200°C, от приблизительно 20 до приблизительно 150°C или от приблизительно 20 до приблизительно 100°C. Первая температура может быть выше или ниже, чем вторая температура, или такой же, как вторая температура. Чтобы сделать максимальным выход и эффективность способа,

вторую температуру, как правило, устанавливают так, чтобы она была ниже, чем первая температура.

[00160] Согласно одному варианту осуществления кристаллические соединения согласно формуле I и/или формуле II образованы путем нагревания растворителя из раствора при второй температуре. Испарение растворителя можно облегчить с помощью воздействия на раствор нагревания и/или вакуума. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, дихлорметан, DMF, 1,4-диоксан, метанол, 2-метоксиэтанол, МВК, ацетон, 1-бутанол, МТБЕ, DMSO, этанол, этил ацетат, изобутилацетат, изопропилацетат, 1-пропанол, IPA, MEK, THF, воду или их смесь.

[00161] Согласно другому варианту осуществления кристаллические соединения согласно формуле I и/или формуле II образованы путем охлаждения раствора до второй температуры. В этом случае вторую температуру устанавливают так, чтобы она была ниже, чем первая температура. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, DMF, 1,4-диоксан, метанол, этанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 1-пропанол, IPA, МВК, MEK, THF, ацетон или их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, воду, 1-пропанол и их смеси. Согласно другому варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, воду и их смеси. Согласно другому варианту осуществления растворитель представляет собой 1-пропанол, воду и их смеси. Согласно другому варианту осуществления растворитель представляет собой 1-пропанол.

[00162] Согласно одному варианту осуществления форма I согласно формуле I образуется путем охлаждения раствора до второй температуры. В этом случае вторую температуру устанавливают так, чтобы она была ниже, чем первая температура. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрил/вода (1% объем./объем.), ацетонитрил/вода (2% объем./объем.), ацетонитрил/вода (3% объем./объем.). Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрил/вода (3% объем./объем.).

[00163] Согласно другому варианту осуществления кристаллические соединения согласно формуле I и/или формуле II образованы путем добавления антирастворителя к раствору при второй температуре.

[00164] Подходящие антирастворители включают в себя без ограничения углеводороды, включая в себя петролейный эфир, пентан, гексан(ы), гептан, октан, изооктан,

циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилен, тетралин и кумен; хлорированные углеводороды, включая в себя дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен, хлороформ, трихлорэтан, трихлорэтен, тетрахлорид углерода, хлорбензол и трифторметилбензол; спирты, включая в себя метанол, этанол, изопропанол (IPA), 1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол и этиленгликоль; простые эфиры, включая в себя диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), дифениловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, би(2-метоксиэтиловый) эфир, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан и анизол; кетоны, включая в себя ацетон, бутанон, метилэтилкетон (MEK), метилизопропилкетон, метилбутилкетон и метилизобутилкетон (MIBK); сложные эфиры, включая в себя метилацетат, этилформиат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, изобутилацетат и бутилацетат; карбонаты, включая в себя этиленкарбонат и пропиленкарбонат; амиды, включая в себя формамид, N,N-диметилформаимид (DMF) и N,N-диметилацетамид; нитрилы, включая в себя ацетонитрил (ACN); сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO); сульфоны, такие как сульфолан; нитросоединения, такие как нитрометан и нитробензол; гетероциклы, такие как N-метилпирролидон, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран (THF), диоксан и пиридин; карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота; фосфорамиды, такие как гексаметилфосфорамид; сульфид углерода; вода; и их смеси.

[00165] Если два растворителя используют в качестве пары растворитель/антирастворитель, соединение согласно формуле I и/или формуле II характеризуется более высокой растворимостью в растворителе, чем в антирастворителе. Необязательно растворитель и антирастворитель в паре растворитель/антирастворитель является по меньшей мере частично смешивающимся. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, 1-пропанол, воду или их смесь; и антирастворитель представляет собой гексан(ы), гептаны, диэтиловый эфир, этилацетат, THF, изопропанол и их смеси. Согласно другому варианту осуществления кристаллические соединения согласно формуле I и/или формуле II образованы путем добавления раствора к антирастворителю при второй температуре. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, 1-пропанол, воду или их смесь; и антирастворитель представляет собой гексан(ы), гептаны, диэтиловый эфир, этилацетат, THF, изопропанол и их смеси.

[00166] Согласно другому варианту осуществления способ получения кристаллических соединений согласно формуле I и/или формуле II предусматривает следующие стадии: (a) получение густой суспензии соединения согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллических соединений согласно формуле I и/или формуле II путем воздействия на густую суспензию второй температуры. Густую суспензию можно получить из любых форм соединений согласно формуле I и/или формуле II, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I и/или формуле II) или их смеси. Способ дополнительно может предусматривать стадию затравливания и/или стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00167] Первая и вторая температуры и растворитель являются такими, как определено в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, 1-пропанол, воду или их смесь.

[00168] Согласно другому варианту осуществления способ получения кристаллических соединений согласно формуле I и/или формуле II предусматривает следующие стадии: (a) получение раствора соединений согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при первой температуре; (b) получение густой суспензии путем охлаждения раствора до второй температуры; и (c) получение кристаллических соединений согласно формуле I и/или формуле II, подвергая густую суспензию одному или нескольким циклам нагревания и охлаждения. Способ дополнительно может предусматривать стадию затравливания и/или стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00169] Первая и вторая температуры и растворитель являются такими, как определено в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, 1-пропанол, 1,4-диоксан, воду или их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой воду. Цикл нагревания и охлаждения можно проводить в температурном диапазоне от приблизительно -50 до приблизительно 120°C, от приблизительно -50 до приблизительно 100°C, от приблизительно -20 до приблизительно 80°C, от приблизительно 0 до приблизительно 80°C, от приблизительно 10 до приблизительно 80°C, от приблизительно 20 до приблизительно 80°C, от приблизительно 20 до приблизительно 60°C или от приблизительно 20 до приблизительно 50°C.

[00170] Согласно одному варианту осуществления форма II согласно формуле I можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00171] Согласно одному варианту осуществления способ получения формы II согласно формуле I предусматривает следующие стадии: (a) получение густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллической формы II при второй температуре. Для ускорения образования частиц формы II способ также может предусматривать стадию затравливания путем затравливания раствора кристаллами формы II, перед или во время стадии (b). Способ дополнительно может предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00172] Раствор можно получить из любых форм соединения согласно формуле I, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I) или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению раствор можно получить путем растворения достаточного количества соединения согласно формуле I в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соединения согласно формуле I можно оценить на основании растворимости частиц формы II в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, воду и их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой воду.

[00173] Согласно одному варианту осуществления форма III согласно формуле I можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00174] Согласно другому варианту осуществления способ получения кристаллической формы III согласно формуле I предусматривает следующие стадии: (a) получение раствора соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; (b) получение густой суспензии путем охлаждения раствора до второй температуры; и (c)

получение кристаллической формы III согласно формуле I, подвергая густую суспензию одному или нескольким циклам нагревания и охлаждения. Способ дополнительно может предусматривать стадию затравливания и/или стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00175] Первая и вторая температуры и растворитель являются такими, как определено в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метанол, этанол, 1-пропанол, 1,4-диоксан, воду или их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь 1,4-диоксан/вода. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой воду. Цикл нагревания и охлаждения можно проводить в температурном диапазоне от приблизительно -50 до приблизительно 120°C, от приблизительно -50 до приблизительно 100°C, от приблизительно -20 до приблизительно 80°C, от приблизительно 0 до приблизительно 80°C, от приблизительно 10 до приблизительно 80°C, от приблизительно 20 до приблизительно 80°C, от приблизительно 20 до приблизительно 60°C или от приблизительно 20 до приблизительно 50°C.

[00176] Согласно одному варианту осуществления форма IV согласно формуле I можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00177] Согласно одному варианту осуществления способ получения кристаллической формы IV согласно формуле I предусматривает следующие стадии: (a) получение раствора соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллического соединения при второй температуре. Для ускорения образования кристаллического материала согласно формуле I способ также может предусматривать стадию затравливания путем затравливания раствора кристаллами формы IV перед или во время стадии (b). Способ дополнительно может предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00178] Раствор можно получить из любых форм соли согласно формуле I и/или формуле II, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I и/или формуле II) или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению

раствор можно получить путем растворения достаточного количества соли согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соли согласно формуле I и/или формуле II можно оценить на основании растворимости соединений формулы I и/или формулы II в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники.

[00179] Первая температура может находиться в диапазоне от комнатной температуры до приблизительно температуры кипения растворителя, например, от приблизительно 20 до приблизительно 200°C, от приблизительно 20 до приблизительно 150°C или от приблизительно 20 до приблизительно 100°C. Вторая температура может находиться в диапазоне от -100 до 100°C, от приблизительно -50 до приблизительно 50°C, от приблизительно -10 до приблизительно 30°C, 20 до приблизительно 200°C, от приблизительно 20 до приблизительно 150°C или от приблизительно 20 до приблизительно 100°C. Первая температура может быть выше или ниже, чем вторая температура, или такой же, как вторая температура. Чтобы сделать максимальным выход и эффективность способа, вторую температуру, как правило, устанавливают так, чтобы она была ниже, чем первая температура.

[00180] Согласно одному варианту осуществления форма IV согласно формуле I образуется путем охлаждения раствора до второй температуры. В этом случае вторую температуру устанавливают так, чтобы она была ниже, чем первая температура. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрил/вода. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрил/вода (4% объем./объем.). Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой смесь ацетонитрил/вода (10% объем./объем.).

[00181] Согласно одному варианту осуществления форму V согласно формуле I можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00182] Согласно одному варианту осуществления способ получения формы V согласно формуле I предусматривает следующие стадии: (a) получение густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллической формы V при первой температуре. Для ускорения образования частиц формы

V способ также может предусматривать стадию затравливания путем затравливания раствора кристаллами формы V перед или во время стадии (b). Способ дополнительно может предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00183] Густую суспензия можно получить из любых форм соединения согласно формуле I, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I) или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению раствор можно получить путем растворения достаточного количества соединения согласно формуле I в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соединения согласно формуле I можно оценить на основании растворимости частиц формы V в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, воду и их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой воду.

[00184] Согласно одному варианту осуществления форму VI согласно формуле I можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00185] Согласно одному варианту осуществления способ получения формы VI согласно формуле I предусматривает следующие стадии: (a) получение густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; и (b) получение кристаллической формы VI при первой температуре. Для ускорения образования частиц формы VI способ также может предусматривать стадию затравливания путем затравливания раствора кристаллами формы VI перед или во время стадии (b). Способ дополнительно может предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00186] Густую суспензия можно получить из любых форм соединения согласно формуле I, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I) или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора

при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению раствор можно получить путем растворения достаточного количества соединения согласно формуле I в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соединения согласно формуле I можно оценить на основании растворимости частиц формы VI в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, воду и их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой воду.

[00187] Аморфные соединения согласно формуле I и/или формуле II можно получить из раствора или густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе с использованием общепринятых способов, включая в себя без ограничения охлаждение, резкое охлаждение, испарение растворителя или добавление антирастворителя.

[00188] Согласно одному варианту осуществления способ получения аморфных соединений согласно формуле I и/или формуле II предусматривает следующие стадии: (a) получение раствора соединения согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при первой температуре; (b) охлаждение раствора до второй температуры; и (c) получение аморфных соединений при второй температуре. Способ также может предусматривать стадию выделения, как описано в настоящем документе.

[00189] Раствор можно получить из любых форм соединения согласно формуле I и/или формуле II, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI) или их смеси. Раствор согласно стадии (a) можно получить в виде насыщенного или близкого к насыщению раствора при первой температуре. Насыщенный или близкий к насыщению раствор можно получить путем растворения достаточного количества соединения согласно формуле I и/или формуле II в растворителе при температуре, которая выше, чем первая температура, с тем чтобы при остывании раствора до первой температуры получить насыщенный или близкий к насыщению раствор. Достаточное количество соединения согласно формуле I и/или формуле II можно оценить на основании растворимости аморфных соединений в растворителе при первой температуре, что можно определить с использованием способа, известного специалисту в настоящей области техники.

[00190] Согласно другому варианту осуществления аморфные соединения образованы путем охлаждения раствора до второй температуры. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой спирт, воду или их смесь. Согласно одному варианту осуществления растворитель представляет собой *трет*-бутиловый спирт, воду или их смесь.

[00191] Согласно другому варианту осуществления аморфные соединения образованы путем добавления раствора к антирастворителю при второй температуре. Антирастворители являются такими, как определено в настоящем документе.

[00192] Согласно другому варианту осуществления способ получения аморфных соединений соединения согласно формуле I и/или формуле II предусматривает следующие стадии: (a) получение густой суспензии соединения согласно формуле I в растворителе при первой температуре; и (b) получение аморфных частиц посредством фазового превращения при второй температуре. Густую суспензия можно получить из любых форм соединения согласно формуле I и/или формуле II, включая в себя без ограничения масляные, полутвердые, твердые формы (такие как аморфная форма или форма I, II, III, IV, V или VI) или их смеси. Первая и вторая температуры и растворитель являются такими, как определено в настоящем документе.

[00193] Другие способы образования также могут являться применимыми для получения соединения согласно формуле I и/или формуле II в аморфной форме или кристаллической форме I, II, III, IV, V или VI согласно формуле I и/или кристаллической форме I или II согласно формуле II, включая в себя сушку распылением, вальцовую сушку, лиофилизацию и кристаллизацию из расплава.

Фармацевтические композиции

[00194] Кроме того, настоящем документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая ди(4-метилбензолсульфонат) (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в аморфной форме или кристаллической форме I, II, III, IV, V или VI, или его приемлемый гидрат или сольват, в качестве активного фармацевтического ингредиента, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

[00195] Кроме того, в настоящем документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая дигидрохлорид (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-

2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) в аморфной форме или кристаллической форме I или II, или его приемлемый гидрат или сольват, в качестве активного фармацевтического ингредиента, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами.

[00196] Выбор вспомогательного вещества в значительной степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, эффект вспомогательного вещества на растворимость и стабильность активного ингредиента и природа лекарственной формы.

[00197] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно предусмотреть в единичных лекарственных формах или в многодозовых лекарственных формах. Используемые в настоящем документе единичные лекарственные формы относятся к физически дискретным единицам, подходящим для введения субъекту, такому как человек или животное, и упакованным индивидуально, как известно в настоящей области техники. Каждая единичная доза содержит предварительно определенное количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточное для получения требуемого терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимыми фармацевтическими носителями или вспомогательными веществами. Примеры единичных лекарственных форм включают в себя ампулы, шприцы и индивидуально упакованные таблетки и капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить долями или кратными им частями. Многодозовая лекарственная форма представляет собой множество идентичных единичных лекарственных форм, упакованных в одном контейнере, для введения в виде отдельной единичной лекарственной формы. Примеры многодозовых форм включают в себя флаконы, бутылки с таблетками или капсулами или бутылки емкостью в пинты или галлоны.

[00198] Частицы предусмотренных в настоящем документе соединений согласно формуле I и/или формуле II можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, предусмотренными в настоящем документе, одним или несколькими другими активными ингредиентами. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно ввести в состав различных лекарственных форм для перорального, парентерального и местного введения. Фармацевтические композиции также можно составить в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения, включая в себя лекарственные формы отсроченного, продленного, пролонгированного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного,

запрограммированного высвобождения и задерживающиеся в желудке лекарственные формы. Указанные лекарственные формы можно получить в соответствии с общепринятыми способами и техниками, известными специалистам в настоящей области техники (см., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, ранее; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

[00199] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить один раз или множество раз через временные промежутки. Следует понимать, что точная дозировка и продолжительность лечения могут варьировать в зависимости от возраста, массы тела и состояния подлежащего лечению пациента, и их можно определить эмпирически с использованием известных протоколов испытаний или путем экстраполяции из *in vivo* или *in vitro* испытания или диагностических данных. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы введения доз необходимо корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или контролирующего введение составов.

Пероральное введение

[00200] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать в твердой, полутвердой или жидких лекарственных формах для перорального введения. Используемое в настоящем документе пероральное введение также включает в себя буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя без ограничения таблетки, капсулы, пилюли, лепешки, леденцы, пастилки, крахмальные капсулы, пеллеты, медицинскую жевательную резинку, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, облатки, капсулы с покрытыми частицами, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения связующие средства, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие средства, смазывающие средства, способствующие скольжению средства, красящие средства, ингибиторы подвижности красителя, подсластители и вкусоароматические средства.

[00201] Связующие или гранулирующие средства придают таблетке целостность, чтобы таблетка оставалась интактной после прессования. Подходящие связующие или гранулирующие средства включают в себя без ограничения крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь панвар, камедь гхатти, растительная слизь кожицы подорожника индийского, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум, арабогалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают в себя без ограничения тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующее или наполнитель могут составлять приблизительно 50 - приблизительно 99% по массе в фармацевтических композициях, предусмотренных в настоящем документе.

[00202] Подходящие разбавители включают в себя без ограничения дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и порошкообразный сахар. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, если присутствуют в достаточном количестве, могут придавать свойства некоторым прессованным таблеткам, дающие возможность дезинтегрироваться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно применять в качестве жевательных таблеток.

[00203] Подходящие разрыхлители включают в себя без ограничения агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; получаемые из древесины продукты; натуральные губки; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; мякоть цитруса; поперечно-сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; поперечно-сшитые полимеры, такие как кросповидон;

поперечно-сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрийкрахмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал из маниоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; «выравниватели»; и их смеси. Количество разрыхлителя в предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава и понятно средним специалистам в настоящей области техники. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать приблизительно 0,5 - приблизительно 15% или приблизительно 1 - приблизительно 5% по массе разрыхлителя.

[00204] Подходящие смазывающие средства включают в себя без ограничения стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; осветленное минеральное масло; глицерин, сорбит; маннит; гликоли, такие как глицерилбегенат и полиэтиленгликоль (PEG); стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар; крахмал; ликоподий; кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать приблизительно 0,1 - приблизительно 5% по массе смазывающего средства.

[00205] Подходящие способствующие скольжению вещества включают в себя коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и свободный от асбеста тальк. Красящие средства включают любые из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и нерастворимых в воде красителей FD&C, суспендированных в гидрате оксида алюминия, а также красочные лаки и их смеси. Красочный лак представляет собой комбинацию, полученную путем адсорбции водорастворимого красителя в водном оксиде тяжелого металла, что приводит в результате к нерастворимой форме красителя. Вкусоароматические средства включают в себя природные вкусовые ароматизирующие вещества, экстрагируемые из растений, таких как плоды, и синтетические смеси соединений, которые вызывают ощущение приятного вкуса, таких как мята перечная и метилсалицилат. Подсластители включают в себя сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгаторы включают в себя желатин, арабийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20),

полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат. Суспендирующие и диспергирующие средства включают в себя натрийкарбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, натрийкарбометилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают в себя глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Смачивающие средства включают в себя моностеарат пропиленгликоля, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Растворители включают в себя глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры нерастворимых в воде жидкостей, используемых в эмульсиях, включают в себя минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают в себя лимонную кислоту и винную кислоту. Источники диоксида кремния включают в себя бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[00206] Следует понимать, что многие носители и вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, даже в пределах одного и того же состава. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно предусмотреть в виде прессованных таблеток, измельченных в порошок таблеток, жевательных пастилок, быстрорастворимых таблеток, множественных прессованных таблеток или покрытых кишечнорастворимой оболочкой таблеток, таблеток с сахарной оболочкой или таблеток с пленочной оболочкой. Покрытые кишечнорастворимой оболочкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые являются устойчивыми к воздействию кислоты желудка, но растворяются или дезинтегрируются в кишечнике, защищая таким образом активные ингредиенты от кислотной среды желудка. Кишечнорастворимые оболочки включают в себя без ограничения жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, насыщенный аммиаком шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки с сахарной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может являться эффективной для маскировки неприятных привкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой из водорастворимого материала. Пленочные оболочки включают в себя без ограничения гидроксиэтилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочная оболочка придает такие же общие характеристики, как и сахарная оболочка. Множественные прессованные таблетки представляют собой

прессованные таблетки, полученные в случае более чем один цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с пресс-покрытием или таблетки с сухим покрытием.

[00207] Лекарственные формы в виде таблеток можно получить из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, включая в себя связующие средства, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие средства, разбавители и/или красящие средства. Вкусоароматические средства и подсластители особенно применимы в образовании жевательных таблеток и пастилок.

[00208] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать в виде мягких или твердых капсул, которые можно получить из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнителем (DFC), состоит из двух секций, причем одна надвигается на другую, полностью окружая, таким образом, активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую сферическую оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована путем добавления глицерина, сорбита или подобного многоатомного спирта. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты представляют собой те, которые описаны в настоящем документе, включая в себя метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Предусмотренные в настоящем документе жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы можно инкапсулировать в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, можно получать, как описано в патентах США №№ 4328245, 4409239 и 4410545. На капсулы также можно нанести оболочку, как известно специалистам в настоящей области техники, чтобы модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента.

[00209] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в жидких и полутвердых лекарственных формах, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость полностью диспергирована в форме небольших глобул в другой жидкости, которая может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать в себя фармацевтически приемлемые неводные жидкости или

растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут включать в себя фармацевтически приемлемое суспендирующее средство и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать в себя фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида (термин "низший" означает алкил, характеризующийся 1 - 6 атомами углерода), например, ацетальдегиддиэтилацеталь; и смешивающийся с водой растворитель, характеризующийся одной или несколькими гидроксильными группами, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, а также могут содержать консервант. Для жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле можно разбавить достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, измеренного подходящим образом для введения.

[00210] Другие применимые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя без ограничения те, которые содержат активный(ые) ингредиент(ы), предусмотренный(е) в настоящем документе, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая в себя 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где числа 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Указанные составы могут дополнительно содержать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, а также дитиокарбаматы.

[00211] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции для перорального введения также можно получить в формах липосом, мицелл, микросфер или наносистемы. Мицеллярные лекарственные формы можно получить, как описано в патенте США № 6350458.

[00212] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, которые можно растворять с получением жидкой лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в нешипучих гранулах или порошках,

могут включать в себя разбавители, подсластители и смачивающие средства. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать в себя органические кислоты и источник диоксида углерода.

[00213] Красящие и вкусоароматические средства можно использовать во всех перечисленных выше лекарственных формах. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в себя формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

[00214] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить совместно с другими активными ингредиентами, которые не ухудшают требуемое терапевтическое действие, или с веществами, которые дополняют требуемое действие, такими как антациды, ингибиторы протонного насоса и антагонисты H₂-рецептора.

[00215] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально с помощью инъекции, инфузии или имплантации для локального или системного введения. Используемое в настоящем документе парентеральное введение включает в себя внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

Парентеральное введение

[00216] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для парентерального введения, включая в себя растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы, и в виде твердых форм, пригодных для получения растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы можно получить согласно общепринятым способам, известным специалистам в области фармацевтики (см. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, ранее).

[00217] Предназначенные для парентерального введения фармацевтические композиции могут включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные

средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, криопротекторы, лиопротекторы, загустители регулирующие, рН средства и инертные газы.

[00218] Подходящие водные несущие среды включают в себя без ограничения воду, водный раствор хлорида натрия, физиологический раствор хлорида натрия или натрий-фосфатный буфер (PBS), инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекции, инъекционный раствор декстрозы и лактатированного раствора Рингера. Неводные несущие среды включают в себя без ограничения жирные масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и триглицериды со средней цепью кокосового масла, и масло из семян пальмы. Смешивающиеся с водой несущие среды включают в себя без ограничения этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00219] Подходящие противомикробные средства или консерванты включают в себя без ограничения фенолы, крезолы, соединения ртути, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-п-гидроксibenзаты, тимерозал, бензальконийхлорид, бензетонийхлорид, метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические средства включают в себя без ограничения хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные средства включают в себя без ограничения фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают в себя без ограничения прокаин гидрохлорид. Подходящие суспендирующие и диспергирующие средства представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя описанные в настоящем документе, включая в себя полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 и триэтаноламинолеат. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие средства включают в

себя без ограничения EDTA. Подходящие регулирующие pH средства включают в себя без ограничения гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают в себя без ограничения циклодекстрины, включая в себя альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, простой сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина и простой сульфобутиловый эфир-7-бета-циклодекстрина (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00220] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить для введения однократной или многократных дозировок. Составы для однократной дозировки упакованы в ампулу, флакон или шприц. Парентеральные составы для многократных дозировок должны содержать противомикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны являться стерильными, как известно и осуществляется на практике в настоящей области техники.

[00221] Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. Согласно другому варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая в себя лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, подлежащие разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных эмульсий.

[00222] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в себя формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

[00223] Фармацевтические композиции можно составить в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости, для введения в качестве имплантируемого депо. Согласно одному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице, окруженной

наружной полимерной мембраной, которая нерастворима в жидкостях организма, но дает возможность активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь нее.

[00224] Подходящие внутренние матрицы включают в себя полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат.

[00225] Подходящие наружные полимерные мембраны включают в себя полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид; сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом; иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола.

Местное введение

[00226] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить местно на кожу, через отверстия или слизистую оболочку. Используемое в настоящем документе местное введение включает (интра)дермальное, конъюнктивное, внутрироговичное, внутриглазное, офтальмологическое, аурикулярное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное введение, введение в дыхательные пути и ректальное введение.

[00227] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для местного введения для достижения локального или системного эффекта, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, средства для промывания,

спреи, суппозитории, бандажи, кожные пластыри. Местный состав предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композиций также может содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

[00228] Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, подходящие для применения в предусмотренных в настоящем документе местных составах, включают в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усиливающие растворимость средства, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, усилители проникновения, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

[00229] Фармацевтические композиции можно также можно вводить местно с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекций с помощью микроигл или безыгольных инъекций, таких как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

[00230] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в формах мазей, кремов и гелей. Подходящие для мазей несущие среды включают в себя маслянистые или углеводородные основы, включая в себя такие как жир, бензоинилированный жир, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, белый вазелин; эмульгируемые или абсорбируемые основы, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; удаляемые с помощью воды основы, такие как гидрофильная мазь; растворимые в воде мазевые основы, включая в себя полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой; основы эмульсий, или эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии типа масло-в-воде (O/W), включая в себя цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту (см., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, выше). Указанные несущие среды представляют собой мягчитель, но, как правило, требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

[00231] Подходящая основа крема может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Несущие среды для крема могут являться смываемыми водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют «внутренней» фазой, которая, как правило, состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый

спирт или стеариловый спирт. Водная фаза, как правило, хотя и необязательно, превышает масляную фазу по объему и как правило содержит влагоудерживающее средство. Эмульгатор в составе крема может являться неионным, анионным, катионным или амфотерным поверхностно-активным веществом.

[00232] Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензии. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные по существу однородно в жидком носителе. Подходящие желирующие средства включают в себя поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, Carbopol®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллозофталат и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для того чтобы получить однородный гель, можно добавить диспергирующие средства, такие как спирт или глицерин, или желирующее средство можно диспергировать путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

[00233] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально, в формах суппозитория, пессария, зондов, припарок или катаплазмы, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Указанные лекарственные формы можно произвести с использованием общепринятых способов, как описано в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, ранее.

[00234] Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые формы для введения в отверстия организма, которые являются твердыми при обычных температурах, но расплавляются или размягчаются при температуре тела, высвобождая активный(ые) ингредиент(ы) внутрь отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают в себя несущие среды, такие как придающие жесткость средства, которые обеспечивают точку плавления вблизи температуры тела, когда их составляют с фармацевтическими композициями, предусмотренными в настоящем документе; и антиоксиданты, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие несущие среды включают в себя без ограничения масло какао (теобромовое масло), глицерин-

желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск, и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат, полиакриловая кислота; глицеринизированный желатин. Можно использовать комбинации различных несущих сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно получать способом прессования или литья под давлением. Обычная масса ректального и вагинального суппозитория составляет приблизительно 2-3 г.

[00235] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить офтальмологически в формах растворов, суспензий, мазей, эмульсий, образующих гель растворов, порошков для растворов, гелей, глазных вкладышей и имплантатов.

[00236] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции можно получать в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, пульверизатора, такого как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения легкого тумана, или распылителя, отдельно или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также можно получать в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и в виде назальных капель. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное средство, включая в себя хитозан или циклодекстрин.

[00237] Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, пульверизаторе или распылителе можно составить так, чтобы они содержали этанол, водный этанол или подходящее альтернативное средство для диспергирования, солюбилизации или пролонгированного высвобождения активного ингредиента, предусмотренного в настоящем документе, пропеллента в качестве растворителя; и/или поверхностно-активного вещества, такого как сорбиттриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

[00238] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно микронизировать до размера, пригодного для доставки путем ингаляции, такого как 50 мкм или меньше, или 10 мкм или меньше. Частицы таких размеров можно

получать с использованием способа измельчения, известного специалистам в настоящей области техники, такого как размол с помощью спиральной струйной мельницы, струйной мельницы с псевдооживленным слоем, сверхкритического флюидного технологического процесса с образованием наночастиц, гомогенизации при высоком давлении или сушки распылением.

[00239] Капсулы, блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе можно составить так, чтобы они содержали порошкообразную смесь предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композиций; подходящую основу для порошка, такую как лактоза или крахмал; и модификатор технологических свойств, такой как *l*-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может являться безводной или находиться в виде моногидрата. Другие подходящие вспомогательные вещества включают в себя декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для введения путем ингаляции или интраназального введения, могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевая соль сахарина.

[00240] Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для местного введения, можно составить для немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, включая в себя отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение.

Модифицированное высвобождение

[00241] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения. Используемый в настоящем документе термин "модифицированное высвобождение" относится к лекарственной форме, у которой скорость или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличается от таковых у лекарственной формы немедленного высвобождения при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают в себя лекарственные формы отсроченного, продленного, пролонгированного, замедленного, пульсирующего или импульсного, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного, запрограммированного высвобождения и задерживающиеся в желудке лекарственные формы. Фармацевтические композиции в лекарственных формах модифицированного высвобождения можно получить с

использованием разнообразных устройств и способов модифицированного высвобождения, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя без ограничения матричные устройства для контролируемого высвобождения, осмотические устройства для контролируемого высвобождения, устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, ионообменные смолы, кишечнорастворимые оболочки, многослойные оболочки, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) также можно модифицировать путем изменения размеров частиц и полиморфизма активного(ых) ингредиента(ов).

[00242] Примеры модифицированного высвобождения включают в себя без ограничения описанные в патентах США №№: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358 и 6699500.

Матричные устройства для контролируемого высвобождения

[00243] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно произвести с использованием матричного устройства для контролируемого высвобождения, известного специалистам в настоящей области техники (см., Takada et. al., в *“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery”*, vol 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

[00244] Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, составляют с использованием устройства с разрушающейся матрицей, которое представляет собой набухаемые в воде, разрушаемые или растворимые полимеры, включая в себя синтетические полимеры и встречающиеся в природе полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

[00245] Материалы, применимые в образовании разрушаемой матрицы, включают в себя без ограничения хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агар, гуммиарабик, камедь карайи, камедь рожкового дерева, трагакант, карраген, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; пропиленгликольальгинат; желатин; коллаген; и целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС),

метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), бутиратацетат целлюлозы (САВ), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, тримеллитатацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры жирных кислот глицерина; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; подвергаемые деструкции сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилатхлорида.

[00246] Согласно другому варианту осуществления фармацевтические композиции составляют с использованием устройства с не разрушающейся матрицей. Активный(ые) ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертной матрице и первоначально высвобождаются путем диффузии через инертную матрицу, введенную один раз. Материалы, подходящие для применения в качестве устройства с неразрушаемой матрицей, включают в себя без ограничения нерастворимые пластмассы, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната; и гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

[00247] В матричной системе для контролируемого высвобождения требуемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, посредством используемого типа полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного(ых) ингредиента(ов), соотношения активного(ых) ингредиента(ов) и полимера, и других вспомогательных веществ в композициях.

[00248] Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с помощью способов, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя прямое прессование, сухое или мокрое гранулирование с последующим прессованием, гранулирование из расплава с последующим прессованием.

Осмотические устройства для контролируемого высвобождения

[00249] Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с использованием осмотического устройства для контролируемого высвобождения, включая в себя однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструзии сердцевин (ЕСS). Как правило, такие устройства содержат по меньшей мере два компонента: (а) сердцевину, которая содержит активный(ые) ингредиент(ы); и (b) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним входным отверстием, которая инкапсулирует сердцевину. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к сердцевине из используемой водной среды, с тем чтобы лекарственное средство высвобождалось путем экструзии через входное(ые) отверстие(я).

[00250] В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) сердцевина осмотического устройства необязательно включает в себя осмотическое средство, которое создает движущую силу для транспортировки воды из используемой среды к сердцевине устройства. Один класс осмотических средств представляет собой набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называются «осмополимерами» и «гидрогелями», включая в себя без ограничения гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (PEO), полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловая кислота), поли(метакриловая кислота), поливинилпирролидон (PVP), поперечно-сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны,

содержащие большие блоки РЕО, натрийкроскармеллоза, карраген, гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и карбоксиэтилцеллюлоза (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановая камедь и натрийкрахмалгликолят.

[00251] Другой класс осмотических средств представляет собой осмогены, которые способны всасывать воду под воздействием градиента осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Пригодные осмогены включают в себя без ограничения неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, рафиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины; и их смеси.

[00252] Осмотические средства с различными скоростями растворения можно использовать для воздействия на быстроту первоначальной доставки активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), можно использовать для обеспечения ускоренной доставки в течение первой пары часов, сразу же получая требуемый терапевтический эффект, и для постепенного и непрерывного высвобождения остающегося количества, чтобы поддерживать желаемый уровень терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. В таком случае активный(ые) ингредиент(ы) высвобождается(ются) с такой скоростью, чтобы заменить количество метаболизированного и выведенного активного ингредиента.

[00253] Сердцевина также может включать широкое разнообразие других вспомогательных веществ и носителей, как описано в настоящем документе, для усиления активности лекарственной формы или для содействия стабильности или обработке.

[00254] Материалы, применимые в образовании полупроницаемой мембраны, включают в себя различные классы производных акрилов, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и целлюлозных производных, которые являются водонепроницаемыми и нерастворимыми в воде при физиологически уместных значениях рН

или которые способны становиться водонерастворимыми за счет химического изменения, такого как образование поперечных сшивок. Примеры подходящих полимеров, применимых в образовании оболочки, включают в себя пластифицированный, непластифицированный и усиленный ацетат целлюлозы (СА), диацетилцеллюлозу, триацетатцеллюлозу, пропионат СА, нитрат целлюлозы, бутиратацетат целлюлозы (САВ), этилкарбамат СА, САР, метилкарбамат СА, сукцинат СА, тримеллитатацетат целлюлозы (САТ), диметиламиноацетат СА, этилкарбонат СА, хлорацетат СА, этилоксалат СА, метилсульфонат СА, бутилсульфонат СА, п-толуолсульфонат СА, агарацетат, триацетат амилозы, ацетат бета-глюкана, триацетат бета-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат камеди рожкового дерева, гидроксированный этиленвинилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMS, HPMSR, HPMSAS, HPMSAT, поли(акриловые) кислоты и их сложные эфиры, и поли(метакриловые) кислоты и их сложные эфиры и сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00255] Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, в которой поры по существу заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для водяного пара, как раскрыто в патенте США № 5798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для водяного пара, мембраны, как правило, состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00256] Входное(ые) отверстие(я) в полупроницаемой мембране можно создать после нанесения оболочки путем механического или лазерного просверливания. Входное(ые) отверстие(я) также можно сформировать *in situ* путем эрозии «пробки» из растворимого в воде материала или путем разрыва более тонкой части мембраны за счет вдавливания в сердцевину. Кроме того, входные отверстия можно создать во время процесса нанесения оболочки, как в случае оболочек асимметричной мембраны типа, описанного в патентах США №№ 5612059 и 5698220.

[00257] Общее количество высвобождаемого(ых) активного(ых) ингредиента(ов) и скорость высвобождения по существу можно модулировать посредством толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава сердцевины и количества, размера и положения входных отверстий.

[00258] Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотически контролируемым высвобождением могут дополнительно содержать дополнительные общепринятые вспомогательные вещества, как описано в настоящем документе, чтобы способствовать активности или обработке состава.

[00259] Лекарственные формы с осмотически контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области техники (см., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, ранее; Santus and Baker, *J. Controlled Release*, 1995, 35, 1-21; Verma *et. al.*, *Drug Development and Industrial Rharmacy*, 2000, 26, 695-708; Verma *et. al.*, *J. Controlled Release*, 2002, 79, 7-27).

[00260] Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. См., патент США 5612059 и международную патентную публикацию WO 2002/17918. Лекарственные формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя прямое прессование, сухое гранулирование, мокрое гранулирование и способ нанесения оболочки окупанием.

[00261] Согласно определенному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе ESC с контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения

[00262] Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с

помощью устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, которое содержит множество частиц, гранул или шариков диаметром в диапазоне приблизительно 10 мкм - приблизительно 3 мм, приблизительно 50 мкм - приблизительно 2,5 мм или приблизительно 100 мкм - 1 мм. Такое множество частиц можно получать способами, известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя мокрое и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, прессование с помощью валиков, застывание расплава, и за счет нанесения оболочки с помощью спрея на затравочные сердцевинки. См., например, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker; 1994; и *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker, 1989.

[00263] Другие вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе, можно смешивать с фармацевтическими композициями для содействия в обработке и образовании множества частиц. Полученные частицы сами по себе могут образовывать устройство на основе множества частиц, или на них можно нанести оболочку из различных пленкообразующих материалов, таких как кишечнорастворимые полимеры, набухаемые в воде и растворимые в воде полимеры. Множество частиц можно дополнительно подвергать обработке с получением капсулы или таблетки.

Направленная доставка

[00264] Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции также можно составить так, чтобы они являлись нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другой участок организма субъекта, подлежащего лечению, включая в себя системы доставки на основе липосом, высвобождаемых эритроцитов и антител. Примеры включают в себя без ограничения патенты США №№ 6316652; 6274552; 6271359; 6253872; 6139865; 6131570; 6120751; 6071495; 6060082; 6048736; 6039975; 6004534; 5985307; 5972366; 5900252; 5840674; 5759542 и 5709874.

Способ применения

[00265] Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов, ассоциированных с ингибированием изоформы 2 везикулярного транспортера моноаминов человека (VMAT2), предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-

амино-3-метилбутаноата (формула I) в аморфной форме или кристаллической форме I, II, III, IV, V или VI; или его изотопного варианта; или его сольвата.

[00266] Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов гиперкинетических расстройств, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в аморфной форме или кристаллической форме I, II, III, IV, V или VI; или его изотопного варианта; или его сольвата.

[00267] Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов, ассоциированных с ингибированием изоформы 2 везикулярного транспортера моноаминов человека (VMAT2), предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) в аморфной форме или кристаллической форме I или II; или его изотопного варианта; или его сольвата.

[00268] Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов гиперкинетических расстройств, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) в аморфной форме или кристаллической форме I или II; или его изотопного варианта; или его сольвата.

[00269] Согласно одному варианту осуществления состояния, которые можно лечить с помощью соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения такие гиперкинетические расстройства, как болезнь Гентингтона, поздняя дискинезия, синдром Туретта, дистония, гемибаллизм, хорея, сенильная хорея или тики. Согласно некоторым вариантам осуществления состояния, которые можно лечить с помощью соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения позднюю дискинезию у субъектов с шизофренией, шизоаффективным расстройством или расстройством настроения. Согласно одному варианту осуществления состояния, которые

можно лечить с помощью соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения неврологические расстройства или заболевания, такие как биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, деменция, депрессия, инсомния, психоз, посттравматическое стрессовое расстройство, злоупотребление психоактивными веществами, леводопаиндуцированная дискинезия при болезни Паркинсона, двигательные расстройства или вызывающее оппозиционное расстройство.

[00270] Двигательные расстройства включают в себя без ограничения следующее: атаксия, кортикобазальная дегенерация, дискинезии (пароксизмальные), дистония (общая, сегментарная, фокальная), включая в себя блефароспазм, спастическая кривошея (шейная дистония), графоспазм (дистония верхней конечности), дистония мышц гортани (спастическая дисфония) и оромандибулярная дистония, эссенциальный тремор, наследственная параплегия, болезнь Гентингтона, мультисистемная атрофия (синдром Шая-Дрейджера), миоклония, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром беспокойных ног, синдром Ретта, спастичность вследствие инсульта, церебральный паралич, рассеянный склероз, травма спинного или головного мозга, хорей Сиденгама, поздняя дискинезия/дистония, тики, синдром Туретта и болезнь Вильсона.

[00271] В зависимости от заболевания, подлежащего лечению и состояния субъекта предусмотренные в настоящем документе композиции можно вводить с помощью перорального, парентерального (например, внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, ICV, интрацестеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), ингаляционного, назального, вагинального, ректального, сублингвального или местного (например, трансдермального или локального) пути введения и их можно составить, отдельно или вместе, в подходящую единицу дозирования с фармацевтически приемлемыми носителями, адъювантами и несущими средами, подходящими для каждого пути введения. Кроме того, предусмотрено введение частиц, предусмотренных в настоящем документе, в составе-депо, их которого активный ингредиент высвобождается в течение заданного периода времени.

[00272] При лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов гиперкинетического расстройства или других состояний, расстройств или заболеваний, ассоциированных с ингибированием VMAT2, соответствующий уровень дозировки, как правило, составляет приблизительно 0,001 - 100 мг на кг массы тела пациента

в день (мг/кг в день), от приблизительно 0,01 до приблизительно 80 мг/кг в день, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг в день, от приблизительно 0,5 до приблизительно 25 мг/кг в день, или приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг в день, что можно вводить в однократной или многократных дозах. В пределах этого диапазона дозировки могут составлять 0,005 - 0,05, 0,05 - 0,5 или 0,5 - 5,0, 1 - 15, 1 - 20 или 1 - 50 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,001 - 100 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,01 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 50 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 25 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 25 мг/кг в день.

[00273] Для перорального введения фармацевтические композиции можно получить в форме таблеток, содержащих 1,0 - 1000 мг активного ингредиента, в частности приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 900 и приблизительно 1000 мг активного ингредиента для симптоматической коррекции дозировки для пациента, подлежащего лечению. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно получить в

форме таблеток, содержащих приблизительно 100 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно получить в форме таблеток, содержащих приблизительно 80 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно получить в форме таблеток, содержащих приблизительно 50 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно получить в форме таблеток, содержащих приблизительно 40 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно получить в форме таблеток, содержащих приблизительно 25 мг активного ингредиента. Композиции можно вводить по схеме 1 - 4 раз в день, включая в себя один раз, два раза, три раза и четыре раза в день.

[00274] Тем не менее, следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота введения дозы для любого конкретного пациента могут варьировать и будут зависеть от разнообразных факторов, включая в себя активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия указанного соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, путь и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, подвергающегося терапии.

[00275] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы модуляции активности VMAT2, предусматривающие приведение транспортера в контакт с соединениями в одной или нескольких твердых формах, как предусмотрено в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления транспортер экспрессируется клеткой.

[00276] Предусмотренные в настоящем документе соединения также можно комбинировать или использовать в комбинации с другими средствами, применимыми в лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов заболеваний или состояний, для которых предусмотренные в настоящем документе соединения являются применимыми, включая в себя болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, синдром Туретта или тики, упомянутые выше. Согласно одному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе соединения также можно комбинировать или использовать в комбинации с другими средствами, применимыми в лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов заболеваний или состояний, ассоциированных с шизофренией, шизоаффективным

расстройством, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством и другими состояниями, которые, как правило, лечат с помощью антипсихотических лекарственных средств.

[00277] Такие другие средства, или лекарственные средства, можно вводить с помощью такого пути и в том количестве, как их обычно используют, одновременно или последовательно с предусмотренными в настоящем документе соединениями. Если предусмотренные в настоящем документе частицы используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, фармацевтическую композицию, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к предусмотренным в настоящем документе соединениям, можно использовать, но это не является необходимым. Соответственно, предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции включают в себя те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств в дополнение к предусмотренным в настоящем документе соединениям.

[00278] Массовое отношение предусмотренных в настоящем документе соединений ко второму активному ингредиенту может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будут использовать эффективную дозу каждого ингредиента. Таким образом, например, если предусмотренные в настоящем документе соединения используют в комбинации со вторым лекарственным средством или фармацевтической композицией, содержащей такое другое лекарственное средство, массовое отношение частиц ко второму лекарственному средству может находиться в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000 или от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации предусмотренных в настоящем документе частиц и других активных ингредиентов, как правило, также будут находиться в пределах вышеупомянутого диапазона, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента.

Примеры

[00279] Характеристики кристаллических соединений согласно формуле I и/или формуле II в следующих примерах определяли с помощью следующего: порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD), дифференциальная сканирующая калориметрия

(DSC), термогравиметрия (TGA), гравиметрической сорбции пара (GVS), сканирующая электронная микроскопия (SEM) и ионная хроматография (IC).

[00280] Порошковые рентгеновские дифрактограммы собирали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), θ - 2 θ гониометра и щелей расходимости V4 и приемных щелей, монохроматора Ge и детектора Lynxeye. Образцы анализировали при комнатной температуре в виде плоских образцов с использованием порошкообразного материала. Образцы аккуратно упаковывали в полость в отполированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510). Образцы вращали в своей плоскости во время анализа. Данные собирали от 2 до 42 градусов 2-тета при 0,05 градусах 2-тета на стадию и 0,5 секунд на стадию.

[00281] Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили с использованием прибора Mettler DSC 823E, оснащенного автоматическим пробоотборником с 34 положениями. Как правило 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевом поддоне с точечными отверстиями нагревали со скоростью 10°C/мин от 25°C вплоть до 250°C. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин.

[00282] Термогравиметрический анализ проводили на приборе Mettler TGA/SDTA 851e, оснащенный автоматическим пробоотборником с 34 положениями. Прибор калибровали по температуре с использованием сертифицированного индия. Как правило, 5-30 мг каждого образца загружали на предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали со скоростью 10°C/мин от окружающей температуры до 350°C. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин.

[00283] Изотремы гравиметрической сорбции получали с использованием анализатора поглощения влаги Hiden IGASorp, контролируемого программным обеспечением CFRSorр. Температуру образца поддерживали при 25°C с помощью рециркулирующей водяной бани Huber. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота, с общей скоростью потока, составляющей 250 мл/мин. Относительную влажность (RH) измеряли с помощью откалиброванного зонда Vaisala RH (динамический диапазон, составляющий 0 – 95 %RH), расположенного вблизи образца. Изменение массы образца как функцию от %RH постоянно отслеживали при помощи микровесов (точность $\pm 0,001$ мг). Как правило 10-20 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали при комнатной температуре. Образец загружали и выгружали при 40% RH и 25°C (обычные условия помещения). Изотерму сорбции влаги построили так, как указано

ниже (2 скана, дающих 1 полный цикл). Стандартную изотерму получали при 25°C с интервалами в 10% RH в диапазоне 0-90% RH.

[00284] Фотографии с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) получали путем нанесения на требуемый материал тонкого слоя золота (покрытие ионным распылением) и исследуя его с использованием сканирующего электронного микроскопа FEI-Philips XL30. Ускоряющее напряжение электронов, используемое для анализа, составляло 2,0 кВ. Все снимки получали с помощью управляемого компьютером фотографической насадки CCD.

[00285] Ионную хроматографию (IC) проводили на приборе Metrohm 861 Advanced Compact IC с использованием программного обеспечения IC Net v2.3. Точно взвешенные образцы получали в виде маточных растворов в соответствующем растворе для растворения и разводили соответствующим образом перед исследованием. Количественное определение проводили путем сравнения со стандартными растворами известной концентрации иона, подлежащего анализу.

[00286] Содержание воды каждого образца определяли с помощью титрования по Карлу Фишеру, измеряемому на кулонометре Mettler Toledo DL39 с использованием реактива Hydranal Coulomat AG и продувки аргоном. Взвешенные твердые образцы вводили в сосуд на платиновой чашке для TGA, которая была присоединена к септе во избежание попадания воды. Приблизительно 10 мг образца использовали на одно титрование и определения были произведены в двух параллелях.

[00287] Термодинамическую растворимость в воде определяли путем суспендирования достаточного количества соединения в воде с получением максимальной конечной концентрации, являющейся ≥ 10 мг/мл исходной свободной формы соединения. Суспензию приводили в равновесие при 25°C в течение 24 ч и затем измеряли pH. Суспензию затем фильтровали через фильтр из стекловолокна класса C. Фильтрат затем разбавили в соответствующее количество раз, например, в 101 раз. Количественное измерение осуществляли по HPLC по отношению к стандартному раствору приблизительно в 0,25 мг/мл в DMSO. Вводили различные объемы стандартных, разбавленных и неразбавленных растворов-образцов. Растворимость рассчитали с использованием областей пиков, установленных путем интегрирования пика, найденного с тем же временем удерживания, что и основной пик при введении стандарта.

Пример 1

Определение растворимости ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата

[00288] Исследования растворимости ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в растворителях, перечисленных в таблице 1 проводили на форме I, как при 5°C, так и при 10°C выше температуры дефлегмации каждого растворителя. Форму I суспендировали в течение по меньшей мере 2 часов до фильтрования. Растворимость рассчитывали с помощью гравиметрического анализа после испарения собранных маточных растворов.

Пример 2

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I

[00289] 537 мг свободного основания (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-илового эфира (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты взвешивали в стеклянный флакон и растворяли в 5 мл МВК. Затем добавляли 2,56 мл (2,0 экв.) 1 М раствора пара-толуолсульфоновой кислоты в этаноле, получая прозрачный раствор. Указанный раствор затравливали с помощью приблизительно 2 мг бис-тозилатной соли, выделенной из скрининга, индуцируя немедленную кристаллизацию. Полученную суспензию инкубировали в течение 16 ч с циклическим изменением температуры в диапазоне между окружающей температурой и 50°C с 4 ч интервалами. Через указанный период времени присутствующее твердое вещество выделяли путем фильтрования и высушивали в условиях вакуума в течение 3 ч, получая 675 мг (69%) мелкозернистого белого твердого вещества.

[00290] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I проиллюстрирована на фиг. 1. Форма I характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 6,3, 17,9 и 19,7°, указывая на то, что соединение является кристаллическим. Как показано на фиг. 4, частицы характеризуются геометрически правильной формой и пластинчатой морфологией.

[00291] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы I проиллюстрирована на фиг. 2. Форма I проявляет эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 240°C, с температурой пика, составляющей 243°C.

[00292] Термограмма термогравиметрического анализа формы I показана на фиг. 2. Форма I является очень стабильной и показывает меньше чем приблизительно 0,4% потери массы при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 140°C.

[00293] График системы гравиметрической сорбции пара формы I показан на фиг. 3. Форма I проявляет увеличение массы, составляющее меньше чем приблизительно 1%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 95% относительной влажности.

Пример 3

Исследования перекристаллизации ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I

[00294] К 24,10 г формы I добавляли 24 мл смеси ацетонитрил/3% воды (объем./объем.). Суспензию нагревали до 76°C, наблюдали прозрачный раствор, который затем охлаждали со скоростью 0,2°C/мин до 5°C без затравливания. Твердое вещество фильтровали и высушивали в вакуумном сушильном шкафу в течение 2,5 дней при 50°C с получением на выходе 72% формы I с характеристической XRPD согласно фиг. 1.

[00295] В другом эксперименте к 1,50 г формы I добавляли 8 мл 1-пропанола (5,3 объем.). Суспензию нагревали при 88°C, наблюдали прозрачный раствор, который затем охлаждали со скоростью 0,5°C/мин до 5°C без затравливания. Твердое вещество фильтровали и высушивали в вакуумном сушильном шкафу в течение 2,5 дней при 50°C с получением на выходе 88% формы I с характеристической XRPD согласно фиг. 1.

[00296] Как правило, форму I можно успешно перекристаллизовать с использованием 10 объемов смеси ацетонитрил/3% воды (объем./объем.) или 1-пропанола. Количество воды является критическим, когда необходимо использование смеси ацетонитрил: 3% воды для получения хорошей растворимости материала, но 4% воды может привести к получению формы IV.

Пример 4

Растворимость ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I, в водных растворах и в органических растворителях

[00297] 100 мг ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I, взвешивали в стеклянный флакон и добавляли 1 мл соответствующих водных сред. Флаконы встряхивали. Через 1 ч образец (~0,5 мл) удаляли с помощью шприца и фильтровали через шприцевой фильтр (0,2 мкм) во второй флакон. 200 мкл каждого раствора затем переносили во флакон для HPLC и доводили до 1 мл путем добавления 800 мкл разбавителя. Указанные образцы анализировали напрямую с помощью HPLC, и ответ находился за пределами диапазона линейности. Следовательно, проводили второе разведение, беря 0,1 мл каждого образца и доводя до 2 мл разбавителем. Образцы повторно анализировали с помощью HPLC. Затем после встряхивания суспензий в течение всего 18 часов второй образец отбирали, как описано выше. Все образцы затем разводили и анализировали с помощью HPLC, как описано выше. Отмечали температуру (22°C) и наблюдали отсутствие желатинирования.

[00298] Форма I показывает достаточно однородную и достаточно высокую растворимость во всем диапазоне исследуемых значений pH (1,2-6,8). Она немного выше при pH 1,2 и pH 6,8.

[00299] Описанную выше процедуру повторяли, но с использованием 8 различных органических растворителей вместо водных сред (анализ только через 18 часов). Используемые растворители представляли собой ацетонитрил, диэтиловый эфир, этанол, этилацетат, изопропанол, метанол, гептан и THF. Все растворители давали в результате суспензии в концентрации 100 мг/мл, за исключением метанола, который растворяли в количестве 100 мг в 0,3 мл. Следовательно, дополнительные 70 мг формы I добавляли во флакон с метанолом для получения в результате суспензии. Образцы из указанных экспериментов отбирали один раз через 18 часов суспендирования. Результаты представлены в таблице 3.

Пример 5

Измерение размера частиц ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I

[00300] Средний размер частиц и распределение частиц по размеру в форме I измеряли с использованием анализатора Malvern Mastersizer MicroPlus Analyzer (Malvern Instruments, UK) с использованием изооктана в качестве диспергирующего средства для указанного эксперимента. Прибор оставляли прогреваться в течение приблизительно 1 часа и приблизительно 100 мл диспергирующего средства добавляли в дисперсионную ячейку для образца. Фоновые значения измеряли сначала с использованием диспергирующего средства. Свежий образец получали путем добавления ~ 100 мг формы I в 2 мл диспергирующего средства и полученное обрабатывали ультразвуком в течение ~5 мин. Образец добавляли по каплям в дисперсионную ячейку для образца при перемешивании диспергирующего средства до тех пор, пока не будет достигнута подходящая степень затемнения (т.е., 16-25%) и можно будет измерить распределение частиц по размеру. Для каждого образца проводили минимум три измерения.

[00301] Результаты распределение частиц по размеру (PSD) для ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I, можно найти в таблице 4. Указаны выбранные значения из повторяющихся измерений.

Пример 6

Исследования стабильности ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I

[00302] Две серии ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы I, помещали для определения стабильности в течение 60 месяцев при условиях длительного и промежуточного хранения и в течение 6 месяцев при условии ускоренного хранения. Условия хранения включают в себя условие длительного хранения, представляющее собой $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ RH}$, условие промежуточного хранения, представляющее собой $30 \pm 2^\circ\text{C} / 65 \pm 5\% \text{ RH}$, и условие ускоренного хранения,

представляющее собой $40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ RH}$. Результаты стабильности представлены в таблице 5.

[00303] Данные стабильности вплоть до 3 месяцев представлены в таблице 5 для двух серий формы I. Результаты исследований стабильности при условиях ускоренного и длительного хранения для указанных серий демонстрируют химическую и физическую стабильность формы I при хранении в течение вплоть до 3 месяцев при условии длительного хранения, представляющего собой $25^\circ\text{C} / 60\% \text{ RH}$, и 3 месяцев при условии ускоренного хранения, представляющего собой $40^\circ\text{C} / 75\% \text{ RH}$.

[00304] Таблица 1. Растворимость формулы I, в форме I, при 5° и 10°C ниже температуры дефлегмации для каждого растворителя.

Растворитель	Точка кипения	Растворимость при высокой температуре (мг/мл)	Растворимость при температуре 5°C (мг/мл)
Этилацетат	77	2	1
Изопропилацетат	89	4	4
IPA	89	22	5
THF	66	6	4
МВК	117	5	6
МЕК	80	4	3
Ацетон	56	Нельзя отфильтровать	5
Ацетонитрил	81	48	17
MeOH	65	>250	>250
EtOH	78	212	24
1-пропанол	98	160	8

[00305] Таблица 2. Растворимость в воде формы I.

pH водной среды	Растворимость (мг/мл)	
	1 ч	18 ч

1,2	31,61	33,17
3	28,45	27,97
4	28,06	27,75
5	18,58	27,87
6,8	33,98	35,35

[00306] Таблица 3. Растворимость формы I в органических растворителях.

Растворитель	Растворимость (мг/мл) – 18 ч
Вода	28,2
Метанол	480,8
Этанол	35,5
Изопропанол	1,15
Этилацетат	0,04
Ацетонитрил	1,36
ТНФ	0,05
Диэтиловый эфир	0,01
Гептан	0,003

[00307] Таблица 4. Распределение частиц формы I по размерам.

Форма	Обработка	Параметр размера частиц (мкм)				
		D10	D20	D50	D80	D90
Форма I	Суспендированные в изооктане и обработанные ультразвуком в течение 5 мин	10,29	17,84	34,72	56,22	69,39

[00308] Таблица 5. Данные стабильности для трех серий формы I.

Серия	Условие хранения	Доступные данные стабильности
1	25°C/60% RH	3 месяца
	40°C/75% RH	3 месяца
2	25°C/60% RH	3 месяца
	40°C/75% RH	3 месяца
3	25°C/60% RH	24 месяца
	40°C/75% RH	6 месяцев

[00309] Таблица 6. Исследования перекристаллизации формы I.

Перекристаллизация	XRPD	NMR (ядерный магнитный резонанс)	Чистота согласно HPLC	Выход
—	Кристаллическая-форма I	Отсутствие остаточного растворителя -2,0 экв. кислоты	100%	—
Ацетонитрил/3% воды	Кристаллическая-форма I	Отсутствие остаточного растворителя -2,0 экв. кислоты	100%	72%
1-пропанол	Кристаллическая-форма I	Отсутствие остаточного растворителя -1,9 экв. кислоты	97,4%	88%

Пример 7

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы II

[00310] 186 мг аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) суспендировали в 3 объемах воды в течение ночи (4 ч цикл нагревания/охлаждения от КТ до 50°C). Белый кристаллический материал получали и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение 4 ч.

[00311] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II проиллюстрирована на фиг. 5. Форма II характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 5,7, 15,3 и 22,5°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме II), которая отличается от формы I.

[00312] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы II проиллюстрирована на фиг. 6. Форма II проявляет эндотермическое событие с температурой начала, составляющей приблизительно 143°C, с температурой пика, составляющей 155°C.

Пример 8

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы III

[00313] Созревание 100 мг аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) в 95:5 смеси 1,4-диоксан/вода в течение 72 ч с циклическим изменением температуры в диапазоне между окружающей температурой и 50°C каждые 4 ч дало в результате твердое вещество. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации и высушивали в условиях вакуума в течение 3 ч.

[00314] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы III проиллюстрирована на фиг. 8. Форма III характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 6,3, 18,3, 18,9, 19,8

и 20,4°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме III), которая отличается от формы I или II.

[00315] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы III проиллюстрирована на фиг. 9. Форма III проявляет температуры эндотермических событий, составляющие приблизительно 93°C, приблизительно 158°C и приблизительно 230°C.

Пример 9

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы IV

[00316] Ди(4-метилбензолсульфонат) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) (500 мг) растворяли в 1,0 мл смеси ацетонитрил/ 10% воды при 71°C. Прозрачный раствор затем охлаждали со скоростью 10°C/ч до 5°C. Твердое вещество фильтровали и высушивали при 30°C в условиях вакуума в течение 1,5 ч.

[00317] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы IV проиллюстрирована на фиг. 10. Форма IV характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 и 20,2°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме IV), которая отличается от формы I, II или III.

[00318] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы IV проиллюстрирована на фиг. 11. Форма IV проявляет температуры эндотермических событий, составляющие приблизительно 128°C, приблизительно 159°C и приблизительно 237°C.

Пример 10

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы V

[00319] 1,41 г аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) суспендировали в 5 мл воды в течение 4 часов. Белый кристаллический материал фильтровали и высушивали. Маточные растворы сохраняли.

Игольчатые кристаллы осаждались из маточных растворов через 48 ч. Частицы высушивали в вакуумном сушильном шкафу при КТ (комнатной температуре) в течение 2 ч.

[00320] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V проиллюстрирована на фиг. 13. Форма V характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 и 23,7°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме V), которая отличается от любой формы I, II, III или IV.

[00321] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы V проиллюстрирована на фиг. 14. Форма V проявляет температуры эндотермических событий, составляющие приблизительно 113°C и приблизительно 181°C.

Пример 11

Получение ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата, формы VI

[00322] 1,41 г аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) суспендировали в 5 мл воды в течение 4 часов. Белый кристаллический материал фильтровали и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи.

[00323] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы VI проиллюстрирована на фиг. 16. Форма VI характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 6,8, 8,0, 16,3 и 17,5°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме VI), которая отличается от любой формы I, II, III, IV или V.

[00324] Дифференциальная сканирующая калориметрическая термограмма формы VI проиллюстрирована на фиг. 17. Форма VI проявляет температуры эндотермических событий, составляющие приблизительно 175°C и приблизительно 238°C.

Пример 12

Уравновешивание фаз между формой I, II и IV согласно формуле I

[00325] Форму I (80 мг), форму II (50 мг) и форму IV (20 мг) смешивали вместе. Приблизительно 10 мг смеси затем суспендировали в 200 мкл предварительно насыщенного

растворителя при требуемых температурах в течение 13 дней. Твердые вещества затем быстро фильтровали и анализировали с помощью XRPD.

[00326] Обнаружено, что форма IV представляла собой термодинамический продукт при 5°C для смеси ацетонитрил/вода >2%. При 25°C наблюдали только форму I. Результаты обобщенно представлены в таблице 7.

Пример 13

Равновесие фаз между формой I и IV согласно формуле I

[00327] Суспензии формы I и IV из исследований равновесия подвергали действию температуры, составляющей 25°C. Форма IV не подвергалась превращению после перемешивания в течение ночи. Образцы затем нагревали до 30°C в течение 2 дней, превращение в форму I после этого завершалось. Результаты представлены в таблице 8.

[00328] Таблица 6. Исследования равновесия между формой I, II и IV.

Растворитель	5°C	25°C	50°C
Ацетонитрил	Форма I	Форма I	Форма I
Ацетонитрил/2% воды	Форма I-слабо кристаллическая	Форма I	Форма I
Ацетонитрил/5% воды	Форма IV	Форма I	Форма I
Ацетонитрил/10% воды	Форма IV	Форма I	Форма I

[00329] Таблица 7. Исследования равновесия между формой I и IV согласно формуле I.

Наблюдение после нагревания при 30°C (в течение ночи)	Результаты XRPD	Наблюдение после нагревание при 30°C (2 дня)	XRPD результаты
Белый осадок	Форма IV+ следы формы I	Белый осадок	Форма I
Белый осадок	Форма IV	Белый осадок	Форма I
Белый осадок	Форма IV	Белый осадок	Форма I
Белый осадок	Форма IV	Белый осадок	Форма I
Белый осадок	Форма IV	Белый осадок	Форма I

[00330] Таблица 8. Порошковая рентгеновская дифракция формы I согласно формуле I.

Угол 2-тега°	Интенсивность, %
5,4	5
6,3	100
8,5	3
9,8	3
10,8	3
11,4	3
11,5	4
12,6	4
12,8	5
13,8	5
15,6	12
16,2	4
16,6	12
16,9	5
17,1	7
17,9	13
18,4	10
19,7	46
20,0	11
20,6	6
20,9	5
22,1	6
22,7	13
23,1	9
24,4	7
24,6	8

25,3	7
25,7	4
26,3	4
30,4	4
35,4	4

[00331] Таблица 9. Порошковая рентгеновская дифракция формы II согласно формуле I.

Угол 2-тега°	Интенсивность, %
5,7	100
7,1	5
7,6	5
10,2	4
10,4	4
11,5	6
14,2	12
15,3	26
15,9	12
16,5	4
16,9	6
17,5	5
17,9	5
18,6	10
19,9	4
20,3	6
20,5	8
20,8	8
21,7	4
22,5	15
22,8	6

23,1	6
23,5	5
24,6	4
27,0	6
27,6	6
28,6	5
28,9	6
30,2	4
40,3	4

[00332] Таблица 10. Порошковая рентгеновская дифракция формы III согласно формуле I.

Угол 2-тега°	Интенсивность, %
6,3	100
7,1	4
11,7	4
12,2	8
13,2	5
14,1	8
14,3	11
14,8	4
15,3	14
15,6	3
16,3	9
16,6	5
16,9	9
17,4	9
18,3	29
18,9	21
19,8	35

20,4	25
21,2	10
21,3	9
22,3	4
22,8	7
23,5	6
24,1	13
24,3	7
24,5	5
24,8	5
29,7	6
29,9	7

[00333] Таблица 11. Порошковая рентгеновская дифракция формы IV согласно формуле I.

Угол 2-тега^o	Интенсивность, %
3,7	4
5,0	4
6,2	100
9,0	9
9,9	3
10,4	10
10,7	3
11,1	7
11,5	3
12,5	6
12,7	5
14,6	6
16,0	8
16,9	9

17,3	9
17,9	10
18,5	5
18,8	8
19,2	11
19,9	10
20,2	19
21,0	9
21,6	7
22,6	6
24,8	4
25,7	6
27,2	7

[00334] Таблица 12. Порошковая рентгеновская дифракция формы V согласно формуле I.

Угол 2-тета^o	Интенсивность, %
5,4	24
6,7	100
7,9	70
8,3	5
10,7	24
12,8	18
13,1	17
13,5	15
14,1	6
14,3	5
14,7	4
15,4	4

15,8	29
16,0	26
17,1	30
17,8	5
18,4	16
19,4	11
19,9	11
20,2	13
20,4	10
20,6	11
20,9	11
21,5	27
21,8	9
22,7	9
23,7	31
24,0	13
24,2	14
24,5	5
24,8	7
25,1	7
25,8	6
26,3	6
26,5	7
26,9	5
27,5	11
28,3	8
29,5	8
29,8	13
30,7	5
31,6	7
33,0	5

37,1	6
39,6	9
41,2	5

[00335] Таблица 13. Порошковая рентгеновская дифракция формы VI согласно формуле I.

Угол 2-тега°	Интенсивность, %
5,4	29
6,8	100
8,0	48
8,4	4
11,1	6
11,6	5
13,6	8
14,2	6
16,3	15
16,8	6
17,5	20
17,8	12
18,7	14
19,0	8
19,4	5
19,7	10
20,1	8
20,9	12
21,3	12
21,5	12
22,1	13
22,5	11
23,5	6
24,2	7

25,4	6
27,1	6
27,4	6

Пример 14

Получение дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), формы I

[00336] К суспензии соли (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ола (32,3 г, 58,54 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли 0,5 М водн. раствора NaOH (150 мл). Органический слой отделяли и отмывали водой (50 мл) и затем высушивали на Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и к полученной смеси добавляли DMAP (1,79 г, 0,25 экв., 14,63 ммоль) и Вос-L-Val-OH (15,26 г, 1,2 экв., 70,25 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -10°C, добавляли EDC (16,83 г, 1,5 экв., 87,81 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. К смеси добавляли 0,2 экв. Вос-L-Val-OH (2,54 г) и 0,25 экв. EDC (2,8 г). Через 1,5 ч перемешивания добавляли воду (50 мл), органический слой отделяли и отмывали с помощью водн. 5% раствора лимонной кислоты (2×100 мл). Комбинированные органические экстракты отмывали водой (100 мл) и затем высушивали на Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и высушивали.

[00337] Сырой продукт переносили в дихлорметан и охлаждали до 5°C. К смеси добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (64,37 мл, 4,4 экв., 257,50 ммоль). Добавляли дополнительные 20 мл 4 М раствора HCl в диоксане. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли 8% водн. раствор NaHCO₃ (700 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Комбинированные органические экстракты отмывали водой и затем высушивали на Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением остатка. К остатку добавляли ацетонитрил и полученную смесь обрабатывали с помощью 2,1 экв. 3,5 н. HCl в растворе IPA при 5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc и смесь нагревали до 50°C и затравливали с помощью 165 мг дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата. Через 30 мин перемешивания при 50°C добавляли больше EtOAc и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Заканчивали нагревание и смеси давали остыть до комнатной

температуры. Твердые вещества удаляли путем фильтрования и отмывали с помощью EtOAc с получением 15,4 г дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата.

[00338] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы I проиллюстрирована на фиг. 20. Форма I характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 7,2, 9,2 и 18,0°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме I). Термический анализ проявляет увеличение массы, составляющее приблизительно 14% при увеличении относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 90% относительной влажности. Хранение при 25°C/92% RH и 40°C/75% RH в течение семи дней вызывало изменение формы. Растворимость в воде оценивали как > 90 мг/мл эквивалента свободной формы при pH 4,1.

Пример 15

Получение дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), формы II

[00339] Форму II получали путем затравливания 200 мг дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II), в форме I, в тонком слое в тарелке и подвергая образец воздействию окружающей среды: 25°C/75% RH в течение 72 ч.

[00340] Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II проиллюстрирована на фиг. 24. Форма II характеризуется характеристическими дифракционными пиками XRP, выраженными в 2-тета, при приблизительно 4,8, 13,3 и 24,9°, указывая на то, что соединение находится в кристаллической форме (форме II), которая отличается от таковой, характерной для формы I. Термический анализ показал 10,4% потерю массы, при этом анализ Карла Фишера показал содержание воды, составляющее 13,9% m/m. Растворимость в воде оценивали как > 67 мг/мл эквивалента свободной формы при pH 4,1.

[00341] Исследование VT-XRPD показало отсутствие превращения в форму I при нагревании; причем материал становился аморфным при температурах выше приблизительно 160°C без последующей кристаллизации при охлаждении. GVS анализ показал, что материал потерял приблизительно 12% своей массы, когда RH уменьшили до 0%. Неясно,

сопровождается ли изменение формы указанной потерей воды, поскольку вода легко восстанавливается при возвращении образца до окружающей RH.

[00342] Таблица 14. Порошковая рентгеновская дифракция формы I согласно формуле II.

Угол 2-тега°	Интенсивность, %
6,9	22
7,2	100
7,2	100
8,2	13
9,2	37
10,7	13
12,7	14
14,0	8
15,1	11
16,4	7
17,4	10
18,0	34
18,4	13
20,0	12
20,8	24
22,5	18
23,3	10
23,7	8
24,0	13
24,2	7
25,3	7
25,7	8
25,9	19
27,7	6
29,0	7

29,6	8
30,3	7
31,0	8
33,2	8
36,6	9

[00343] Таблица 15. Порошковая рентгеновская дифракция формы II согласно формуле II.

Угол 2-тега^o	Интенсивность, %
4,3	52
4,8	100
7,2	18
7,6	20
8,4	44
8,7	45
9,5	36
10,6	20
10,9	24
11,5	19
12,4	15
12,8	16
13,3	69
14,1	53
14,6	40
15,3	21
16,3	13
16,6	18
17,1	18
18,4	47
19,0	13

20,0	22
20,3	16
21,1	29
21,3	21
22,1	16
23,7	15
24,5	16
24,9	72
25,3	39
25,7	26
26,1	24
26,5	36
26,7	39
27,2	18
27,5	17
27,9	17
28,1	16
28,4	17
28,8	20
29,2	18
30,5	18

Пример 16

Получение аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) и дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II)

[00344] Приблизительно 15 мг каждого из ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) и дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-

амино-3-метилбутаноата (формула II) вносили в 2 мл смеси 2:1 *трет*-BuOH : вода. Полученные прозрачные растворы быстро замораживали в бане со смесью сухой лед/ацетон и лиофилизировали до пухообразных белых твердых веществ. Анализ XRPD показал, что лиофилизированный материал являлся аморфным в каждом случае, и анализ ^1H NMR подтвердил, что соответствующие противоионы все еще присутствовали.

Пример 17

Ряд созревания аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) и дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II)

[00345] Приблизительно 50 мг аморфного ди(4-метилбензолсульфоната) (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула I) и дигидрохлорида (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата (формула II) взвешивали в каждый из 48 флаконов. Достаточное количество заданного растворителя добавляли для образования подвижной густой суспензии и флаконы инкубировали в течение 72 ч с циклическим изменением температуры в диапазоне между окружающей температурой и 50°C каждые 4 ч. Любые твердые вещества, присутствующие в указанный момент времени, выделяли с помощью фильтрования и анализировали с помощью XRPD. Эксперименты без твердых веществ не закрывали крышками и обеспечивали возможность образовать зародыш кристалла; ни один из них не содержал какой-либо кристаллический материал, во всех образовались липкие смолы. Результаты показаны в таблице 16.

[00346] Таблица 16. Ряд созревания на аморфных солях согласно формуле I и формуле II.

Подробности	Бис-тозилат			Бис-гидрохлорид		
	Растворитель	Объем (мкл)	Твердое вещество, выделенное после XRPD	Объем (мкл)	Твердое вещество, выделенное после XRPD	Объем (мкл)
Гептан	500	созревание	Форма I	500	созревание	аморфная
Диоксан	250	созревание	Возможная смесь	500	созревание	Форма I
Толуол	500	созревание	Новая рентгенограмма (2)	500	созревание	частично кристаллическая форма II
Кумен	500	созревание	Новая рентгенограмма (2)	500	созревание	частично кристаллическая форма II
ТВМЕ	500	созревание	Форма I	500	созревание	аморфная
Тетралин	500	смола после испарения	н/о	500	смола после испарения	н/о
DIPE	500	созревание	Форма I	500	созревание	аморфная
Анизол	250	созревание	Новая рентгенограмма (2)	500	смола после испарения	н/о
Изобутилацетат	250	созревание	Новая рентгенограмма (2)	500	созревание	аморфная
Этилацетат	500	созревание	Форма I	500	созревание	Форма I
Изопропилацетат	500	созревание	Форма I	500	созревание	аморфная

Метилацетат	500	созревание	Возможная смесь	500	созревание	Форма I
IPA	250	созревание	Форма I	500	смола после испарения	н/о
Этилформиат	250	созревание	Форма I	500	созревание	новая рентгенограмма (3)
THF	250	созревание	Форма I	500	созревание	Форма I
DCE	250	созревание	Слабо кристаллическая	500	смола после испарения	н/о
MIBK	500	созревание	Форма I	500	созревание	аморфная
MEK	250	созревание	Форма I	500	созревание	Форма I
Ацетон	250	созревание	Форма I	500	созревание	Форма I
Метанол	250	смола после испарения	н/о	500	смола после испарения	н/о
Этанол	250	смола после испарения	н/о	500	смола после испарения	н/о
Ацетонитрил	250	созревание	Форма I	500	смола после испарения	н/о
Нитрометан	250	созревание	Форма I	500	смола после испарения	н/о
Вода	250	созревание	Новая рентгенограмма (2)	500	смола после испарения	н/о

Пример 18

[00347] Скрининг противоионов (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-илового эфира

[00348] Приблизительно 50 мг свободного основания (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-илового эфира взвешивали в каждый из 54 флаконов для HPLC, 500 мкл соответствующего растворителя затем добавляли к каждому флакону и флаконы встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, получая прозрачные растворы во всех случаях. 2,0 экв. соответствующей кислоты затем добавляли к каждому эксперименту. Флаконы затем помещали в термостат в течение 16 ч с циклическим изменением температуры в диапазоне между окружающей температурой и 50°C каждые 4 ч. Любые видимые твердые вещества отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD. Любые флаконы, содержащие смолы, инкубировали в течение дополнительных 60 ч, после чего любые твердые вещества выделяли с помощью фильтрования и определяли характеристики с помощью XRPD.

Пример 19

Опосредованный антирастворителем скрининг противоионов (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-илового эфира

[00349] Приблизительно 50 мг свободного основания (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-илового эфира взвешивали в каждую из 27 пробирок для реакции. К 18 из указанных пробирок добавляли 500 мкл ацетонитрила, к другим девяти добавляли 500 мкл смеси 99:1 ацетонитрил/вода. Затем добавляли 2,1 экв. соответствующей кислоты, в максимально доступной концентрированной форме. Достаточное количество этилацетата добавляли к каждой пробирке для индукции помутнения и пробирки нагревали до 50°C в течение 1 ч перед их охлаждением до КТ с непрерывным перемешиванием. Любые присутствующие твердые вещества отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD. В дополнение к воспроизводимым кристаллическим солевым формам тозилевой (пара-толуолсульфоновой) кислоты и щавелевой кислоты, выделенным в примере 18, идентифицировали новые кристаллические гидробромидные и метансульфонатные соли, а

также бензолсульфонатную соль с дифрактограммами, отличающимися от наблюдаемых ранее. Анализ DSC указанной новой безилатной формы показал раннее эндотермическое событие с последующей кажущейся перекристаллизацией и последующим плавлением. Результаты показаны в таблице 17.

[00350] Таблица 17. Результаты опосредованного антирастворителем скрининга противоионов.

Подробности эксперимента		MeCN (без добавления воды) - А		MeCN (1% добавленной воды) - А	
Кислота	добавленная в виде	наблюдения	XRPD	наблюдения	XRPD
бромистоводородная кислота	48% водн. раствор	масло (кристалл при хранении)	кристаллическая	масло	
соляная кислота	4 М раствор диоксана	мелкозернистое твердое вещество	разжижающаяся	масло	
серная кислота	97,50%	масло		масло	
1,2-этандисульфоновая кислота	твердое вещество	смола		масло	
пара-толуолсульфоновая кислота	твердое вещество (моногидрат)	мелкозернистое твердое вещество	кристаллическая	мелкозернистое твердое вещество	кристаллическая
метансульфоновая кислота	твердое вещество	масло (кристалл при хранении)	кристаллическая	мелкозернистое твердое вещество	кристаллическая
бензолсульфоновая кислота	твердое вещество	мелкозернистое твердое вещество	кристаллическая	мелкозернистое твердое вещество	кристаллическая

щавелевая кислота	твердое вещество	мелкозернистое твердое вещество	частично кристаллическая	мелкозернистое твердое вещество	частично кристаллическая
малеиновая кислота	твердое вещество	масло		масло	
фосфорная кислота	85% водн. раствор	мелкозернистое твердое вещество	разжижающаяся	эксперимент не проводили	
L-винная кислота	твердое вещество	смола		эксперимент не проводили	
фумаровая кислота	твердое вещество	нефильтруемый гель		эксперимент не проводили	
лимонная кислота	твердое вещество	мелкозернистое твердое вещество	разжижающаяся	эксперимент не проводили	
L-яблочная кислота	твердое вещество	смола		эксперимент не проводили	
гиппуровая кислота	твердое вещество	мелкозернистое твердое вещество	вводимая кислота	эксперимент не проводили	
D-глюконовая кислота	45% масс. в воде	масло		эксперимент не проводили	
L-молочная кислота	твердое вещество	масло		эксперимент не проводили	
янтарная кислота	твердое вещество	масло		эксперимент не проводили	

Пример 20

Полиморфная оценка солей из опосредованного антирастворителем скрининга противоионов (*S*)-2-амино-3-метилмасляной кислоты (*2R,3R,11bR*)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-илового эфира

[00351] Приблизительно 10 мг соответствующей солевой формы суспендировали в 100 мкл указанного растворителя. Суспензии затем инкубировали в течение 72 ч с циклическим изменением температуры в диапазоне между окружающей температурой и 50°C каждые 4 ч. После охлаждения до КТ любые присутствующие твердые вещества отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD. Результаты показаны в таблице 18.

[00352] Таблица 18. Результаты оценки полиморфизма.

Подробности	А - тозилат	В - оксалат	С - мезилат	Д - безилат	Е - гидробромид
Растворитель	Дифрактограмма	Дифрактограмма	Дифрактограмма	Дифрактограмма	Дифрактограмма
MeOH	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
MeCN	возможная новая дифрактограмма (1)	аморфная	возможная новая дифрактограмма (1)	в основном аморфная	форма один
IPA	форма один	форма один	форма один	возможная новая дифрактограмма (1)	форма один
MEK	возможная новая дифрактограмма (2)	возможная новая дифрактограмма (1)	форма один	возможная новая дифрактограмма (2)	возможная новая дифрактограмма (1)
MIBK	форма один	возможная новая дифрактограмма (2)	форма один	форма один	новая дифрактограмма (2)
DCM	форма один	возможная новая дифрактограмма (3)	форма один	форма один	новая дифрактограмма (2)
THF	форма один	в основном аморфная	форма один	возможная новая дифрактограмма (1)	форма один

IPAc	форма один	форма один	форма один	форма один	форма один
DIPe	форма один	форма один	форма один	форма один	форма один
TBME	форма один	форма один	в основном аморфная	форма один	форма один

[00353] Наряду с тем, что рентгеновские дифрактограммы с дополнительными пиками наблюдали для всех солей (помеченные как возможные новые дифрактограммы в таблице выше), новую форму достоверно идентифицировали для гидробромидной соли, выделенной из MIBK и DCM. В других случаях материал был в основном такой же формы, как и введенный в эксперименты, с несколькими дополнительными присутствующими пиками.

[00354] Таблица 19. Обобщенное представление образованных солей.

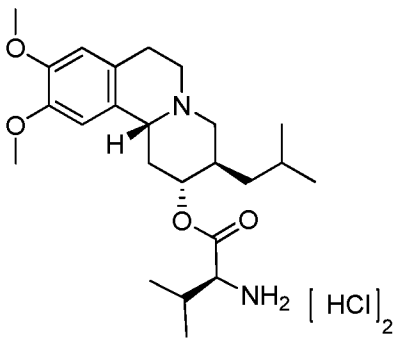
Подробности синтеза			Определение характеристик			Растворимость в воде		Стабильность по отношению к влажности		
Солевая форма	Выход	Чистота	Экв. противоиона	XRPD	началь ная точка плавле ния (°C)	мг/ мл св. формы	pH	40°C/75% RH	25°C/92% RH	Поглощение согласно GVS
тозилат	69%	99,1%	2,1 согласно NMR	кристаллическая	239	15,00	5,24	без изменений	без изменений	1,0%
оксалат	74%	98,2%	2,1 согласно IC	кристаллическая	200	> 50	2,43	без изменений	без изменений	0,8%
мезилат	85%	98,4%	2,1 согласно NMR	кристаллическая	177	> 70	3,97	без изменений	разжижающаяся	3,4%
безилат	86%	99,1%	2,0 согласно NMR	кристаллическая	239	25,1	4,74	без изменений	без изменений	3,7%
гидробромид	61%	98,7%	2,0 согласно IC	кристаллическая	158, 248	85,3	3,38	изменение формы	изменение формы	> 3,9%
гидрохлорид	н/о	99,0%	2,1 согласно IC	кристаллическая	244	> 90	4,09	изменение формы	изменение формы	15,2% (изменение формы)

[00355] Все образованные соли показывают бис-стехиометрию и чистоту, сравнимую с исходным материалом.

[00356] Представленные выше примеры предусмотрены для того, чтобы предоставить специалистам в настоящей области техники полное раскрытие и описание того, как осуществить и применить варианты осуществления, и не подразумевается, что они ограничивают объем настоящего раскрытия. Подразумевается, что модификации описанных выше способов осуществления настоящего раскрытия, которые являются очевидными специалистам в настоящей области техники, находятся в пределах объема представленной далее формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на выдачу патента, процитированные в указанном описании изобретения, включены в настоящий документ посредством ссылки так, как если бы было указано, что каждая такая публикация, патент или заявка на выдачу патента специально и индивидуально включена в настоящий документ посредством ссылки.

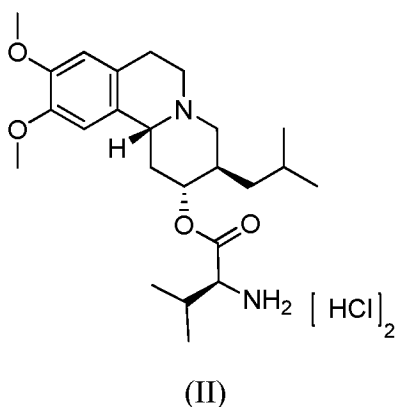
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения согласно формуле II:



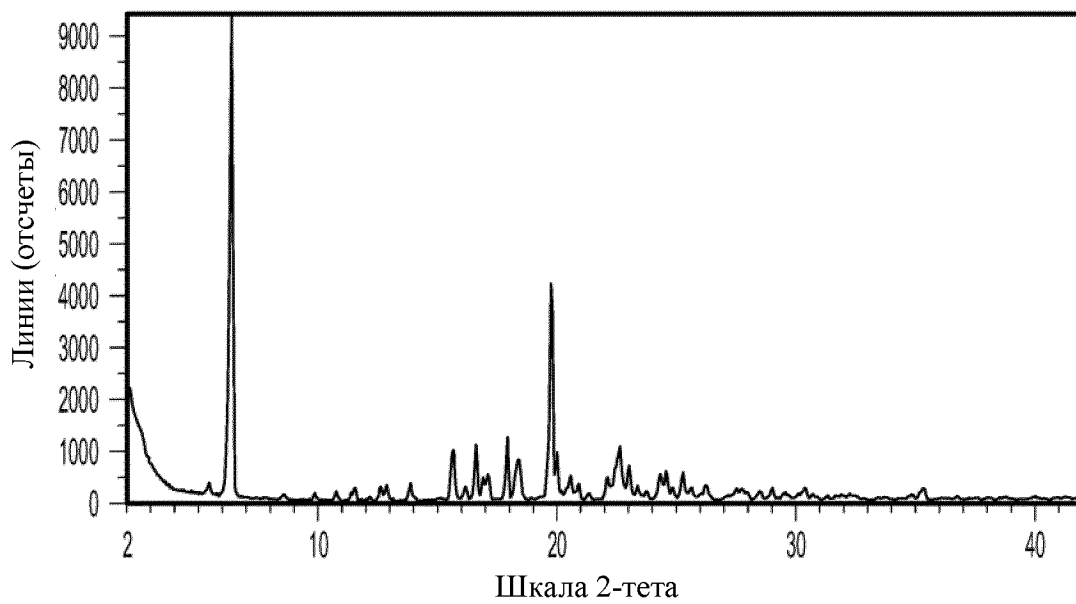
(II)

2. Кристаллическая форма по п. 1, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 7,2, 9,2 и 18,0 градусов 2-тета \pm 0,2 тета.
3. Кристаллическая форма по п. 2, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей 240°C, и пиком при 250°C.
4. Кристаллическая форма по п. 2 или 3, которая проявляет увеличение массы, составляющее 14%, будучи подвергнутой увеличению относительной влажности от 0% до 90% относительной влажности.
5. Кристаллическая форма по п. 1, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 4,8, 13,3 и 24,9 градусов 2-тета \pm 0,2 тета.
6. Кристаллическая форма по п. 5, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермическое событие с температурой начала, составляющей 80°C, и пиком при 106°C.
7. Кристаллическая форма по п. 5 или 6, которая характеризуется графиком термического гравиметрического анализа, содержащим потерю массы, составляющую 10% при нагревании от 25°C до 140°C.
8. Кристаллическая форма по любому из пп. 5-7, которая проявляет уменьшение массы, составляющее 12%, будучи подвергнутой уменьшению относительной влажности от 75% до 0% относительной влажности.
9. Аморфная форма соединения согласно формуле II:

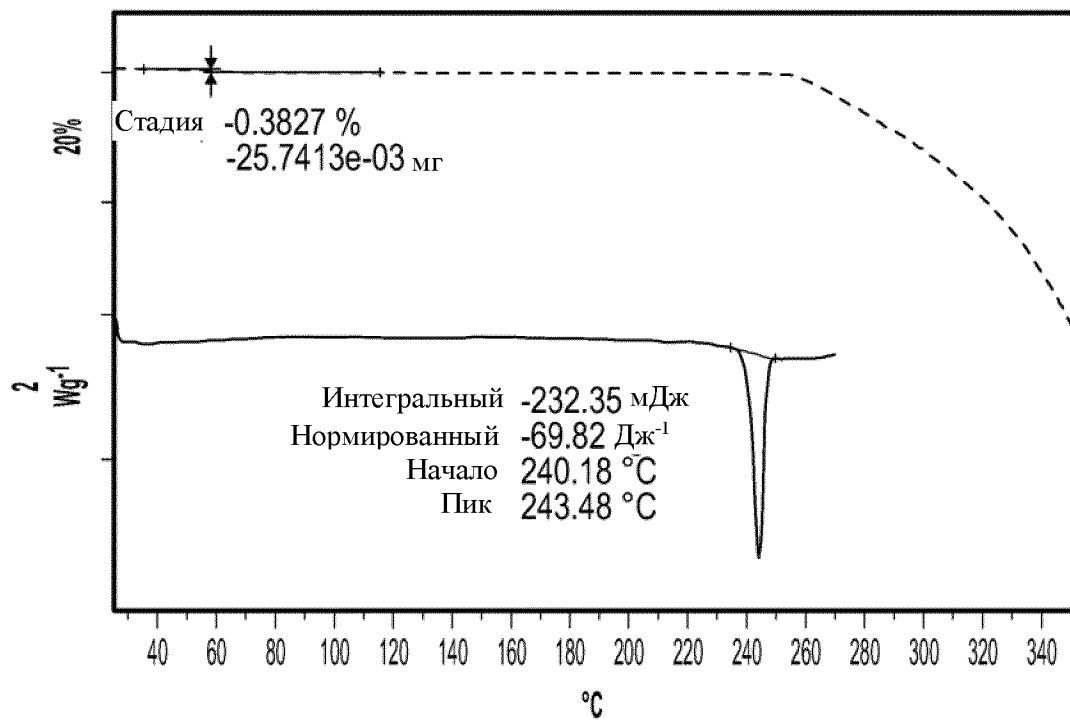


10. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-8 или аморфную форму по п. 9 и фармацевтически приемлемый носитель.
11. Фармацевтическая композиция по п. 10, причем композиция составлена для перорального введения.
12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, причем композиция составлена в виде лекарственной формы в виде разовых доз.
13. Способ лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или более симптомов гиперкинетического расстройства, включающий введение кристаллической формы по любому из пп. 1-8.
14. Способ по п. 13, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, синдром Туретта, дистонию, гемибаллизм, хорею, сенильную хорею или тики.
15. Способ по п. 14, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой болезнь Гентингтона.
16. Способ по п. 14, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой позднюю дискинезию.
17. Способ по п. 14, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой синдром Туретта.
18. Способ по п. 14, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой тики.
19. Способ ингибирования изоформы 2 везикулярного транспортера моноаминов у субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы по любому из пп. 1-8.
20. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-8 для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или более симптомов гиперкинетического расстройства.

21. Применение по п.20, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой болезнь Гентингтона, позднюю дискинезию, синдром Туретта, дистонию, гемибаллизм, хорею, сенильную хорею или тики.
22. Применение по п. 21, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой болезнь Гентингтона.
23. Применение по п. 21, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой позднюю дискинезию.
24. Применение по п. 21, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой синдром Туретта.
25. Применение по п. 21, при котором гиперкинетическое расстройство представляет собой тики.
26. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-8 для ингибирования изоформы 2 везикулярного транспортера моноаминов у субъекта.

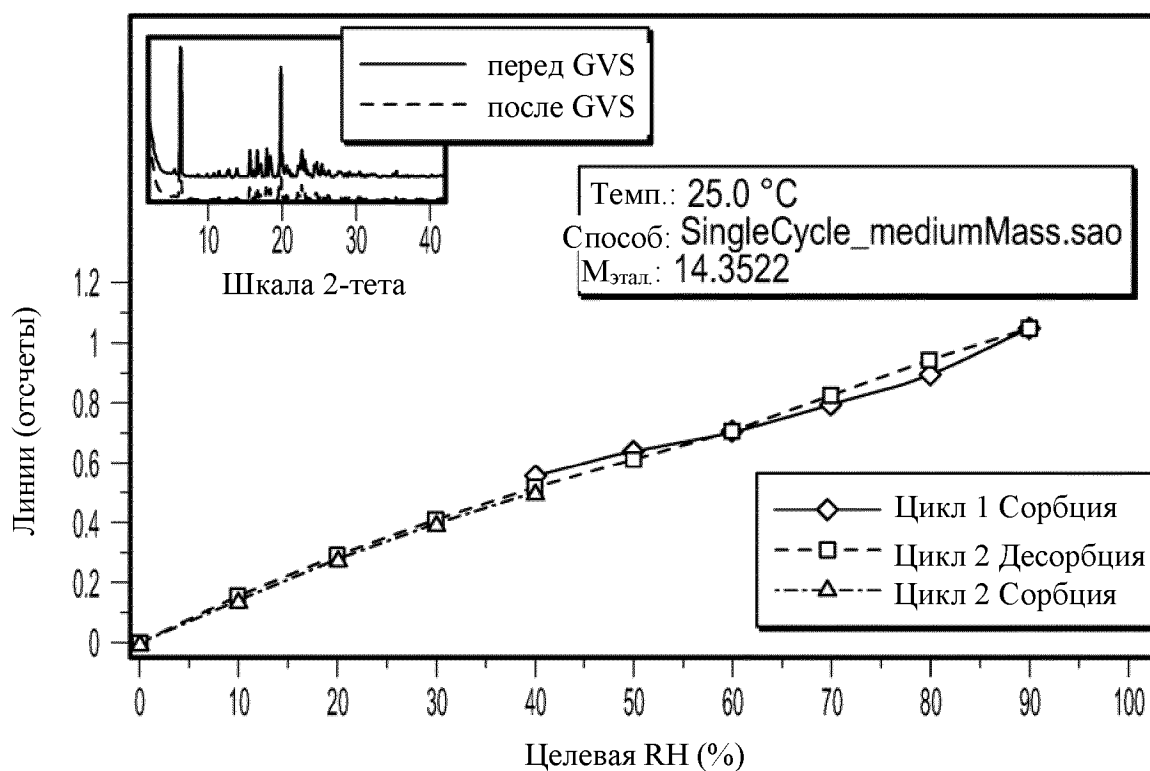


ФИГУРА 1

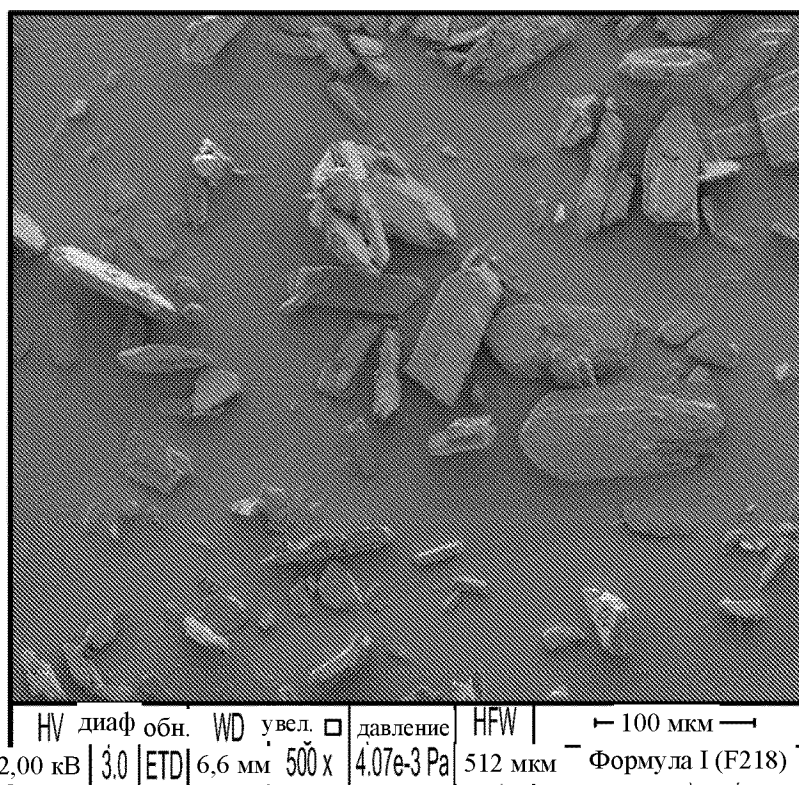


ФИГУРА 2

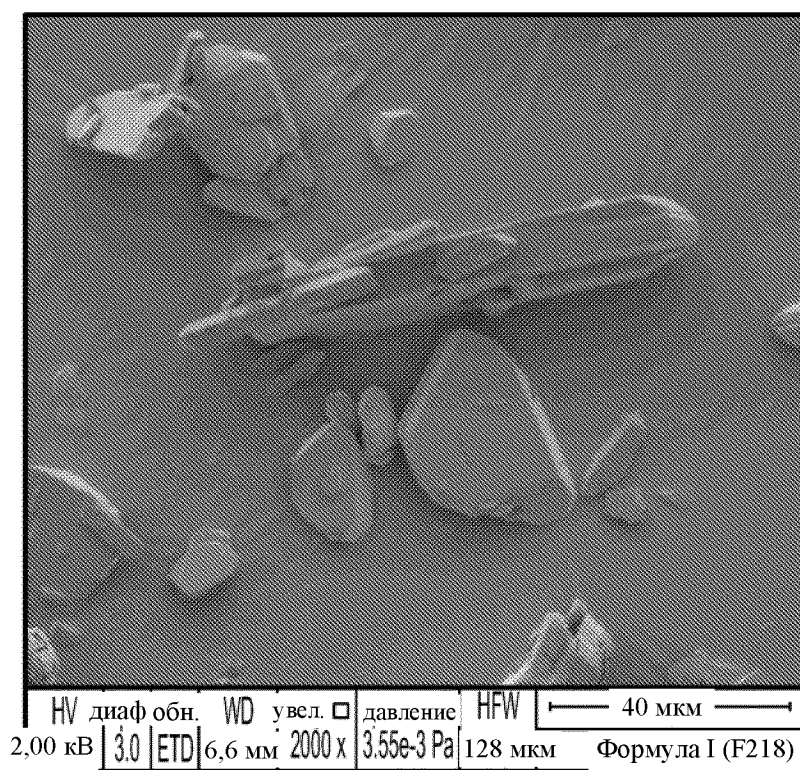
График изотермы DVS



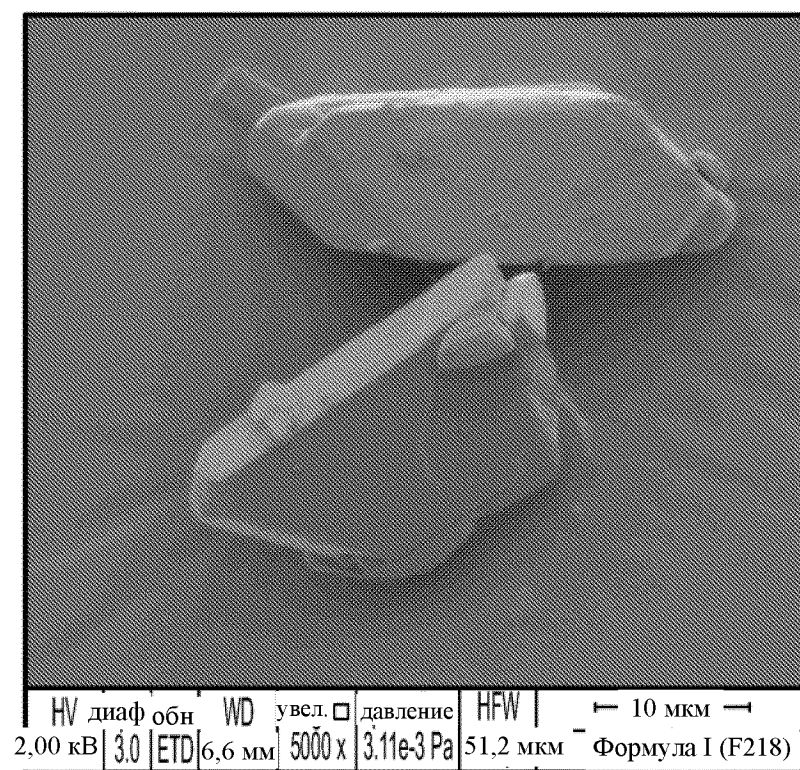
ФИГУРА 3



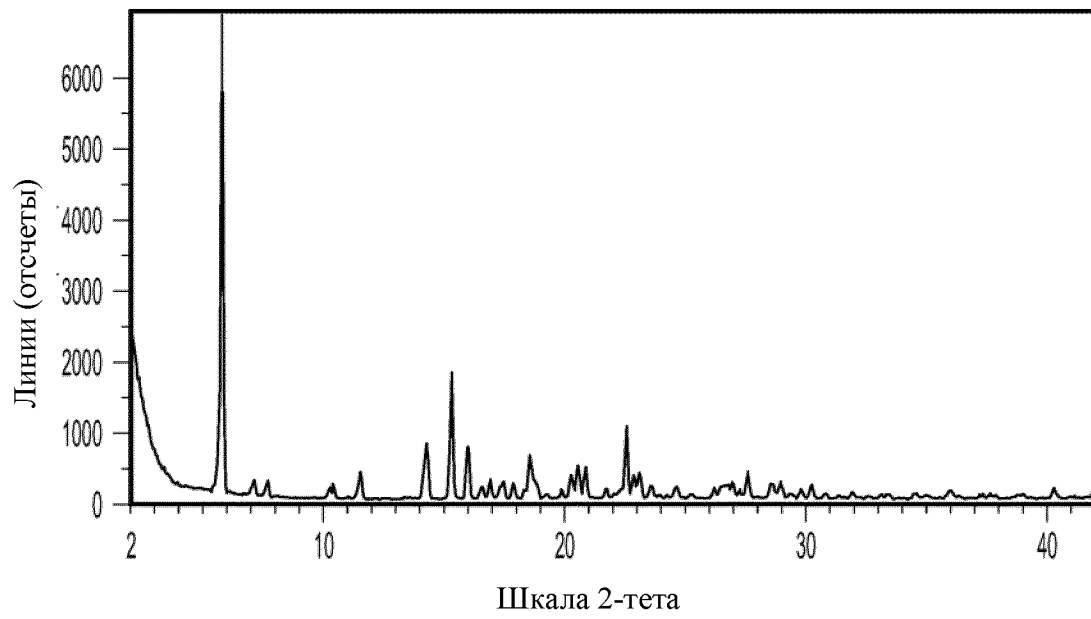
ФИГУРА 4А



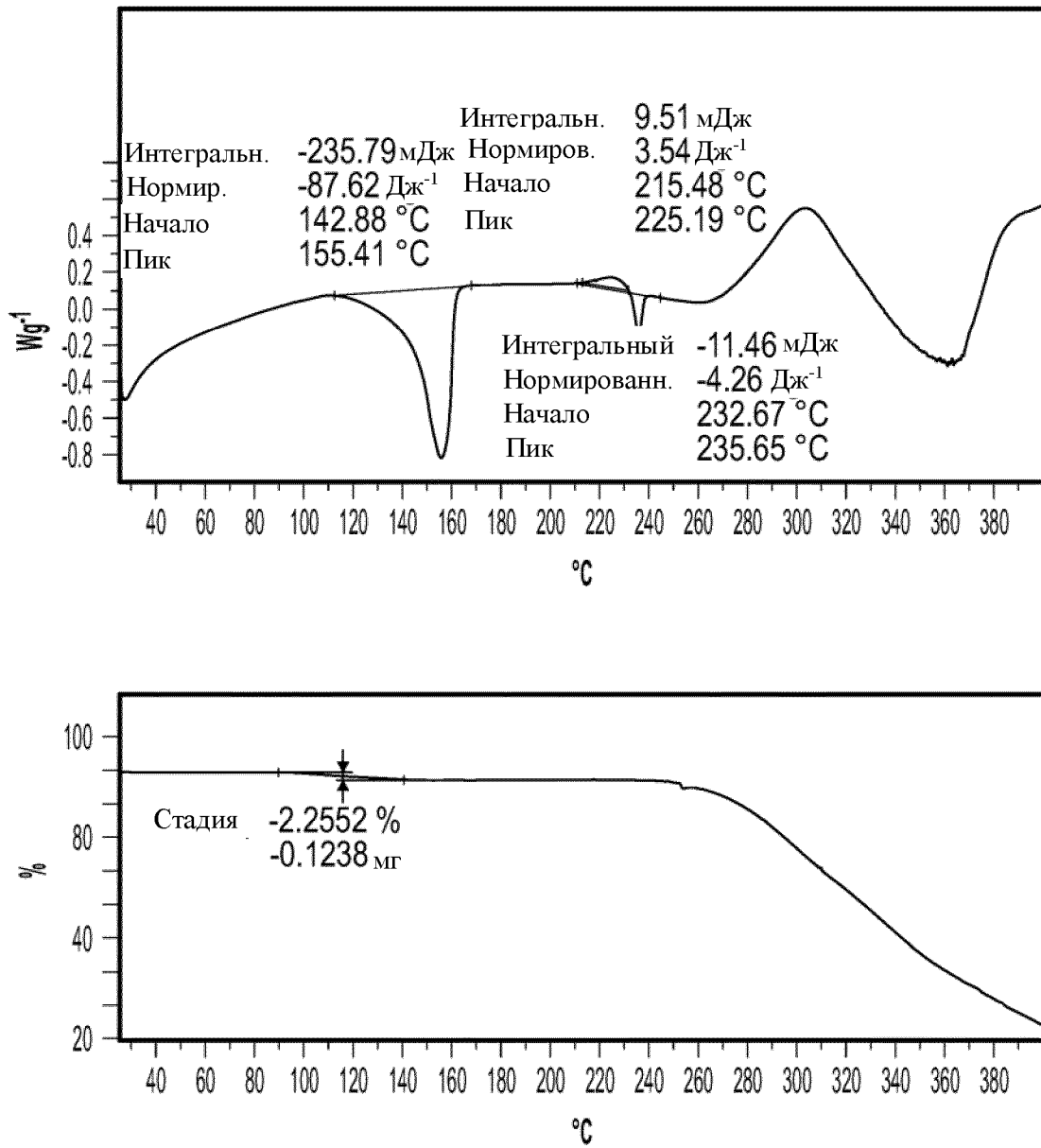
ФИГУРА 4В



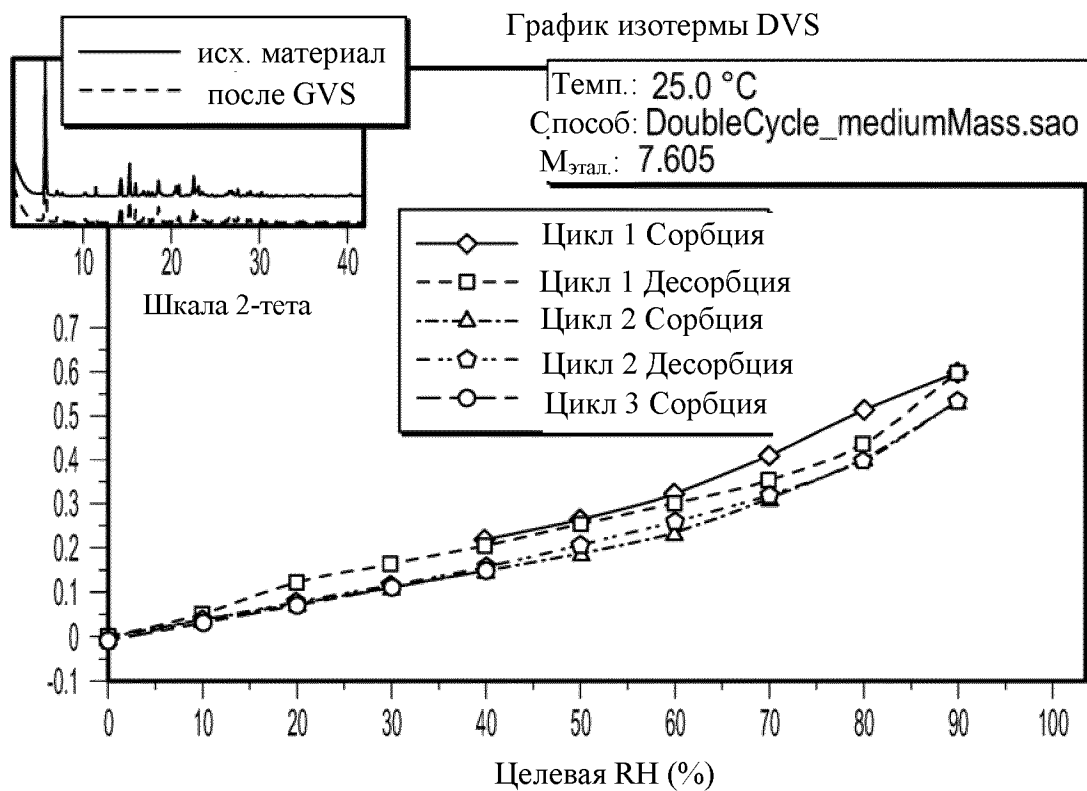
ФИГУРА 4С



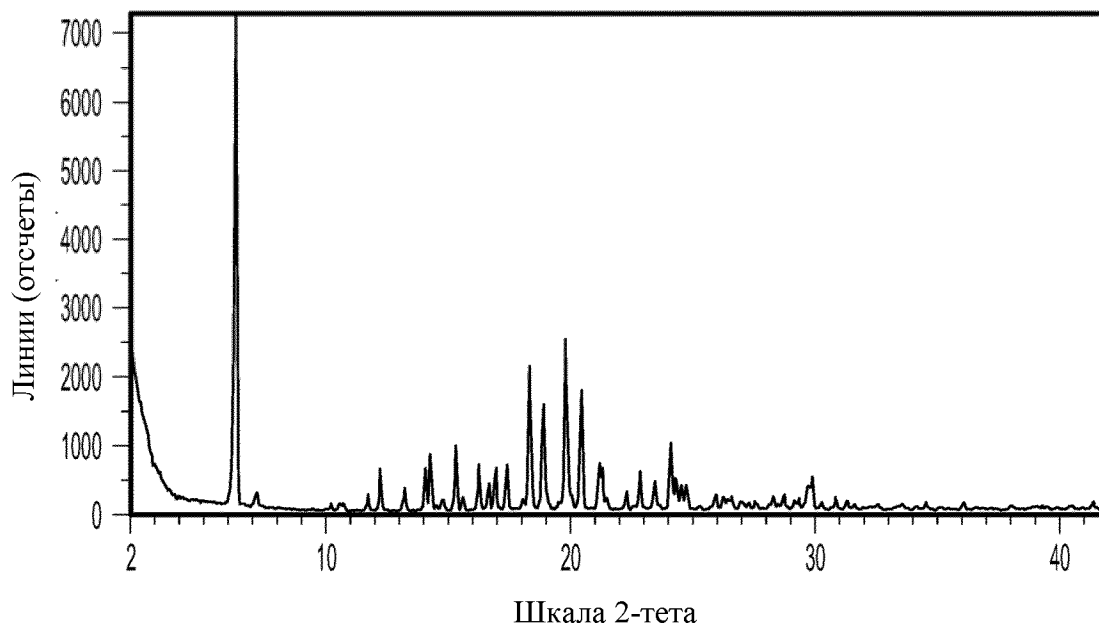
ФИГУРА 5



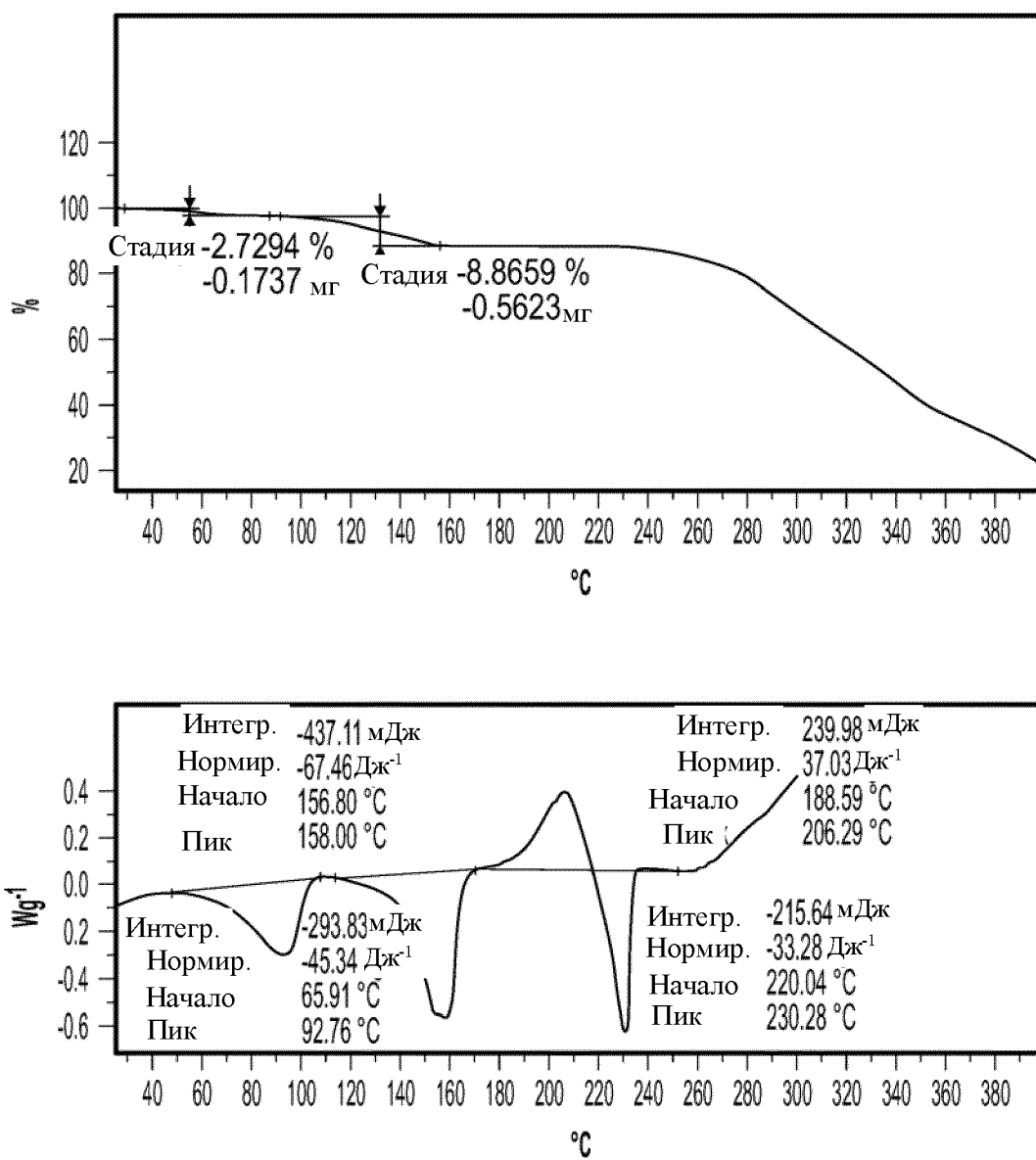
ФИГУРА 6



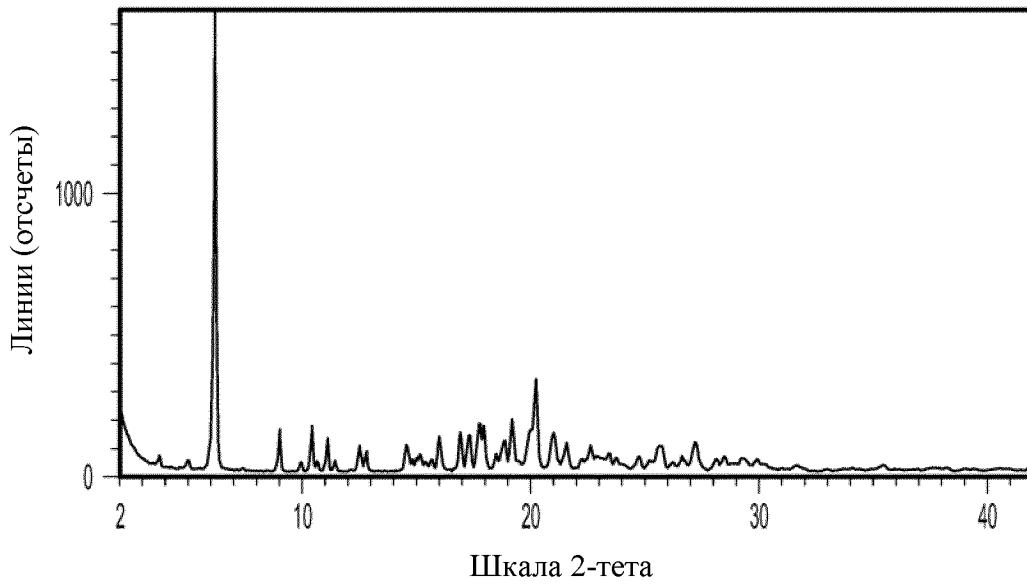
ФИГУРА 7



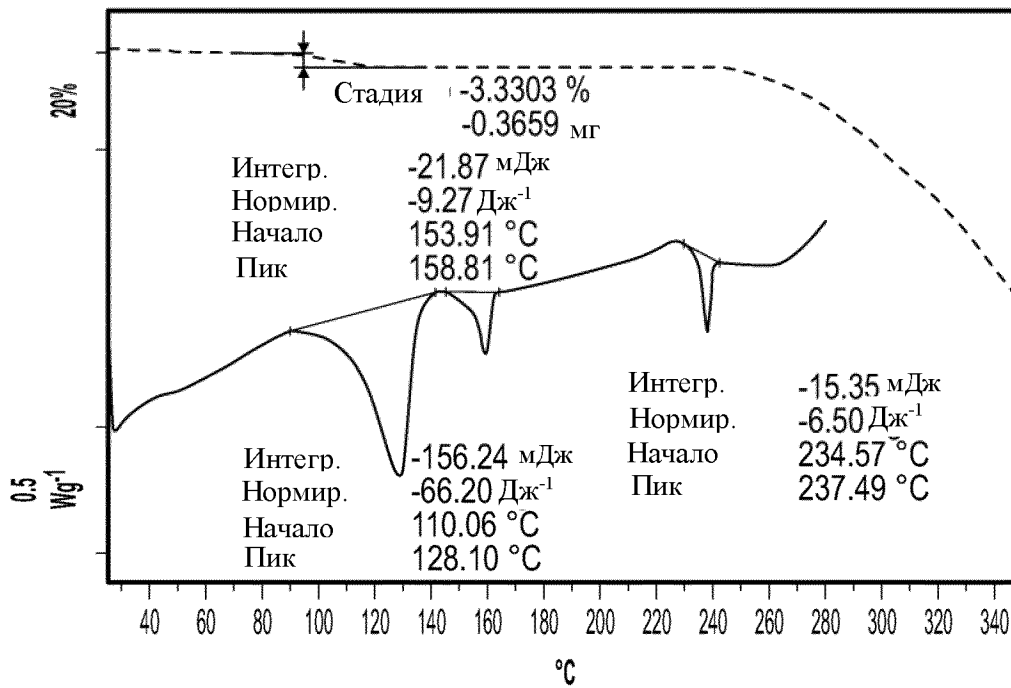
ФИГУРА 8



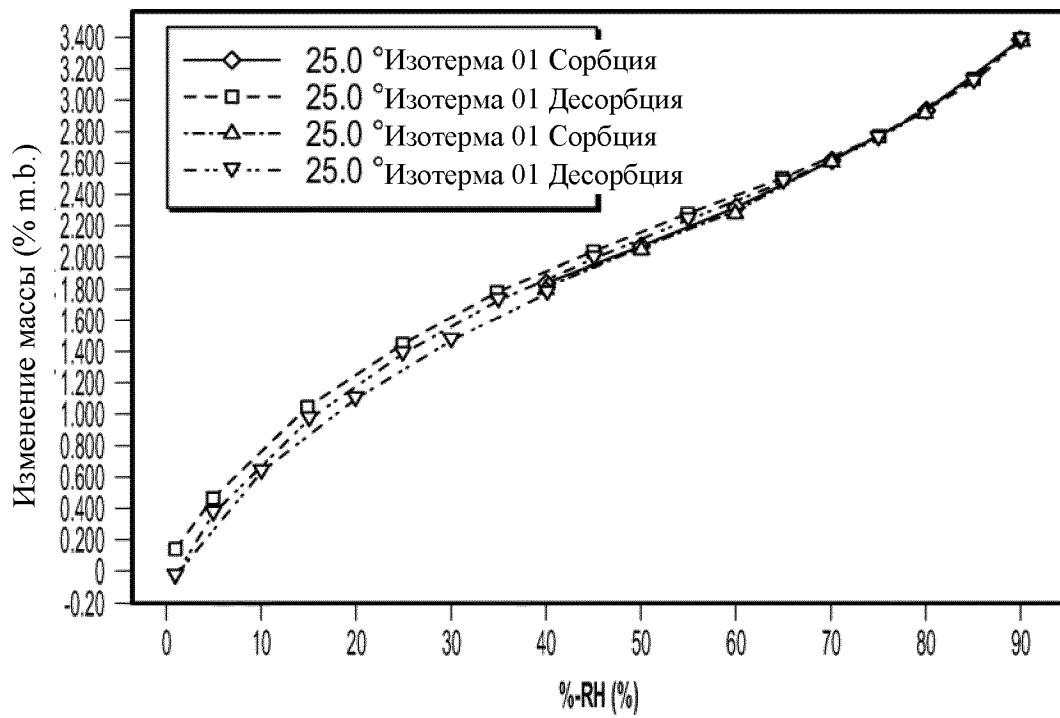
ФИГУРА 9



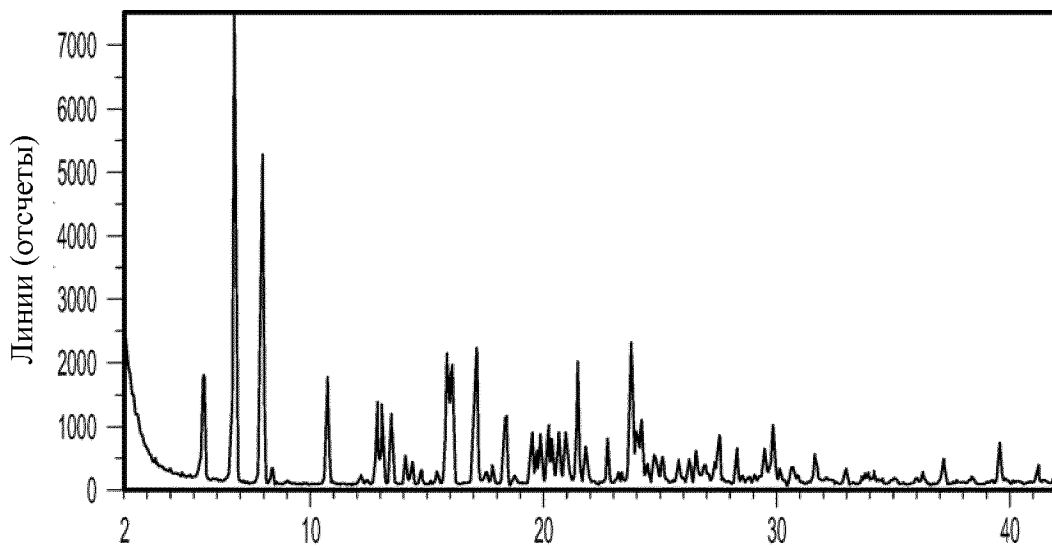
ФИГУРА 10



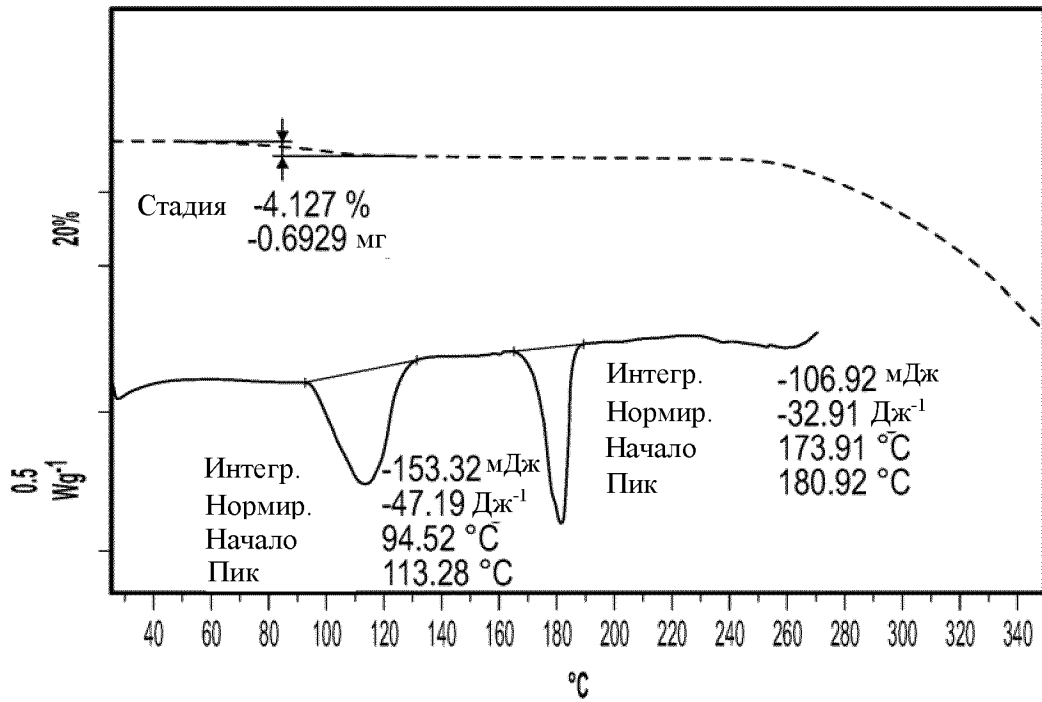
ФИГУРА 11



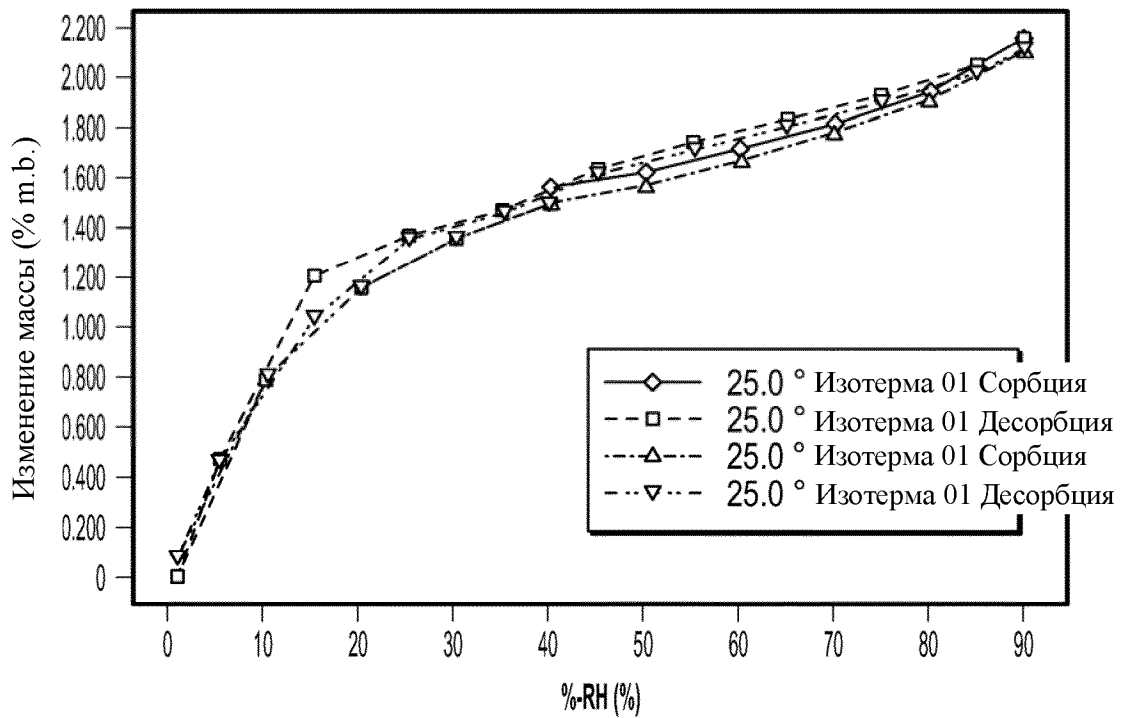
ФИГУРА 12



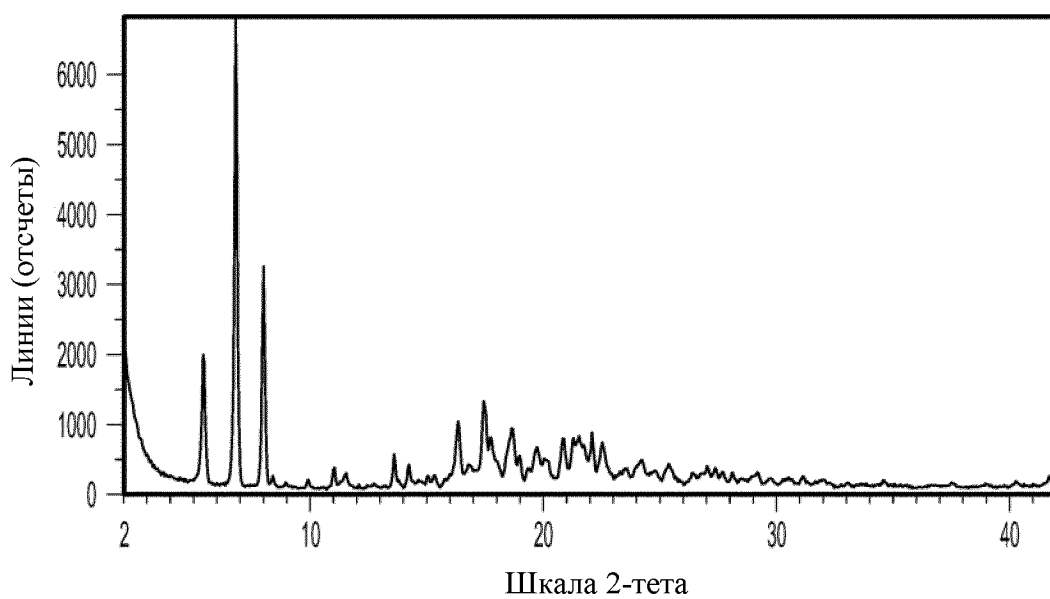
ФИГУРА 13



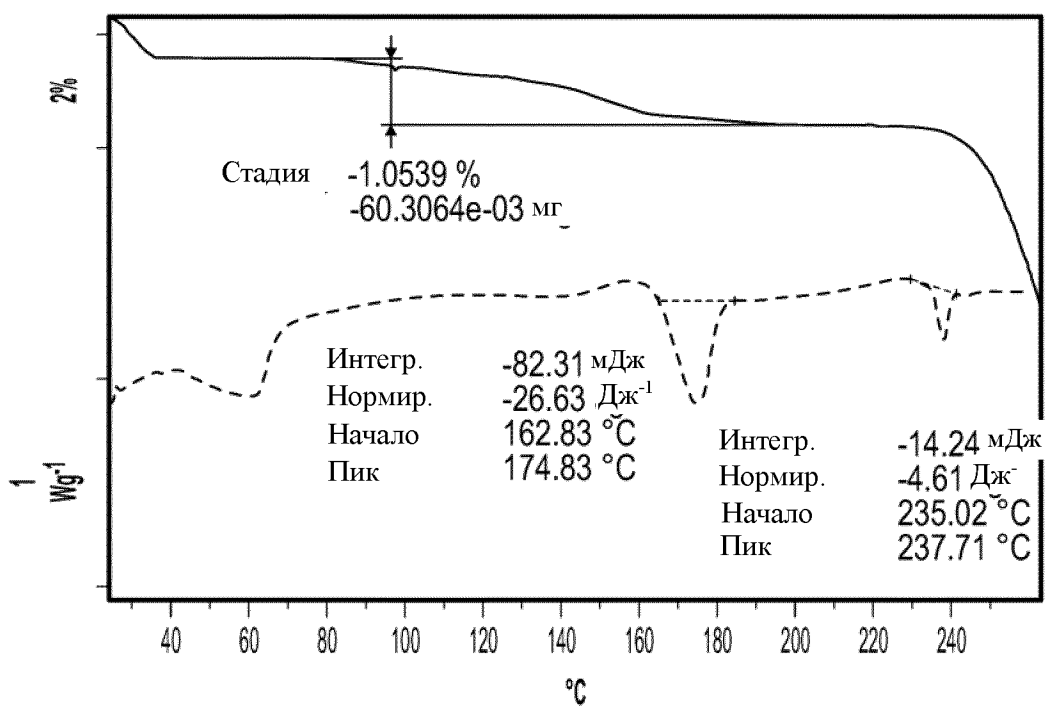
ФИГУРА 14



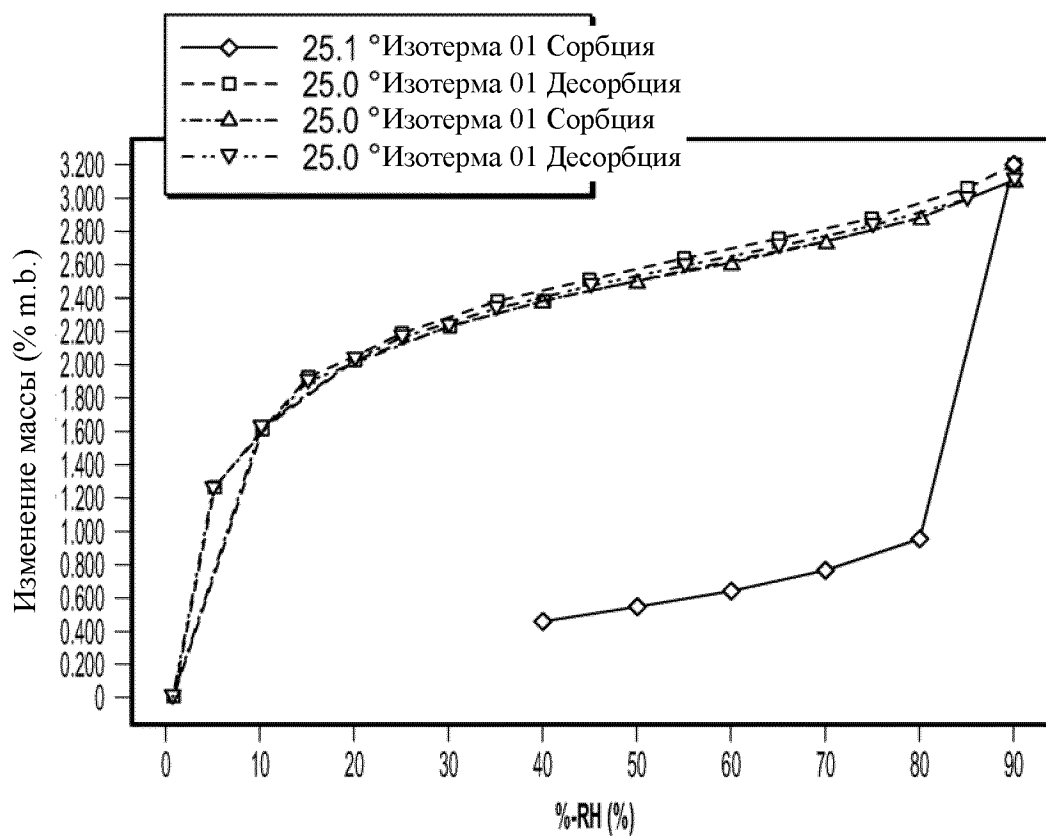
ФИГУРА 15



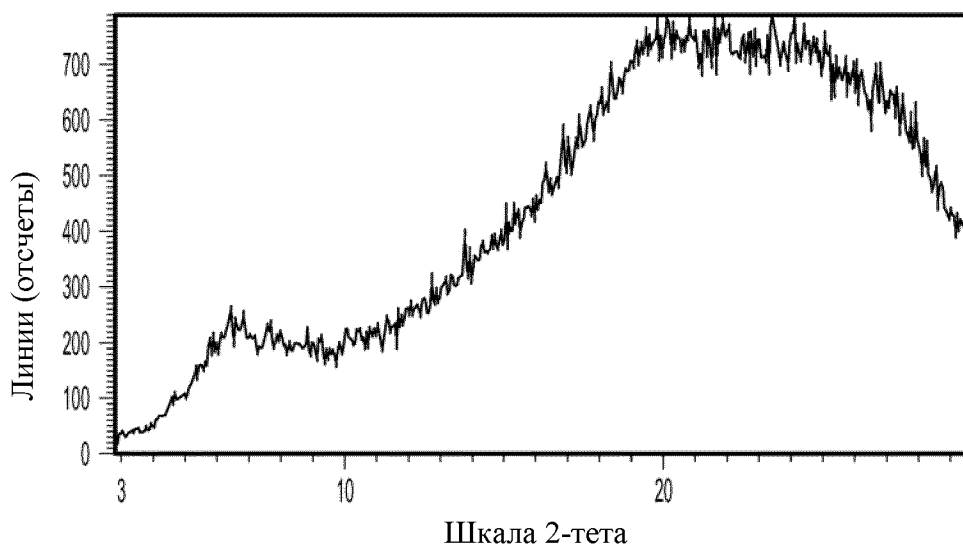
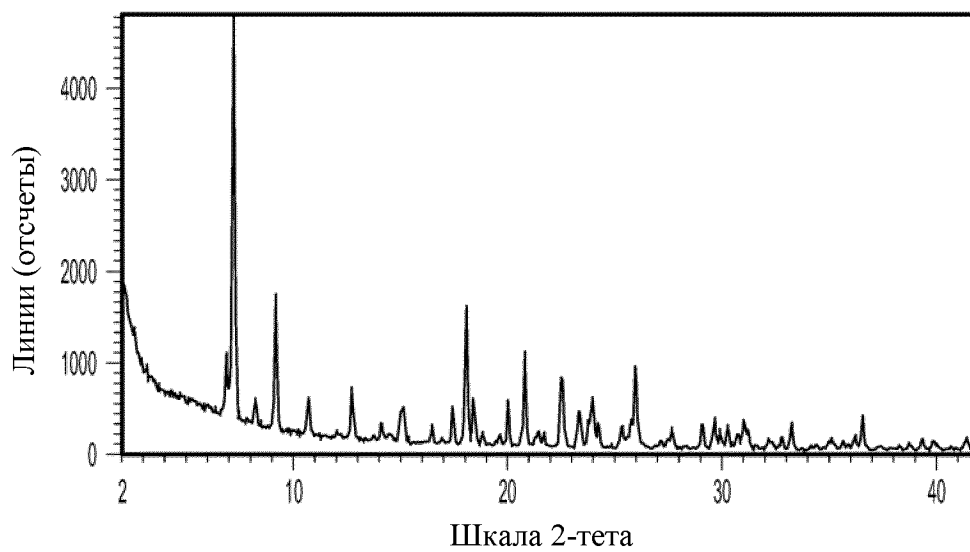
ФИГУРА 16

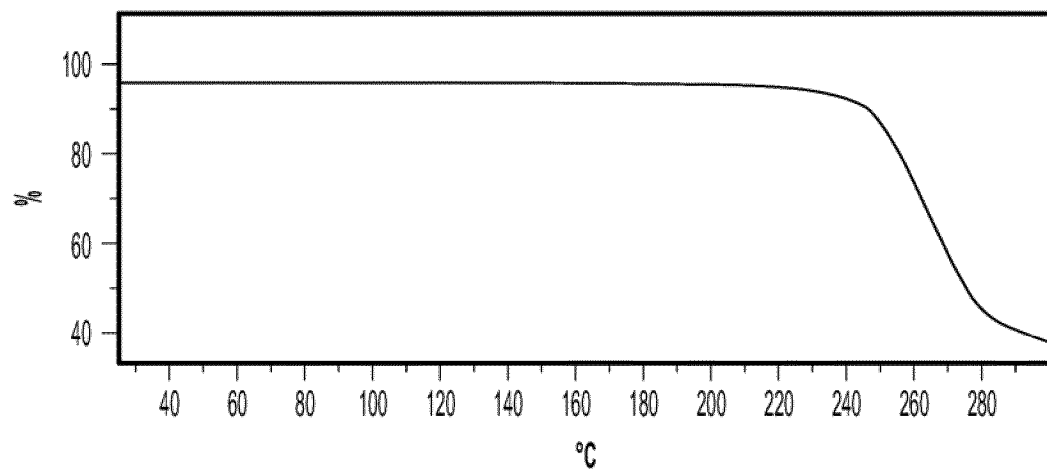
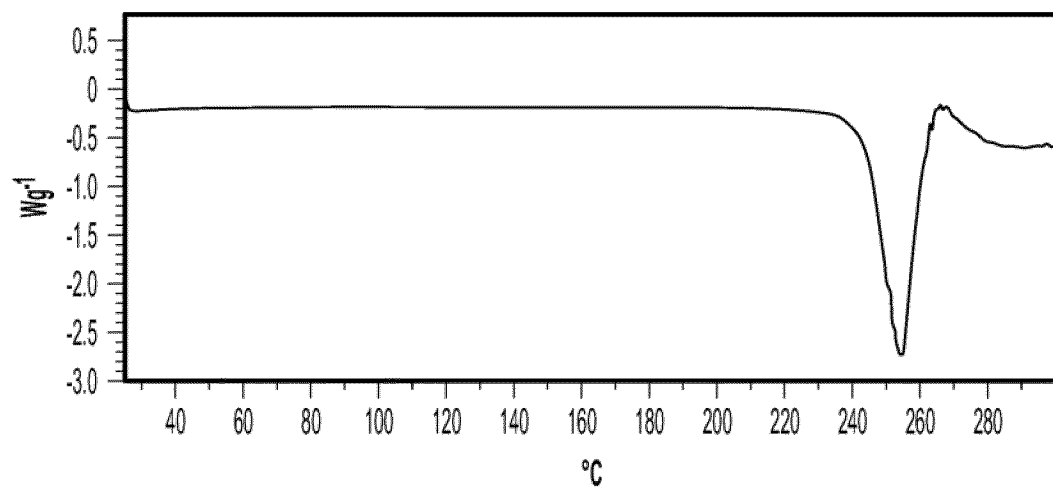


ФИГУРА 17



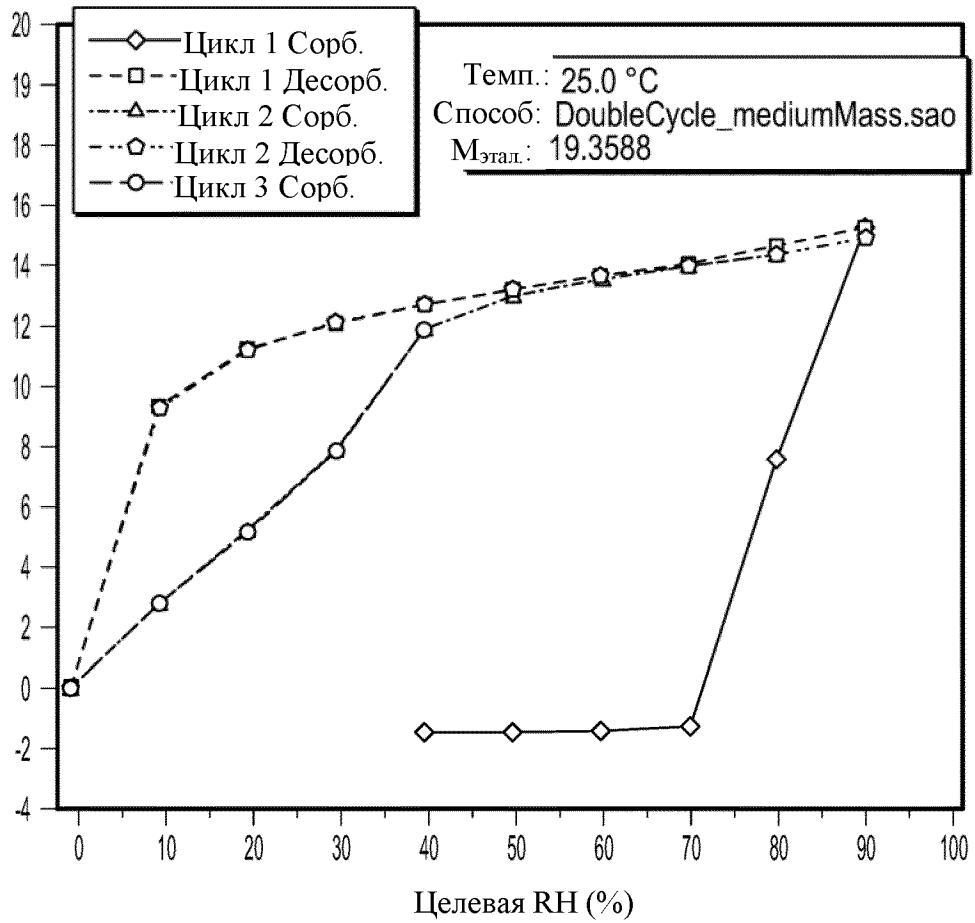
ФИГУРА 18

**ФИГУРА 19****ФИГУРА 20**

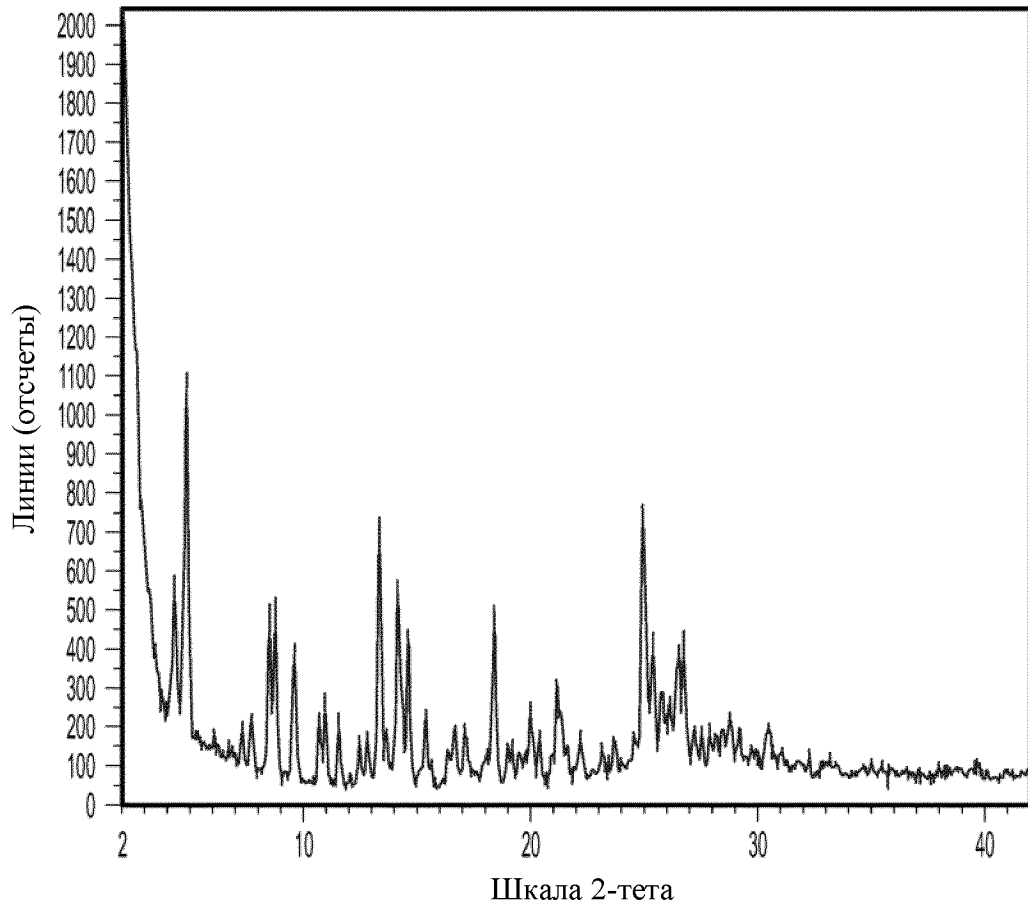


ФИГУРА 21

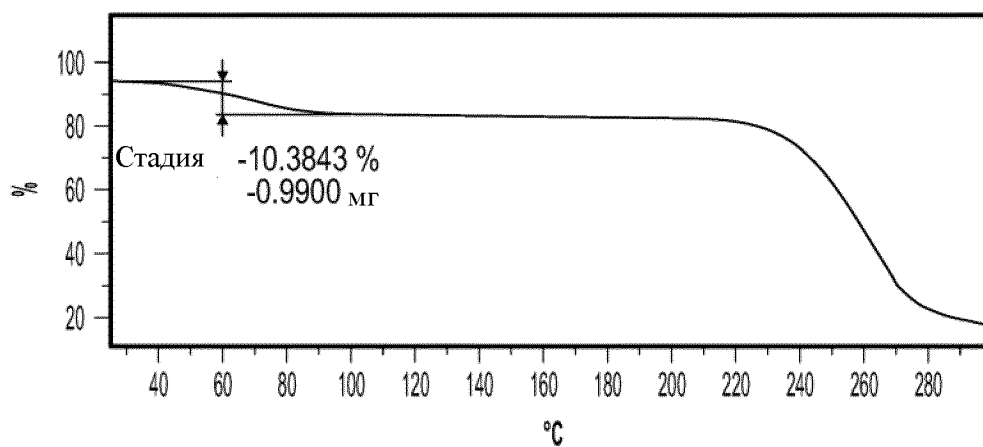
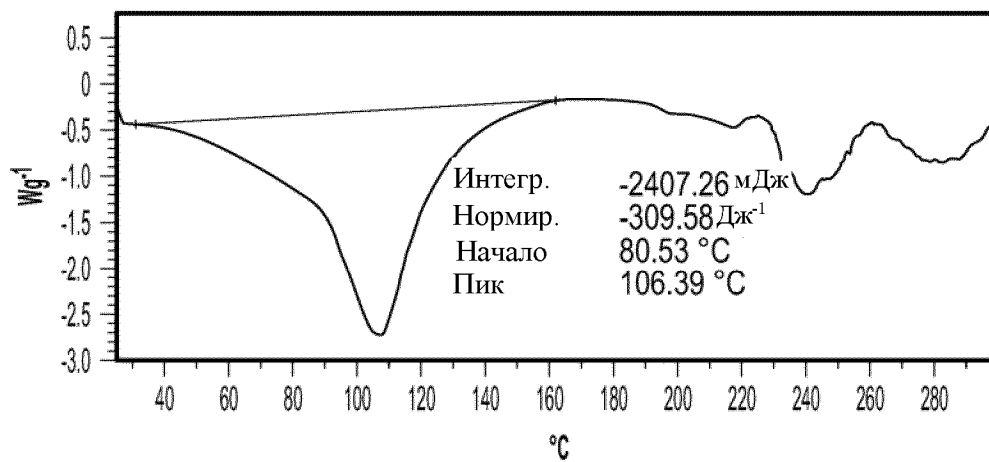
График изотермы DVS



ФИГУРА 22

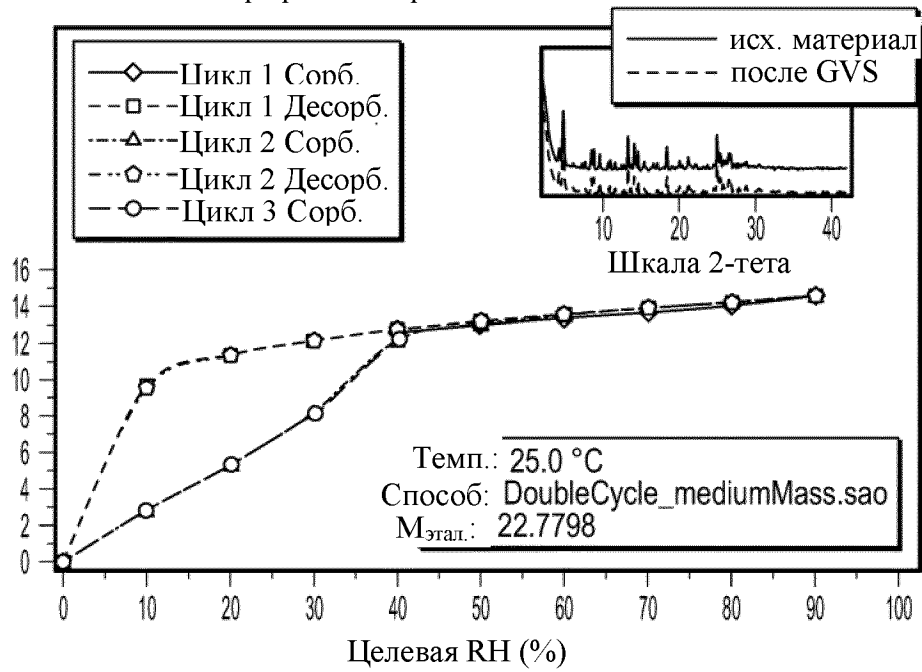


ФИГУРА 23

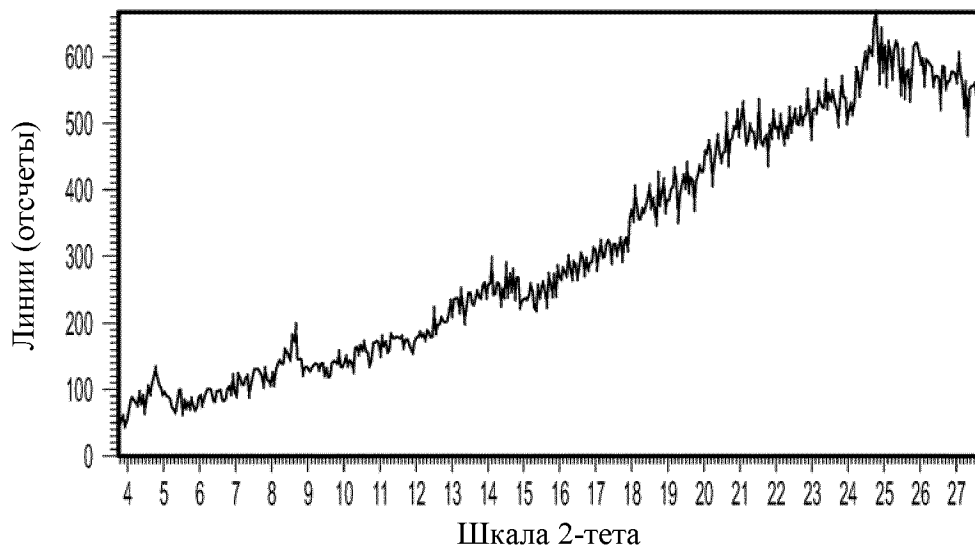


ФИГУРА 24

График изотермы DVS



ФИГУРА 25



ФИГУРА 26

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 14200-002-228	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2016/059306	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 October 2016 (28-10-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 October 2015 (30-10-2015)	
Applicant NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/059306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P25/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/167337 A1 (GANO KYLE W [US]) 10 July 2008 (2008-07-10)	86-95
Y	page 7; example 2 claims 3-7 page 4, paragraph [0041]	1-85, 96-107
A	RICHARD J BASTIN ET AL: "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 5, 19 July 2000 (2000-07-19), pages 427-435, XP008154792, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP000018U [retrieved on 2000-07-19] page 428; table 1	1-107

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 1 December 2016	Date of mailing of the international search report 08/12/2016
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beligny, Samuel
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/059306

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 Paragraph bridging pages 165-166 -----	1-63, 65-84, 96-107
Y	JOHN F BAUER: "Pharmaceutical Solids- The Amorphous Phase", JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY, vol. 15, no. 3, 2009, pages 63-68, XP055280414, Netherlands the whole document -----	64,85
X,P	WO 2015/171802 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]) 12 November 2015 (2015-11-12) page 16, line 13 - line 17 -----	1-107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/059306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2008167337	A1	10-07-2008	AU 2007317242 A1	15-05-2008
			BR P10718247 A2	07-01-2014
			CA 2668689 A1	15-05-2008
			CN 101553487 A	07-10-2009
			DK 2081929 T3	15-04-2013
			EA 200970461 A1	30-12-2009
			EP 2081929 A1	29-07-2009
			ES 2402220 T3	29-04-2013
			JP 5290185 B2	18-09-2013
			JP 2010509366 A	25-03-2010
			KR 20090079257 A	21-07-2009
			PT 2081929 E	15-04-2013
			US 2008167337 A1	10-07-2008
			US 2012077839 A1	29-03-2012
WO 2008058261 A1	15-05-2008			
WO 2015171802	A1	12-11-2015	AU 2015256012 A1	24-11-2016
			WO 2015171802 A1	12-11-2015