

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393250 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.04

(22) Дата подачи заявки
2022.07.12

(51) Int. Cl. *A01N 43/64* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОФИНЕТИДА

(31) 63/220,660

(32) 2021.07.12

(33) US

(86) PCT/US2022/036768

(87) WO 2023/287750 2023.01.19

(71) Заявитель:
АКАДИА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (US)

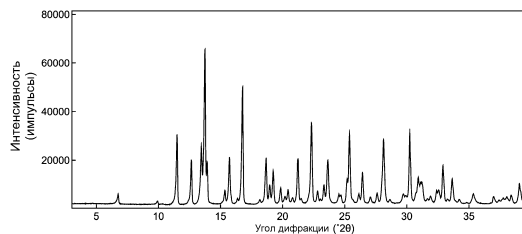
(72) Изобретатель:

Петерсон Мэттью, Карлос Марлон
(US), Бусманн Мартин Бернارد
Кэтрин, Бетти Сесилия (BE),
Джонэйтис Дэвид Т., Маккрэкен
Лиса М., Гроув Лиса М. (US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В изобретении предложены кристаллические формы трофинетида и гидрата трофинетида, фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы трофинетида и гидрата трофинетида, способы получения кристаллических форм трофинетида или гидрата трофинетида и способы лечения заболевания, состояния или расстройства у субъекта, включающие введение субъекту композиции, содержащей кристаллические формы трофинетида или гидрата трофинетида.



A1

202393250

202393250

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОФИНЕТИДА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0001] В настоящем раскрытии предложены кристаллические формы трофинетида и гидрата трофинетида, фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы трофинетида и гидрата трофинетида, способы получения кристаллических форм трофинетида или гидрата трофинетида и способы лечения заболевания, состояния или расстройства у субъекта, включающие введение субъекту композиции, содержащей кристаллические формы трофинетида или гидрата трофинетида.

Уровень техники

[0002] Глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовая кислота (также известная как трофинетид) представляет собой синтетический аналог глицин-пролин-глутамата (также известного как глипромат или GPE). GPE в естественных условиях присутствует в головном мозге. Он представляет собой N-концевой трипептид белка инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1).

[0003] В патенте США № 7041314 раскрыты трофинетид, способы получения трофинетида и способы применения трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например нервной дегенерации, вызванной гипоксией-ишемией или токсическим повреждением. В патенте США № 7605177 раскрыты способы применения трофинетида для лечения заболевания, например нейродегенерации и хронических нейродегенеративных расстройств, например болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, диабетических нейропатий, вызванных диабетом I типа или II типа, аутоиммунных расстройств головного мозга или рассеянного склероза. В патенте США № 7714020 раскрыты способы применения трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например повреждений головного мозга, вызванных черепно-мозговой травмой, инсультом, гипоксией/ишемией и токсическим повреждением. В патенте США № 7863304 раскрыты способы применения трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например хронических нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона. В патенте США

№ 8637567 раскрыты способы применения трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например когнитивного расстройства или расстройства памяти. В патентах США № 7887839, № 8178125 и № 8496963 раскрыты пероральные составы трофинетида для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний. В патентах США № 9708366 и № 9212204 раскрыты способы применения трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например расстройств аутистического спектра, например аутизма, аутистического расстройства, синдрома Аспергера, детского дезинтегративного расстройства, pervasive disorder развития без дополнительных уточнений (ПРР-БДУ), синдрома ломкой X-хромосомы или синдрома Ретта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0004] Существует потребность в химически стабильных твердых формах трофинетида для применения для лечения синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, черепно-мозговой травмы и других заболеваний, расстройств и состояний у субъекта.
- [0005] В одном из аспектов настоящего раскрытия предложена кристаллическая полиморфная форма трофинетида или гидрата трофинетида.
- [0006] В другом аспекте настоящего раскрытия предложены способы получения кристаллической полиморфной формы трофинетида.
- [0007] В другом аспекте настоящего раскрытия предложены композиции, содержащие кристаллическую полиморфную форму трофинетида или гидрата трофинетида и одно или более вспомогательных веществ.
- [0008] В другом аспекте настоящего раскрытия предложен способ получения композиции, содержащей кристаллическую полиморфную форму трофинетида или гидрата трофинетида и одно или более вспомогательных веществ.
- [0009] В другом аспекте настоящего раскрытия предложен способ применения кристаллической полиморфной формы трофинетида или гидрата трофинетида для лечения заболевания, расстройства или состояния, например черепно-мозговой травмы или расстройства развития нервной системы, у субъекта.
- [0010] В другом аспекте настоящего раскрытия предложен набор, содержащий кристаллическую полиморфную форму трофинетида или гидрата трофинетида.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

- [0011] Фиг. 1 представляет собой дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы А.
- [0012] Фиг. 2 представляет собой рамановский спектр формы А.
- [0013] Фиг. 3 представляет собой низкочастотный (НЧ) рамановский спектр формы А.
- [0014] Фиг. 4 представляет собой спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса (тТЯМР) формы А.
- [0015] Фиг. 5 представляет собой термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А.
- [0016] Фиг. 6 представляет собой инфракрасный (ИК) спектр формы А.
- [0017] Фиг. 7 представляет собой ближний инфракрасный (БИК) спектр формы А.
- [0018] Фиг. 8 представляет собой определенную с помощью монокристалльной рентгеновской дифракции асимметричную единицу формы А. Атомы водорода не указаны для ясности.
- [0019] Фиг. 9 представляет собой линейный график, на котором представлены данные динамической сорбции/десорбции паров формы А.
- [0020] Фиг. 10 представляет собой серию из трех дифрактограмм XRPD формы А, содержащей различные количества воды.
- [0021] Фиг. 11 представляет собой серию из пяти дифрактограмм XRPD формы А, хранившейся в различных условиях влажности.
- [0022] Фиг. 12 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа (ТГА)/дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Кристаллический трофинетид или гидрат трофинетида

- [0023] В одном из вариантов реализации настоящего раскрытия предложена кристаллическая полиморфная форма трофинетида или кристаллическая полиморфная форма гидрата трофинетида, в совокупности именуемые «полиморфом трофинетида».
- [0024] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой кристаллический гидрат трофинетида, представленный формулой: трофинетид · xH₂O, где x составляет от примерно 2 до примерно 4. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой

трофинетид · xH₂O, где x составляет от примерно 2,5 до примерно 3,5. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой трофинетид · xH₂O, где x составляет примерно 2. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой трофинетид · xH₂O, где x составляет примерно 2,5. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой трофинетид · xH₂O, где x составляет примерно 3. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой трофинетид · xH₂O, где x составляет примерно 3,5. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой трофинетид · xH₂O, где x составляет примерно 4. Указанные кристаллические полиморфы трофинетида · xH₂O в совокупности именуют «формой А».

- [0025] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD, то есть дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции, с пиком в диапазоне 6,6-6,8, пиком в диапазоне 11,3-11,6, пиком в диапазоне 12,5-12,7 и пиком в диапазоне 13,6-13,8 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α , где значения 2 Θ составляют \pm 0,2 градуса 2 Θ ; и необязательно пиками при 16,8, 22,3, 23,6, 25,3 и/или 28,1 градуса 2 Θ \pm 0,2 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α .
- [0026] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,7 или 6,8, 11,4 или 11,5, 12,6 и 13,7 или 13,8 градуса 2 Θ и необязательно пиками при 16,8, 22,3, 23,6, 25,3 и/или 28,1 градуса 2 Θ \pm 0,2 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α .
- [0027] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,7, 11,4, 12,6, 13,7, 22,3, 23,6, 25,3 и 28,1 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α , где значения 2 Θ составляют \pm 0,2 градуса 2 Θ .
- [0028] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,7, 11,4, 12,6, 13,7, 22,3, 23,6, 25,3 и 28,1 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α .
- [0029] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α , где значения 2 Θ составляют \pm 0,2 градуса 2 Θ .
- [0030] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 11,5, 12,6 и 13,8 градуса 2 Θ с применением излучения Cu K α , где значения 2 Θ составляют \pm 0,2 градуса 2 Θ .

- [0031] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,8, 11,5 и 12,6 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0032] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере тремя пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0033] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере четырьмя пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0034] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере пятью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0035] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере шестью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0036] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере семью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0037] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере восемью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
- [0038] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере девятью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6,

13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .

[0039] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере десятью пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,7, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,2, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,3, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и/или 39,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .

[0040] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с пиками при 6,8, 9,9, 11,5, 12,6, 13,5, 13,8, 13,9, 15,4, 15,8, 16,3, 16,8, 18,2, 18,7, 19,0, 19,270, 19,8, 20,4, 20,8, 21,2, 21,5, 22,380, 22,8, 23,3, 23,6, 25,4, 26,4, 28,1, 30,2, 32,9, 33,7, 35,4 и 39,120 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .

[0041] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с межплоскостными расстояниями (d-spacings), составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.

[0042] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7 и 7,0 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.

[0043] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с межплоскостными расстояниями, составляющими 7,7, 7,0 и 6,4 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.

[0044] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере тремя межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.

[0045] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере четырьмя межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.

[0046] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере пятью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5,

4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0047] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере шестью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0048] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере семью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0049] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере восемью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0050] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере девятью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0051] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD с по меньшей мере десятью межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 8,9, 7,7, 7,0, 6,6, 6,43, 6,36, 5,8, 5,6, 5,4, 5,3, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,34, 4,27, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,81, 3,76, 3,5, 3,4, 3,2, 3,0, 2,72, 2,66, 2,5 и/или 2,3 Å, с применением излучения Cu K α .

[0052] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет дифрактограмму PXRD, которая по существу идентична дифрактограмме, изображенной на фиг. 1.

[0053] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет спектр рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье (Фурье-Раман-спектр) с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.

- [0054] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2960, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459, 1417, 1346, 1272, 1199, 1058, 1023, 967, 930, 782, 552, 496, 425 и 342 см^{-1} , где значения, измеряемые в см^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ см}^{-1}$.
- [0055] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет Фурье-Раман-спектр, который по существу идентичен спектру, изображенному на фиг. 2.
- [0056] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 см^{-1} , где значения, измеряемые в см^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ см}^{-1}$.
- [0057] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет НЧ-рамановский спектр с пиками при 13, 24, 34, 67, 77, 208, 283, 348, 422, 495 и 552 см^{-1} , где значения, измеряемые в см^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ см}^{-1}$.
- [0058] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет НЧ-рамановский спектр, который по существу идентичен спектру, изображенному на фиг. 3.
- [0059] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса (тТЯМР) на ядрах ^{13}C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют $\pm 3 \text{ ppm}$.
- [0060] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет спектр тТЯМР с 18 пиками, где Δ от наиболее «слабопольного» пика до (i) второго по «слабопольности» пика составляет 1,8 ppm; до (ii) третьего по «слабопольности» пика составляет 2,2 ppm; до (iii) четвертого по «слабопольности» пика составляет 2,5 ppm; до (iv) пятого по «слабопольности» пика составляет 2,7 ppm; до (v) шестого по «слабопольности» пика составляет 14,4 ppm; до (vi) седьмого по «слабопольности» пика составляет 14,8 ppm; до (vii) восьмого по «слабопольности» пика составляет 14,9 ppm; до (viii) девятого по «слабопольности» пика составляет 111,9 ppm; до (ix) десятого по «слабопольности» пика составляет 112,3 ppm; до (x) одиннадцатого по «слабопольности» пика составляет 121,1 ppm; до (xi) двенадцатого по «слабопольности» пика составляет 121,5 ppm; до (xii) тринадцатого по «слабопольности» пика составляет 133,1 ppm; до (xiii) четырнадцатого по «слабопольности» пика составляет 139,4 ppm; до (xiv) пятнадцатого по

«слабополюности» пика составляет 146,3 ppm; до (xv) шестнадцатого по «слабополюности» пика составляет 154,4 ppm; до (xvi) семнадцатого по «слабополюности» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от наиболее «слабополюного» пика до наиболее «сильнополюного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией. См., например, таблицы 5 и 6.

[0061] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет спектр тТЯМР, который по существу идентичен спектру, изображенному на фиг. 4.

[0062] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °С, и температурой пика, составляющей 72,06 °С, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

[0063] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет термограмму ДСК, которая по существу идентична термограмме, изображенной на фиг. 5.

[0064] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.

[0065] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет ИК-спектр с пиками при 3560, 3400, 3343, 3296, 2881-3012, 1678, 1636, 1589, 1525, 1458, 1435, 1413, 1376, 1352, 1292, 1255, 1214, 1196, 1142, 1120, 1015, 964, 924, 898, 827, 843, 777, 649, 599, 576, 551, 502 и 426 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.

[0066] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет ИК-спектр, который по существу идентичен спектру, изображенному на фиг. 6.

[0067] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.

[0068] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет БИК-спектр с пиками при 5908, 5796, 5145, 4875, 4630, 4423 и 4298 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.

[0069] В другом варианте реализации форма А характеризуется тем, что имеет БИК-спектр, который по существу идентичен спектру, изображенному на фиг. 7.

[0070] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида, например форма А, характеризуется тем, что содержит от примерно 1% до примерно 10% масс., например примерно 10%, примерно 9%, примерно 8%, примерно 7%,

примерно 6%, примерно 5%, примерно 4%, примерно 3%, примерно 2% или примерно 1% масс., любых других физических форм трофинетида или гидрата трофинетида, например кристаллических или аморфных форм трофинетида или гидрата трофинетида.

[0071] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида, например форма А, характеризуется тем, что содержит от примерно 0,1% до примерно 1% масс., например примерно 1%, примерно 0,9%, примерно 0,8%, примерно 0,7%, примерно 0,6%, примерно 0,5%, примерно 0,4%, примерно 0,3%, примерно 0,2% или примерно 0,1% масс., любых других физических форм трофинетида или гидрата трофинетида.

[0072] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида характеризуется тем, что не содержит поддающегося обнаружению с помощью PXRD количества любых других физических форм трофинетида или гидрата трофинетида. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0073] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида имеет среднее распределение частиц по размерам, составляющее от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм, например примерно 500 мкм, примерно 400 мкм, примерно 300 мкм, примерно 200 мкм, примерно 100 мкм, примерно 90 мкм, примерно 80 мкм, примерно 70 мкм, примерно 60 мкм, примерно 50 мкм, примерно 40 мкм, примерно 30 мкм, примерно 20 мкм или примерно 10 мкм. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0074] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида имеет среднее распределение частиц по размерам, составляющее от примерно 1 мкм до примерно 10 мкм, например примерно 10 мкм, примерно 9 мкм, примерно 8 мкм, примерно 7 мкм, примерно 6 мкм или примерно 5 мкм, примерно 4 мкм, примерно 3 мкм, примерно 2 мкм или примерно 1 мкм. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0075] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида имеет среднее распределение частиц по размерам, составляющее примерно 1 мкм или менее, например примерно 0,9 мкм, примерно 0,8 мкм, примерно 0,7 мкм, примерно 0,6 мкм, примерно 0,5 мкм, примерно 0,4 мкм, примерно 0,3 мкм, примерно 0,2 мкм, примерно 0,1 мкм, примерно 0,09 мкм, примерно 0,08 мкм, примерно 0,07 мкм, примерно 0,06 мкм, примерно 0,05 мкм, примерно 0,04 мкм, примерно 0,03 мкм,

примерно 0,02 мкм или примерно 0,01 мкм или менее. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0076] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида является химически стабильным в течение 3 месяцев хранения при температуре примерно 25 °С и относительной влажности примерно 60%. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0077] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида является химически стабильным в течение 6 месяцев хранения при температуре примерно 25 °С и относительной влажности примерно 60%. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0078] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида является химически стабильным в течение 12 месяцев или более хранения при температуре примерно 25 °С и относительной влажности примерно 60%. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

II. Фармацевтические композиции и составы

[0079] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф трофинетида и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0080] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен фармацевтический состав, содержащий полиморф трофинетида в гранулированной форме, где гранула необязательно содержит одно или более фармацевтически приемлемых связующих веществ или наполнителей или их комбинацию. Связующие вещества могут быть применены в общем количестве, составляющем от примерно 1% до примерно 30% от массы гранул, например в общем количестве, составляющем от примерно 5% до примерно 15% от массы гранул, например в общем количестве, составляющем примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19% или примерно 20% от массы гранул. Наполнители могут быть применены в общем количестве, составляющем от примерно 5% до примерно 80% от массы гранул, например в общем количестве, составляющем от примерно 10% до примерно 60% от массы гранул, например в общем количестве, составляющем примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%,

примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75% или примерно 80% от массы гранул.

[0081] В другом варианте реализации указанное связующее вещество представляет собой гуммиарабик, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль (ПЭГ), повидон (поливинилпирролидон, ПВП), сахарозу или крахмал или их комбинацию.

[0082] В другом варианте реализации указанный наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[0083] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен водный фармацевтический состав, содержащий полиморф трофинетида, растворенный в воде, и необязательно одно или более дополнительных вспомогательных веществ.

[0084] В другом варианте реализации указанная вода представляет собой очищенную воду.

[0085] В другом варианте реализации примерно 1 грамм полиморфа трофинетида растворяют в каждых 5 мл воды.

[0086] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

[0087] В другом варианте реализации фармацевтический состав содержит от 1% до 99% масс. указанного полиморфа трофинетида, например примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9% или примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95%. Количество в любом конкретном составе будет зависеть от эффективной дозы трофинетида, то есть дозы, необходимой для достижения желаемого уровня терапевтической активности. В одном из вариантов реализации указанный фармацевтический состав содержит форму А, растворенную в воде.

III. Способы получения фармацевтических составов

[0088] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложены способы получения водного фармацевтического состава, содержащего трофинетид, причем указанный способ включает растворение полиморфа трофинетида в воде.

- [0089] В другом варианте реализации указанная вода представляет собой очищенную воду.
- [0090] В другом варианте реализации примерно 1 грамм полиморфа трофинетида растворяют в каждых 5 мл воды.
- [0091] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

IV. Наборы

- [0092] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен набор, содержащий полиморф трофинетида, упакованный таким образом, чтобы облегчить его применение для практической реализации способов согласно настоящему раскрытию.
- [0093] В другом варианте реализации указанный набор содержит полиморф трофинетида, упакованный в емкость, такую как запечатанная бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к указанной емкости, или/и вкладышем, включенным в указанный набор, в которых описано применение указанного полиморфа трофинетида для практической реализации способа согласно настоящему раскрытию для лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида упакован в единичную лекарственную форму.
- [0094] В другом варианте реализации указанный набор дополнительно содержит инструкции по растворению указанного полиморфа трофинетида в воде для обеспечения водного фармацевтического состава.
- [0095] В другом варианте реализации указанный набор дополнительно содержит вкладыш, например инструкции по введению указанного полиморфа трофинетида или водного фармацевтического состава субъекту, имеющему заболевание, расстройство или состояние. В другом варианте реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму. В другом варианте реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы. В другом варианте реализации указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0096] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

V. Способы лечения заболевания, расстройства или состояния

- [0097] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту водного фармацевтического состава, содержащего полиморф трофинетида, растворенный в воде. В другом варианте реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму. В другом варианте реализации указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы. В другом варианте реализации указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0098] В другом варианте реализации указанный водный фармацевтический состав представляет собой раствор для перорального введения.
- [0099] В другом варианте реализации указанная вода представляет собой очищенную воду.
- [0100] В другом варианте реализации примерно 1 грамм полиморфа трофинетида растворяют в каждых 5 мл воды.
- [0101] В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой форму А.

VI. Способы получения кристаллического трофинетида или гидрата трофинетида

- [0102] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложены способы получения полиморфа трофинетида.
- [0103] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен способ получения формы А.
- [0104] В другом варианте реализации настоящего раскрытия предложен способ получения формы А, включающий i) добавление этанола к водному раствору трофинетида при примерно 25 °С и ii) охлаждение полученного раствора до примерно 0 °С. В другом варианте реализации соотношение вода:этанол составляет примерно 3:7 масс./масс. В другом варианте реализации концентрация трофинетида в растворе составляет примерно 15% масс./масс.
- [0105] В другом варианте реализации указанный способ получения формы А дополнительно включает добавление формы А для затравливания раствора с получением суспензии.

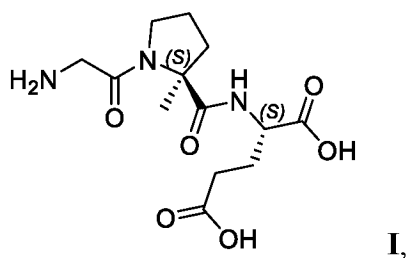
[0106] В другом варианте реализации указанный способ получения формы А дополнительно включает выделение, например путем фильтрования, полученного таким образом твердого вещества с получением влажного осадка, содержащего форму А.

[0107] В другом варианте реализации указанный способ получения формы А дополнительно включает промывание полученного влажного осадка, содержащего форму А, предварительно охлажденным этанолом при примерно 0 °С.

[0108] В другом варианте реализации указанный способ получения формы А дополнительно включает сушку полученного влажного осадка, содержащего форму А, в вакууме.

VII. Определения

[0109] В контексте настоящего описания термин «трофинетид» относится к глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоте формулы I:



где каждый стереоцентр имеет S-конфигурацию. Названием трофинетида согласно IUPAC является (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-аминоацетил)-2-метилпирролидин-2-карбонил]амино]пентандиовая кислота. Трофинетид также именуют «G-2-MePE», «H-Gly-MePro-Glu-OH» или «Gly-MePro-Glu-OH».

[0110] Трофинетид может образовывать кристаллические твердые вещества, в которых растворители, например вода или метанол, включены в кристаллическую решетку без химического изменения молекулы трофинетида. Термин «гидрат трофинетида» представлен формулой: трофинетид · xH₂O, где x представляет собой количество молей H₂O на моль трофинетида. Гидрат трофинетида не обязательно должен содержать воду в стехиометрических количествах, например x может составлять примерно 2,5. В одном из вариантов реализации x составляет от примерно 1 до примерно 5. В другом варианте реализации x составляет от примерно 2 до примерно 4. В другом варианте реализации x составляет от примерно 2,5 до примерно 3,5. В другом варианте реализации x составляет примерно 2. В другом варианте реализации x составляет примерно 2,5. В другом варианте реализации x составляет примерно 3. В другом варианте реализации x составляет примерно 3,5. В

другом варианте реализации x составляет примерно 4. В другом варианте реализации x составляет примерно 4,5.

[0111] В контексте настоящего описания термин «по существу чистый» применительно к полиморфу трофинетида означает, что указанное кристаллическое вещество содержит примерно 10% масс. или менее, например от примерно 1% до примерно 10% масс., например примерно 9%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6%, примерно 5%, примерно 4%, примерно 3%, примерно 2% или примерно 1% масс., любой другой кристаллической или аморфной формы (форм) трофинетида или гидрата трофинетида. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой по существу чистую форму А.

[0112] В контексте настоящего описания термин «чистый» применительно к полиморфу трофинетида означает, что указанное кристаллическое вещество содержит примерно 1% масс. или менее, например от примерно 0,1% до примерно 1% масс., например примерно 1%, примерно 0,9%, примерно 0,8%, примерно 0,7%, примерно 0,6%, примерно 0,5%, примерно 0,4%, примерно 0,3%, примерно 0,2% или примерно 0,1% масс. или менее, любой другой кристаллической или аморфной формы (форм) трофинетида. В одном из вариантов реализации указанный кристаллический полиморф трофинетида, например форма А, не содержит поддающегося обнаружению с помощью PXRD количества любой другой кристаллической или аморфной формы (форм) трофинетида или гидрата трофинетида. В другом варианте реализации указанный полиморф трофинетида представляет собой чистую форму А.

[0113] В контексте настоящего описания термин «аморфный» относится к твердой форме трофинетида или гидрата трофинетида, в случае которой отсутствует такая характеристика кристалла, как дальний порядок, то есть твердое вещество является некристаллическим.

[0114] В контексте настоящего описания термин «по существу идентичный» применительно к положениям и/или относительным интенсивностям пиков PXRD означает, что при сравнении дифрактограмм PXRD учитываются вариabельности положений и/или интенсивностей пиков. Аналогичным образом термин «по существу идентичный» применительно к положениям рамановских пиков или ИК-пиков означает, что при сравнении рамановских спектров или ИК-спектров учитываются вариabельности положений пиков. Например, положения пиков PXRD могут демонстрировать, например, межаппаратную вариabельность, например, до $0,2^\circ 2\Theta$, то есть $\pm 0,2$ градуса 2Θ , а положения рамановских пиков и ИК-пиков могут

демонстрировать, например, межаппаратную вариабельность, например, до 4 см^{-1} , то есть $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Относительные интенсивности пиков, например, на дифрактограмме PXRD также могут демонстрировать межаппаратную вариабельность из-за степени кристалличности, ориентации, подготовленной поверхности образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться только как качественные показатели.

[0115] В контексте настоящего описания термин «микронизация» относится к процессу или способу, с помощью которого размер совокупности частиц уменьшают, как правило, до микронного масштаба.

[0116] В контексте настоящего описания термин «микрон» или «мкм» относится к «микрометру», который составляет 1×10^{-6} метра.

[0117] В контексте настоящего описания термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству трофинетида, достаточному для лечения одного или более симптомов заболевания, состояния, травмы или расстройства, или предотвращения развития заболевания, состояния, травмы или расстройства, или вызывания регресса заболевания, состояния, травмы или расстройства.

[0118] В контексте настоящего описания термин «химически стабильный» и тому подобное применительно к полиморфу трофинетида означает, что кристаллическое твердое вещество, представляющее собой трофинетид, демонстрирует химическое разложение, составляющее менее 0,5%, например химическое разложение, составляющее менее 0,4%, менее 0,3%, менее 0,2%, менее 0,1% или менее 0,05%, после хранения при температуре примерно $25 \text{ }^\circ\text{C}$ и относительной влажности примерно 60% в течение по меньшей мере 3 месяцев. При определении степени разложения может быть измерено появление одной или более химических примесей и/или может быть измерено исчезновение трофинетида с применением способов, известных в данной области техники, например ВЭЖХ.

[0119] Термины в единственном числе относятся к одному или более чем одному.

[0120] Термин «примерно» в контексте настоящего описания включает приведенное число $\pm 10\%$. Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

[0121] В контексте настоящего описания термин «среднее распределение частиц по размерам» или « D_{50} » представляет собой диаметр, при котором 50 масс. % частиц имеют больший эквивалентный диаметр, а другие 50 масс. % имеют меньший эквивалентный диаметр, определенный с помощью лазерной дифракции, например, на оборудовании Malvern Master Sizer Microplus или его эквиваленте.

[0122] В контексте настоящего описания термин «вспомогательное вещество» относится к любому ингредиенту фармацевтического состава или ингредиенту, добавленному для получения фармацевтического состава, подходящего для введения субъекту, например раствора для перорального введения, отличному от полиморфа трофинетида. Вспомогательное вещество обычно представляет собой инертное вещество, например воду, добавленное к композиции для облегчения обработки, обращения с, растворения, введения и т.д. полиморфа трофинетида. Подходящие для применения вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, адъюванты, антиадгезивы, связующие вещества, носители, разрыхлители, наполнители, ароматизаторы, красители, разбавители, смазывающие вещества, скользящие вещества, консерванты, сорбенты, растворители, поверхностно-активные вещества и подсластители.

[0123] Специалистам в данной области техники хорошо известны традиционные фармацевтические вспомогательные вещества. В смеси с полиморфом трофинетида могут быть применены самые разнообразные фармацевтические вспомогательные вещества, включая воду и другие вещества, перечисленные в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press 4th Ed. (2003) и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005). В одном из вариантов реализации указанная композиция содержит форму А, растворенную в воде.

[0124] В контексте настоящего описания термин «субъект» относится к животному, например человеку или животному, подвергаемому ветеринарному лечению, например корове, овце, свинье, лошади, собаке или кошке. В одном из вариантов реализации указанный субъект является человеком.

[0125] В контексте настоящего описания термин «емкость» означает любую тару и укупорочное средство для нее, подходящие для хранения, транспортировки, распределения (dispensing) и/или обращения с фармацевтическим продуктом или вспомогательным веществом.

[0126] Термин «вкладыш» означает информацию, сопровождающую фармацевтический продукт, которая содержит описание того, как вводить указанный продукт, наряду с данными о безопасности и эффективности, необходимыми для того, чтобы врач, фармацевт и пациент могли принять обоснованное решение относительно применения указанного продукта. Листок-вкладыш в общем случае рассматривается как «этикетка» для фармацевтического продукта.

[0127] В контексте настоящего описания термин «и/или» следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе с другим или отдельно от другого. Таким образом, предполагается, что термин «и/или», используемый в настоящем документе в таком выражении, как «А и/или В», включает «А и В», «А или В», (только) «А» и (только) «В». Аналогичным образом предполагается, что термин «и/или», используемый в таком выражении, как «А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; (только) А; (только) В и (только) С.

VII. Конкретные варианты реализации

[0128] В настоящем раскрытии предложены следующие конкретные варианты реализации.

[0129] Вариант реализации 1. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$, где x составляет от примерно 2 до примерно 4, характеризующийся тем, что имеет:

[0130] (i) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ ; или

[0131] (ii) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$; или

[0132] (iii) Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; или

[0133] (iv) низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; или

[0134] (v) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm; или

[0135] (vi) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабополюсного» пика до: (i) второго по дальности «слабополюсного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,7 ppm; (v) шестого по дальности «слабополюсного» пика составляет 14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабополюсного» пика составляет 14,8 ppm;

(vii) восьмого по дальности «слабопольного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабопольного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабопольного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до самого дальнего «сильнопольного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией; или

[0136] (vii) температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °С, и температурой пика, составляющей 72,06 °С, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии; или

[0137] (viii) инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; или

[0138] (ix) ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; или

[0139] их комбинацию.

[0140] Вариант реализации 2. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$, где x составляет от примерно 2 до примерно 4, характеризующийся тем, что имеет:

[0141] (i) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ ; и/или

[0142] (ii) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$; и/или

[0143] (iii) Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; и/или

[0144] (iv) низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; и/или

[0145] (v) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2,

46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm; и/или

[0146] (vi) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до: (i) второго по дальности «слабопольного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабопольного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,7 ppm; (v) шестого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,8 ppm; (vii) восьмого по дальности «слабопольного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабопольного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабопольного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до самого дальнего «сильнопольного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией; и/или

[0147] (vii) температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °C, и температурой пика, составляющей 72,06 °C, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии; и/или

[0148] (viii) инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют ± 4 cm^{-1} ; и/или

[0149] (ix) ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют ± 4 cm^{-1} ; и/или

[0150] их комбинацию.

[0151] Вариант реализации 3. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ согласно вариантам реализации 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .

- [0152] Вариант реализации 4. Кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-3, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения Cu Kα.
- [0153] Вариант реализации 5. Кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-4, характеризующийся тем, что имеет Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.
- [0154] Вариант реализации 6. Кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-5, характеризующийся тем, что имеет низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.
- [0155] Вариант реализации 7. Кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-6, характеризующийся тем, что имеет спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm.
- [0156] Вариант реализации 8. Кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-7, характеризующийся тем, что имеет спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до: (i) второго по дальности «слабопольного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабопольного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,7 ppm; (v) шестого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,8 ppm; (vii) восьмого по дальности «слабопольного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабопольного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабопольного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по

дальности «слабопольного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до самого дальнего «сильнопольного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией.

[0157] Вариант реализации 9. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-8, характеризующийся тем, что имеет температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °C, и температурой пика, составляющей 72,06 °C, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0158] Вариант реализации 10. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-8, характеризующийся тем, что имеет инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 cm^{-1}$.

[0159] Вариант реализации 11. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-10, характеризующийся тем, что имеет ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 cm^{-1}$.

[0160] Вариант реализации 12. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-11, имеющий среднее распределение частиц по размерам, составляющее от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм.

[0161] Вариант реализации 13. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет от примерно 2,5 до примерно 3,5.

[0162] Вариант реализации 14. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет примерно 2.

[0163] Вариант реализации 15. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет примерно 2,5.

[0164] Вариант реализации 16. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет примерно 3.

[0165] Вариант реализации 17. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет примерно 3,5.

[0166] Вариант реализации 18. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-12, где x составляет примерно 4.

- [0167] Вариант реализации 19. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-18 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- [0168] Вариант реализации 20. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 19 в гранулированной форме.
- [0169] Вариант реализации 21. Водный фармацевтический состав, содержащий кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-18, растворенный в воде.
- [0170] Вариант реализации 22. Водный фармацевтический состав согласно варианту реализации 15, где примерно 1 грамм кристаллического трофинетида · xH₂O растворяют в каждых 5 мл воды.
- [0171] Вариант реализации 23. Способ получения водного фармацевтического состава согласно варианту реализации 21 или 22, включающий смешивание указанного кристаллического трофинетида · xH₂O и воды.
- [0172] Вариант реализации 24. Набор, содержащий кристаллический трофинетид · xH₂O согласно любому из вариантов реализации 1-18 и инструкции по растворению указанного кристаллического трофинетида · xH₂O в воде для обеспечения водного фармацевтического состава.
- [0173] Вариант реализации 25. Набор согласно варианту реализации 24, дополнительно содержащий инструкции по введению указанного водного фармацевтического состава субъекту, имеющему заболевание, расстройство или состояние.
- [0174] Вариант реализации 26. Набор согласно варианту реализации 25, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
- [0175] Вариант реализации 27. Набор согласно варианту реализации 25, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
- [0176] Вариант реализации 28. Набор согласно варианту реализации 27, где указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0177] Вариант реализации 29. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции согласно варианту реализации 19 или 20 или водного фармацевтического состава согласно варианту реализации 21 или 22.

- [0178] Вариант реализации 30. Способ согласно варианту реализации 29, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
- [0179] Вариант реализации 31. Способ согласно варианту реализации 29, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
- [0180] Вариант реализации 32. Способ согласно варианту реализации 31, в котором указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0181] Вариант реализации 33. Способ согласно варианту реализации 29, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
- [0182] Вариант реализации 34. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 19 или 20 или водный фармацевтический состав согласно варианту реализации 21 или 22 для применения для лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом.
- [0183] Вариант реализации 35. Композиция или состав согласно варианту реализации 34, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
- [0184] Вариант реализации 36. Композиция или состав согласно варианту реализации 34, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
- [0185] Вариант реализации 37. Композиция или состав согласно варианту реализации 36, где указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0186] Вариант реализации 38. Композиция или состав согласно варианту реализации 34, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
- [0187] Вариант реализации 39. Применение трофинетида согласно любому из вариантов реализации 1-18, или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 19 или 20, или водного фармацевтического состава согласно варианту реализации 21 или 22 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом.

- [0188] Вариант реализации 40. Применение согласно варианту реализации 39, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
- [0189] Вариант реализации 41. Применение согласно варианту реализации 39, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
- [0190] Вариант реализации 42. Применение согласно варианту реализации 41, в котором указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
- [0191] Вариант реализации 43. Применение согласно варианту реализации 39, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
- [0192] Вариант реализации 44. Способ получения кристаллического трофинетида $\cdot xH_2O$ согласно любому из вариантов реализации 1-18, включающий i) добавление этанола к водному раствору трофинетида при примерно 25 °C; ii) охлаждение полученного раствора до примерно 0 °C и iii) выделение полученного таким образом твердого вещества с получением кристаллического трофинетида $\cdot xH_2O$.
- [0193] Вариант реализации 45. Способ согласно варианту реализации 44, в котором соотношение вода:этанол составляет примерно 3:7 масс./масс.

ПРИМЕРЫ

Контрольно-измерительные приборы

Порошковая рентгеновская дифракция (PXRD или XRPD)

- [0194] PXRD и XRPD являются синонимами. Рентгеновская дифракционная система Rigaku Smart-Lab была сконфигурирована для геометрии Брэгга–Брентано на отражение с применением рентгеновского пучка от линейного источника. Источник рентгеновского излучения представляет собой длинно- и острофокусную трубку с Cu-анодом ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), которая работала при 40 кВ и 44 мА. Указанный источник обеспечивает профиль падающего пучка на образце, который изменяется от узкой линии под большими углами до широкого прямоугольника под малыми углами. На линейном источнике рентгеновского излучения используются щели для обеспечения требуемых параметров пучка, чтобы гарантировать, что максимальный размер пучка составляет менее 10 мм как вдоль линии, так и под прямым углом к

ней. Геометрия Брэгга–Брентано представляет собой парафокусирующую геометрию, управляемую пассивным расхождением и приемными щелями, при этом сам образец выступает в качестве фокусирующего компонента для оптики. Разрешение, присущее геометрии Брэгга–Брентано, частично определяется радиусом дифрактометра и шириной используемой приемной щели. Как правило, Rigaku Smart-Lab работает так, чтобы обеспечивать значения ширины пиков, составляющие $0,1 \text{ } ^\circ 2\Theta$ или менее. Осевое расхождение рентгеновского пучка контролируется 5,0-градусными щелями Соллера как на пути падающего, так и на пути дифрагированного пучка.

[0195] Образцы порошка готовили на низкофоновом Si держателе, применяя легкое ручное надавливание, чтобы сохранять поверхности образцов ровными и находящимися на одном уровне с эталонной поверхностью держателя образцов. Каждый образец анализировали в диапазоне от 2 до $40 \text{ } ^\circ 2\Theta$ с применением непрерывного сканирования со скоростью $6 \text{ } ^\circ 2\Theta$ в минуту с эффективным размером шага $0,02 \text{ } ^\circ 2\Theta$.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0196] Анализ ДСК проводили с применением прибора TA Instruments Q2500 Discovery Series. Температурную калибровку прибора проводили с применением индия. В процессе анализа поддерживали продувку ячейки ДСК азотом со скоростью ~ 50 мл в минуту. Образец помещали в стандартный завальцованный алюминиевый тигель и нагревали от примерно $25 \text{ } ^\circ\text{C}$ до $350 \text{ } ^\circ\text{C}$ со скоростью $10 \text{ } ^\circ\text{C}$ в минуту.

Анализ динамической сорбции паров (ДСП)

[0197] Анализ ДСП проводили с помощью анализатора динамической сорбции паров TA Instruments Q5000. Прибор калибровали с применением эталонных гирь и стандарта влажности бромида натрия. Образцы анализировали при $25 \text{ } ^\circ\text{C}$ с максимальным временем установления равновесия, составлявшим 60 минут, с шагом относительной влажности (отн. вл.) 10% от 5 до 95% отн. вл. (цикл адсорбции) и от 95 до 5% отн. вл. (цикл десорбции).

Инфракрасная (ИК) спектроскопия

[0198] Инфракрасный спектр получали на ИК-Фурье-системе Nicolet 6700 с применением устройства нарушенного полного внутреннего отражения Nicolet SMART iTR.

Ближняя инфракрасная (БИК) спектроскопия

- [0199] Ближний инфракрасный спектр получали на ИК-системе Nicolet iS50. Примерно 1% масс./масс. формы А трофинетида в высушенном КВг помещали в макрочашку для DRIFT (инфракрасной спектроскопии диффузного отражения с преобразованием Фурье) и анализировали в спектральном диапазоне от 8000 до 400 волновых чисел.

Рамановская спектроскопия с преобразованием Фурье

- [0200] Спектр рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье (ПФ) (Фурье-Раман-спектр) получали на спектрометре Nicolet модели 6700, сопряженном с рамановским дополнительным модулем Nexus. Указанный прибор оснащен лазером Nd:YAG, работающим на длине волны 1024 нм, светоделителем на основе CaF₂ и детектором из арсенида индия-галлия. Для управления сбором данных и обработкой спектров применяли программное обеспечение OMNIC 8.1. Образцы помещали в 3-дюймовую стеклянную ЯМР-ампулу для анализа.

Низкочастотная (НЧ) рамановская спектроскопия

- [0201] Низкочастотные рамановские спектры получали с помощью рамановского микроскопа Renishaw inVia, оснащенного системой Ondax THz-Raman (TR-PROBE; возбуждающий лазер с длиной волны 853,1 нм, режекторный фильтр (notch filter)). Порошок образца анализировали на открытом воздухе с применением насадки, представляющей собой наконечник зонда. Спектры получали с применением статического сканирования с центрированием при 36 см⁻¹ для сбора данных в спектральном диапазоне от -575 до 575 см⁻¹ со 100% мощностью, временем экспозиции в одну секунду и 32 накоплениями. Калибровку по длине волны подтверждали с применением эталонного стандарта, представлявшего собой серу. Сбор данных проводили с применением программного обеспечения WiRE 3.4.

Анализы методом Карла Фишера (КФ)

- [0202] Анализы методом Карла Фишера проводили с применением кулонометрического титратора по методу КФ Mettler-Toledo C20. Прибор калибровали с применением стандарта воды Hydranal, содержавшего 1% воды. Титрант представлял собой метанольный раствор Hydranal.

Спектроскопия твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^{13}C

[0203] Эксперименты по кросс-поляризации при вращении образца под магическим углом (CPMAS) на ядрах ^{13}C с применением образца в твердом состоянии проводили на спектрометре Bruker Avance II 400, оснащенный зондом Doty (DSI-1630) двойного резонанса $^1\text{H}(19\text{F})/\text{X}$. Образец (109 мг) помещали в 4-мм ротор из нитрида кремния, закрытый торцевыми крышками из Kel-F, для последующего сбора данных. В качестве внешнего стандарта применяли адамантан, настроенный на метиленовый сигнал адамантана при 38,48 ppm по шкале ТМС. Примененные параметры сбора и обработки данных представлены в таблице ниже.

Ядро	^{13}C
Температура (К)	297
Частота наблюдения (МГц)	100,6
Время выдержки (мкс)	19,8
Время сбора данных (мс)	81
Время ожидания восстановления (с)	8
Скорость вращения (кГц)	12
Количество сканирований	2048
Параметры обработки	
Эталон	внешний
Уширение линий (Гц)	1

Анализ CPMAS на ядрах ^{13}C можно проводить на ЯМР-спектрометрах с различными магнитными полями, например с напряженностью 9,4 тесла (100 МГц для ^{13}C , 400 МГц для ^1H) или выше. Такие параметры, как время сбора данных, время выдержки, время ожидания восстановления, скорость вращения и количество сканирований, могут быть модифицированы и оптимизированы в зависимости от ЯМР-спектрометра.

Определение монокристаллической структуры

[0204] Рентгеновский дифракционный анализ проводили с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) при температуре 150 К. Параметры моноклинной ячейки и расчетный объем для формулы $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$ составляют $a = 18,8946 (8) \text{ \AA}$, $b = 7,2849 (3) \text{ \AA}$, $c = 27,8601 (12) \text{ \AA}$, $\beta = 109,8540 (16)^\circ$ и $V = 3606,9 (3) \text{ \AA}^3$. Для $Z = 8$ и молекулярной массы для указанной формулы, составляющей 369,37, расчетная плотность составляет $1,360 \text{ г/см}^3$.

ПРИМЕР 1

Синтез и определение характеристик формы А

[0205] Форму А получали согласно следующим способам.

Способ 1

[0206] В емкость для механического измельчения с одним металлическим шариком вносили 19,9 мг аморфного трофинетида. В указанную емкость для измельчения добавляли 7,6 мг L-аспарагина и 10 микролитров воды. Указанную емкость запечатывали, и производили измельчение в течение примерно 20 минут на мельнице Retsch при 100% уровне мощности. Полученное твердое вещество удаляли и помещали в вакуумный эксикатор для сушки в течение ночи. Полученное вещество представляло собой смесь формы А и кристаллической L-аспарагиновой кислоты согласно XRPD.

Способ 2

[0207] В емкость для механического измельчения с одним металлическим шариком вносили 18,6 мг аморфного трофинетида. В указанную емкость для измельчения добавляли 8,0 мг L-аспарагиновой кислоты и 10 микролитров воды. Указанную емкость запечатывали, и производили измельчение в течение примерно 20 минут на мельнице Retsch. Полученному твердому веществу давали высохнуть в открытой емкости перед переносом твердых веществ. Полученное вещество представляло собой смесь формы А и кристаллической L-аспарагиновой кислоты согласно XRPD. Тот же эксперимент повторяли с применением 20 мг аморфной формы трофинетида и 1 мг L-аспарагиновой кислоты. Полученное вещество представляло собой преимущественно форму А со следовым количеством кристаллической L-аспарагиновой кислоты согласно XRPD. Указанное вещество применяли в качестве затравки (3 мг) для еще одного повторного эксперимента с применением только аморфного трофинетида (19,7 мг). Полученное твердое вещество представляло собой форму А согласно XRPD.

Способ 3

[0208] Раствор трофинетида (300 мл, 32% масс./масс. аморфной формы трофинетида в воде) вносили в абсолютный этанол (1200 мл) при температуре окружающей среды. Полученный раствор охлаждали до 2 °С при перемешивании (300 об/мин). Указанный раствор снова нагревали до 25 °С (12 °С/ч, выдерживали в течение 3

часов) и охлаждали до 2 °С (6 °С/ч). Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2 °С) и сушили в атмосфере азота при 70% относительной влажности/температуре окружающей среды в течение 16 часов для удаления остаточного этанола. Полученное твердое вещество представляло собой форму А согласно XRPD.

Способ 4

- [0209] Следующие стадии применяли для получения формы А согласно способу 4.
- [0210] Растворяют 205,7 кг аморфного трофинетида (содержание воды по методу Карла Фишера (КФ) 5,0%, 195,4 кг в сухом состоянии) в 617 кг воды в реакторе при комнатной температуре.
- [0211] Добавляют 2808 кг этанола к полученному раствору в указанном реакторе при комнатной температуре при интенсивном перемешивании.
- [0212] Охлаждают полученный раствор до 0–2 °С.
- [0213] Добавляют 1,0 кг заправки, представляющей собой трофинетид, в указанный реактор и выдерживают партию в течение не менее 6 часов при медленном перемешивании. Произойдет кристаллизация.
- [0214] Фильтруют полученную суспензию в указанном реакторе, выделяя в фильтровальной сушилке.
- [0215] Дважды промывают влажный осадок посредством 325 кг этанола, предварительно охлажденного до 0–2 °С.
- [0216] Подвергают влажный осадок вакуумной сушке до тех пор, пока основная часть остаточного растворителя не испарится, после чего поднимают температуру рубашки фильтровальной сушилки до комнатной температуры для завершения сушки. Выделяют 170,0 кг кристаллического трофинетида · xH₂O (КФ 13,5%, 147,0 кг в сухом состоянии) (выход 75%).

Способ 5

- [0217] Следующие стадии применяли для получения формы А согласно способу 5.
- [0218] Добавляют этанол (4479 кг) к водному раствору трофинетида (общая масса 1272 кг, 23,2 масс./масс. % трофинетида, 294,5 кг трофинетида, 977,5 кг воды) при комнатной температуре при интенсивном перемешивании.
- [0219] Охлаждают полученный раствор до 0–2 °С.

- [0220] Добавляют 2,5 кг заправки, представляющей собой кристаллический трофинетид · xH₂O, в указанный реактор и выдерживают партию в течение не менее 6 часов при медленном перемешивании. Произойдет кристаллизация.
- [0221] Фильтруют полученную суспензию в указанном реакторе, выделяя в фильтровальной сушилке.
- [0222] Два раза промывают влажный осадок посредством 502 кг этанола, предварительно охлажденного до 0–2 °С.
- [0223] Подвергают влажный осадок вакуумной сушке до тех пор, пока основная часть остаточного растворителя не испарится, после чего поднимают температуру рубашки фильтровальной сушилки до комнатной температуры для завершения сушки. Выделяют 292,0 кг кристаллического трофинетида · xH₂O (КФ 14,3%, 250,2 кг в сухом состоянии) (выход 85%).

Способ 6

- [0224] Следующие стадии применяли для получения формы А согласно способу 6.
- [0225] Растворяют 58,1 г кристаллического трофинетида · xH₂O (КФ 14,0%, 50,0 г в сухом состоянии) в 100 г воды в реакторе 1 при комнатной температуре.
- [0226] Добавляют 233 г (296 мл) этанола к полученному раствору в реакторе 1 при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. (Соотношение вода/этанол составляет примерно 3/7 масс./масс., а целевая концентрация раствора составляет примерно 15% масс./масс. трофинетида).
- [0227] Переносят 128 г полученного раствора из реактора 1 в реактор 2 (примерно 1/3 раствора).
- [0228] Охлаждают реактор 2 до 0–2 °С.
- [0229] Суспензия 0,5 г затравочного вещества, представляющего собой трофинетид, в 5 г смеси этанол/вода (95/5 масс./масс.)
- [0230] Добавляют указанную суспензию заправки, представляющей собой трофинетид, в реактор 2 и выдерживают партию в течение не менее 2 часов при медленном перемешивании. Произойдет нуклеация с образованием затравочного слоя.
- [0231] Переносят оставшийся раствор из реактора 1 в реактор 2 в течение не менее двух часов, поддерживая реактор 2 при 0–2 °С, при хорошем перемешивании.
- [0232] Вносят 334 г (423 мл) этанола в реактор 1 и охлаждают до 0–2 °С.

- [0233] Переносят этанол из реактора 1 в реактор 2 в течение не менее 2 часов, поддерживая реактор 2 при 0–2 °С, при хорошем перемешивании (конечное соотношение вода/этанол составляет примерно 15/85 масс./масс.).
- [0234] Выдерживают полученную суспензию в реакторе 2 в течение не менее 2 часов при 0–2 °С при хорошем перемешивании.
- [0235] Готовят раствор для промывания осадка путем смешивания 25 г воды и 475 г EtOH и охлаждения до 0–2 °С.
- [0236] Фильтруют суспензию в реакторе 2, после чего промывают влажный осадок на фильтре при 0–2 °С.
- [0237] Подвергают влажный осадок вакуумной сушке при 0–2 °С до тех пор, пока основная часть остаточного растворителя не испарится, после чего поднимают температуру партии до комнатной температуры для завершения сушки. Выделяют 53,2 г кристаллического трофинетида · xH₂O (КФ 13,5%, 46,0 г в сухом состоянии) (выход 92%).
- [0238] Структуру формы А определяли с помощью монокристаллической рентгеновской дифракции. Указанная структура продемонстрировала три молекулы воды на молекулу трофинетида. Асимметричная единица формы А представлена на фиг. 8. Атомы водорода не указаны для ясности. Структура формы А демонстрирует, что каждая из трех молекул воды связана водородной связью с атомами кислорода или азота трофинетида. Каждая из трех молекул воды также связана водородной связью с соседней молекулой воды.
- [0239] Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы А представлена на фиг. 1. Список пиков XRPD ($\pm 0,2$ градуса 2Θ) приведен в таблице 1.

Таблица 1

градусы 2Θ	межплоскостное расстояние (ангстрем)	Относительная интенсивность
6,8	13,1	9
9,9	8,9	5
11,5	7,7	46
12,6	7,0	31
13,5	6,6	39
13,8	6,43	100
13,9	6,36	29
15,4	5,8	12
15,8	5,6	32

16,3	5,4	4
16,8	5,3	76
18,2	4,9	6
18,7	4,8	32
19,0	4,7	15
19,2	4,6	24
19,8	4,5	13
20,4	4,34	12
20,8	4,27	7
21,2	4,2	31
21,5	4,1	7
22,3	4,0	54
22,8	3,9	11
23,3	3,81	15
23,6	3,76	31
25,4	3,5	47
26,4	3,4	23
28,1	3,2	44
30,2	3,0	48
32,9	2,72	27
33,7	2,66	19
35,4	2,5	10
39,1	2,3	16

[0240] Рамановский спектр формы А представлен на фиг. 2. Список рамановских пиков ($\pm 4 \text{ см}^{-1}$) приведен в таблице 2.

Таблица 2

Рамановский сдвиг (см^{-1})	Относительная интенсивность
2989	Сильная
2960	Сильная
2934	Сильная
2883	Сильная
1685	Средняя
1637	Средняя
1459	Сильная
1417	Средняя
1346	Средняя
1272	Средняя
1199	Средняя
1058	Средняя
1023	Средняя
967	Средняя
930	Сильная
782	Средняя
552	Средняя

496	Средняя
425	Средняя
342	Средняя

[0241] Низкочастотный (НЧ) рамановский спектр формы А представлен на фиг. 3. Список НЧ-рамановских пиков ($\pm 4 \text{ см}^{-1}$) приведен в таблице 3.

Таблица 3

Рамановский сдвиг (см^{-1})	Относительная интенсивность
13	Сильная
24	Сильная
34	Средняя
67	Сильная
77	Сильная
208	Слабая
283	Слабая
348	Слабая
422	Средняя
495	Слабая
552	Слабая

[0242] Спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса (тТЯМР) на ядрах ^{13}C формы А представлен на фиг. 4. Список пиков тТЯМР приведен в таблице 4. Выбранные пики ($\text{с } \Delta \text{ ppm}$) приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 4

Химический сдвиг ^{13}C ЯМР (ppm)
179,7
177,9
177,5
177,2
177,0
165,3
164,9
164,8
67,8
67,4
58,6
58,2
46,8
40,3
33,3
25,3
23,5
21,1

Таблица 5

Химический сдвиг ^{13}C ЯМР (ppm)	Δ (ppm) от наиболее «слабополярного» пика при 179,7 ppm
179,7	0,0
177,9	1,8
165,3	14,4
164,9	14,8
164,8	14,9

Таблица 6

Химический сдвиг ^{13}C ЯМР (ppm)	Δ (ppm) от наиболее «слабополярного» пика при 179,7 ppm
179,7	0
177,9	1,8
40,3	139,4
33,3	146,4
25,3	154,4
23,5	156,2
21,1	158,6

[0243] Форма А плавится с температурой начала, составляющей 71,71 °С, и температурой пика, составляющей 72,06 °С, на основании данных анализа методом ДСК. См. фиг. 5.

[0244] Инфракрасный (ИК) спектр формы А представлен на фиг. 6. Список ИК-пигов ($\pm 4 \text{ см}^{-1}$) приведен в таблице 7.

Таблица 7

Положение пика (см^{-1})	Относительная интенсивность
3560	Слабая
3400	Средняя, уширенный пик
3343	Средняя
3296	Средняя
2881-3012	Средняя
1678	Средняя
1636	Сильная
1589	Средняя
1525	Сильная
1458	Средняя
1435	Средняя
1413	Средняя

1376	Слабая
1352	Средняя
1292	Слабая
1255	Слабая
1214	Сильная
1196	Сильная
1142	Слабая
1120	Слабая
1015	Слабая
964	Слабая
924	Слабая
898	Слабая
827	Слабая
843	Слабая
777	Слабая
649	Сильная
599	Средняя
576	Средняя
551	Средняя
502	Средняя
426	Сильная

[0245] Ближний инфракрасный (БИК) спектр формы А представлен на фиг. 7. Список БИК-пигов ($\pm 4 \text{ см}^{-1}$) приведен в таблице 8.

Таблица 8

Положение пика (см^{-1})	Относительная интенсивность
5908	Средняя
5796	Средняя
5145	Сильная
4875	Средняя
4630	Сильная
4423	Сильная
4298	Слабая

[0246] Форма А является негигроскопичной. Анализ динамической сорбции-десорбции паров (ДСП) формы А продемонстрировал небольшое поглощение влаги при воздействии на вещество относительной влажности от 5% до 95% и небольшую потерю влаги при воздействии на вещество относительной влажности от 95% до 5% (фиг. 9). Полученное вещество после ДСП оставалось в виде формы А трофинетида согласно XRPD (фиг. 10).

[0247] Форма А демонстрирует потерю массы, составляющую 12-14%, при температуре от примерно 50 до 120 °С. Вероятно, это связано с потерей воды и соответствует содержанию воды, составляющему 12-14%, измеренному с помощью анализа методом Карла Фишера. Пример термограммы ТГА (термогравиметрического анализа) представлен на фиг. 12. Данные ДСК для формы А стабильно демонстрируют резкую эндотерму при температуре примерно 70-72 °С (температуре пика), которая соответствует плавлению.

[0248] Форма А представляет собой тригидрат исходя из монокристаллической рентгеновской структуры, которая продемонстрировала три молекулы воды на молекулу трофинетида (фиг. 8). Но форма А была получена с содержанием воды, варьирующимся от примерно 12% до примерно 14%. Это говорит о том, что хотя некоторая часть воды является неотъемлемой частью кристаллической решетки, по меньшей мере одна из молекул воды может быть слабо связанной и может быть удалена без изменения кристаллической решетки. По указанной причине форма А обозначена как трофинетид · xH₂O, где x составляет от примерно 2 до примерно 4.

ПРИМЕР 2

Стабильность формы А

[0249] Форма А является стабильной в широком диапазоне условий влажности. Форма А, подвергнутая воздействию относительной влажности, составлявшей 33%, 59%, 75% и 97%, в течение двух суток, продемонстрировала содержание от 2 до 4 мольных эквивалентов воды. В экстремально сухих условиях (открытая емкость, подвергнутая воздействию относительной влажности, составлявшей 0%, в течение двух суток) форма А теряла воду и становилась неупорядоченной. Сигналы формы А все еще видны на дифрактограмме XRPD, но кристаллические сигналы являются уширенными, и дифрактограмма XRPD продемонстрировала некоторое аморфное гало на базовой линии, что указывает на образование неупорядоченного и аморфного вещества (фиг. 11).

[0250] Долгосрочную (6 месяцев) химическую стабильность формы А и аморфного трофинетида испытывали в одних и тех же условиях: 25 ± 2 °С / 60 ± 5% относительной влажности (отн. вл.). В указанных условиях форма А неожиданно оказалась более стабильной, чем аморфный трофинетид (таблица 9).

Таблица 9

Лекарственное вещество	Общее содержание примесей (25 ± 2 °C / 60 ± 5 % отн. вл.)			
	Исходное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
аморфный трофинетид (партия 1)	0,3%	0,3%	0,8%	1,0%
аморфный трофинетид (партия 2)	0,2%	н/и	0,6%	0,9%
аморфный трофинетид (партия 3)	0,2%	0,2%	0,6%	0,8%
Форма А	< PLOQ	0,0%	0,03%	< PLOQ

PLOQ = объединенный предел количественного определения; н/и = не испытано; отн. вл.

= относительная влажность

[0251] Аналитический метод, примененный при анализе примесей, приведен в таблице 10.

Таблица 10

Параметр	Настройки		
Колонка ВЭЖХ	Waters Acquity CSH C18, 1,7 мкм, 150 x 2,1 мм		
Подвижная фаза А:	0,1% ТФУ / вода (об./об.)		
Подвижная фаза В:	0,1% ТФУ в смеси 30% ацетонитрила/70% воды (об./об./об.)		
Холостой раствор/разбавитель	Вода		
Градиент	Время (мин)	% А	% В
	0	94	6
	22	72	28
	40	0	100
	40,1	94	6
	50	94	6
Скорость потока	0,35 мл/мин		
Температура автосамплера	4°C		
Температура термостата колонки	40°C		
Объем впрыска	4 мкл		
Детектирование	220 нм		

Параметр	Настройки
Концентрации стандартного и испытываемого растворов для анализа	Стандарт для разделения и идентификации – Образец и стандарты для анализа – 0,5 мг/мл трофинетида в разбавителе 0,5 мг/мл трофинетида в разбавителе
Концентрации стандартного и испытываемого растворов примесей	Стандарт для разделения и идентификации – Стандартный раствор – Образец примесей – 0,5 мг/мл трофинетида в разбавителе 0,5 мг/мл трофинетида в разбавителе 1 мг/мл трофинетида в разбавителе

[0252] Следует понимать, что вышеописанные варианты реализации и иллюстративные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия в любом отношении, и что формула изобретения, представленная в настоящем документе, предназначена для охвата всех вариантов реализации и иллюстративных примеров, независимо от того, представлены они в настоящем документе явным образом или нет.

[0253] Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллический трофинетид · xH₂O, где x составляет от примерно 2 до примерно 4, характеризующийся тем, что имеет:

(i) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиком в диапазоне 6,6-6,8, пиком в диапазоне 11,3-11,6, пиком в диапазоне 12,5-12,7 и пиком в диапазоне 13,6-13,8 градуса 2Θ с применением излучения Cu Kα, где значения 2Θ составляют ± 0,2 градуса 2Θ; или

(ii) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения Cu Kα; или

(iii) Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; или

(iv) низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; или

(v) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm; или

(vi) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до: (i) второго по дальности «слабопольного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабопольного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,7 ppm; (v) шестого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,8 ppm; (vii) восьмого по дальности «слабопольного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабопольного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабопольного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по

дальности «слабопольного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до самого дальнего «сильнопольного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией; или

(vii) температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °С, и температурой пика, составляющей 72,06 °С, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии; или

(viii) инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; или

(ix) ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; или

их комбинацию.

2. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$, где x составляет от примерно 2 до примерно 4, характеризующийся тем, что имеет:

(i) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ ; и/или

(ii) дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$; и/или

(iii) Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; и/или

(iv) низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹; и/или

(v) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8, 40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm; и/или

(vi) спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до: (i) второго по дальности «слабопольного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабопольного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабопольного» пика составляет 2,7 ppm; (v) шестого по дальности «слабопольного» пика составляет

14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабопольного» пика составляет 14,8 ppm; (vii) восьмого по дальности «слабопольного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабопольного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабопольного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабопольного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабопольного» пика до самого дальнего «сильнопольного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией; и/или

(vii) температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °С, и температурой пика, составляющей 72,06 °С, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии; и/или

(viii) инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; и/или

(ix) ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$; и/или

их комбинацию.

3. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,8, 11,5, 12,6, 13,8 и 16,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
4. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 3, дополнительно характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 22,3, 23,6, 25,3 и/или 28,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
5. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,7 или

6,8, 11,4 или 11,5, 12,6 и 13,7 или 13,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .

6. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,7 или 6,8, 11,4 или 11,5, 12,6 и 13,7 или 13,8 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.
7. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 5 или 6, дополнительно характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 22,3, 23,6, 25,3 и/или 28,1 градуса $2\Theta \pm 0,2$ градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.
8. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 7, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с пиками при 6,7, 11,4, 12,6, 13,7, 22,3, 23,6, 25,3 и 28,1 градуса 2Θ с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, где значения 2Θ составляют $\pm 0,2$ градуса 2Θ .
9. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции с межплоскостными расстояниями, составляющими 13,1, 7,7, 7,0, 6,4 и 5,3 Å, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$.
10. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет Фурье-Раман-спектр с пиками при 2989, 2934, 2883, 1685, 1637, 1459 и 930 см^{-1} , где значения, измеряемые в см^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ см}^{-1}$.
11. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет низкочастотный (НЧ) рамановский спектр с пиками при 13, 24, 67 и 77 см^{-1} , где значения, измеряемые в см^{-1} , составляют $\pm 4 \text{ см}^{-1}$.
12. Кристаллический трофинетид $\cdot x\text{H}_2\text{O}$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с пиками при 179,7, 177,9, 177,5, 177,2, 177,0, 165,3, 164,9, 164,8, 67,8, 67,4, 58,6, 58,2, 46,8,

40,3, 33,3, 25,3, 23,5 и 21,1 ppm, где значения, измеряемые в ppm, составляют ± 3 ppm.

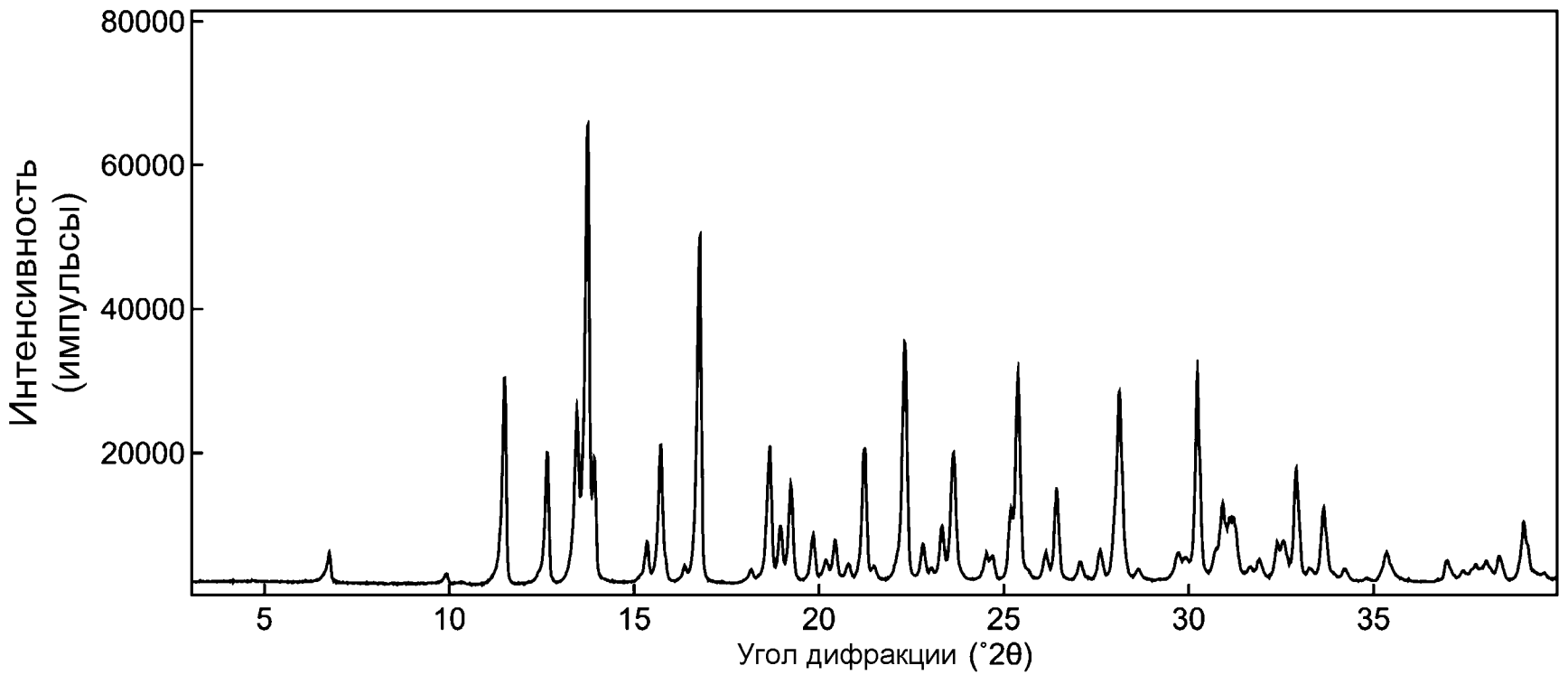
13. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет спектр твердотельного ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{13}C с 18 пиками, где Δ от самого дальнего «слабополюсного» пика до: (i) второго по дальности «слабополюсного» пика составляет 1,8 ppm; (ii) третьего по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,2 ppm; (iii) четвертого по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,5 ppm; (iv) пятого по дальности «слабополюсного» пика составляет 2,7 ppm (v) шестого по дальности «слабополюсного» пика составляет 14,4 ppm; (vi) седьмого по дальности «слабополюсного» пика составляет 14,8 ppm; (vii) восьмого по дальности «слабополюсного» пика составляют 14,9 ppm; (viii) девятого по дальности «слабополюсного» пика составляет 111,9 ppm; (ix) десятого по дальности «слабополюсного» пика составляет 112,3 ppm; (x) одиннадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 121,1 ppm; (xi) двенадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 121,5 ppm; (xii) тринадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 133,1 ppm; (xiii) четырнадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 139,4 ppm; (xiv) пятнадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 146,3 ppm; (xv) шестнадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 154,6 ppm; (xvi) семнадцатого по дальности «слабополюсного» пика составляет 156,2 ppm; и/или (xvii) Δ от самого дальнего «слабополюсного» пика до самого дальнего «сильнополюсного» пика составляет 158,6 ppm, или любой их комбинацией.
14. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет температуру плавления с температурой начала, составляющей 71,71 °C, и температурой пика, составляющей 72,06 °C, на основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии.
15. Кристаллический трофинетид $\cdot xH_2O$ по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет инфракрасный (ИК) спектр с пиками при 1678, 1636, 1589, 1525, 1214 и 1196 cm^{-1} , где значения, измеряемые в cm^{-1} , составляют $\pm 4 cm^{-1}$.

16. Кристаллический трофинетид · xH₂O по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что имеет ближний инфракрасный (БИК) спектр с пиками при 5145, 4630 и 4423 см⁻¹, где значения, измеряемые в см⁻¹, составляют ± 4 см⁻¹.
17. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-16, имеющий среднее распределение частиц по размерам, составляющее от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм.
18. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет от примерно 2,5 до примерно 3,5.
19. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет примерно 2.
20. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет примерно 2,5.
21. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет примерно 3.
22. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет примерно 3,5.
23. Кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-17, где x составляет примерно 4.
24. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-23 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
25. Фармацевтическая композиция по п. 24 в гранулированной форме.
26. Водный фармацевтический состав, содержащий кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-23, растворенный в воде.

27. Водный фармацевтический состав по п. 26, где примерно 1 грамм кристаллического трофинетида · xH₂O растворяют в каждых 5 мл воды.
28. Способ получения водного фармацевтического состава по п. 26 или 27, включающий смешивание указанного кристаллического трофинетида · xH₂O и воды.
29. Набор, содержащий кристаллический трофинетид · xH₂O по любому из пп. 1-23 и инструкции по растворению кристаллического трофинетида · xH₂O в воде для обеспечения водного фармацевтического состава.
30. Набор по п. 29, дополнительно содержащий инструкции по введению указанного водного фармацевтического состава субъекту, имеющему заболевание, расстройство или состояние.
31. Набор по п. 30, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
32. Набор по п. 30, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
33. Набор по п. 32, где указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
34. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 24 или 25 или водного фармацевтического состава по п. 26 или 27.
35. Способ по п. 34, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
36. Способ по п. 34, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.

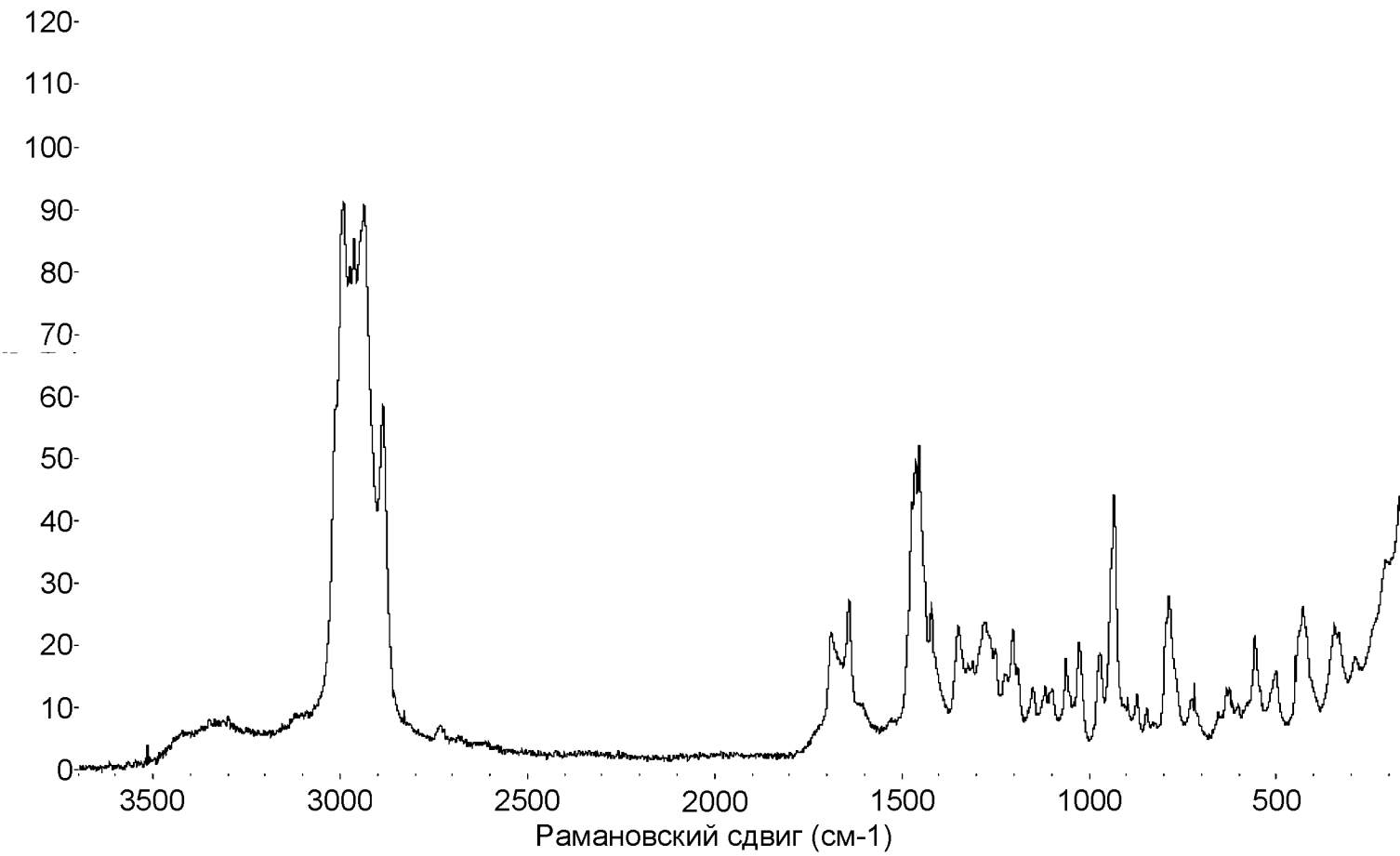
37. Способ по п. 36, в котором указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
38. Способ по п. 34, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
39. Фармацевтическая композиция по п. 24 или 25 или водный фармацевтический состав по п. 26 или 27 для применения для лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом.
40. Композиция или состав по п. 39, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.
41. Композиция или состав по п. 39, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
42. Композиция или состав по п. 41, где указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
43. Композиция или состав по п. 42, где указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
44. Применение фармацевтической композиции по п. 24 или 25 или водного фармацевтического состава по п. 26 или 27 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, нуждающегося в этом.
45. Применение по п. 44, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой черепно-мозговую травму.

46. Применение по п. 44, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой расстройство развития нервной системы.
47. Применение по п. 46, в котором указанное расстройство развития нервной системы представляет собой синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.
48. Применение по п. 44, в котором указанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой синдром Ретта.
49. Способ получения кристаллического трофинетида $\cdot xH_2O$ по любому из пп. 1-23, включающий i) добавление этанола к водному раствору трофинетида при примерно $25^\circ C$; ii) охлаждение полученного раствора до примерно $0^\circ C$ и iii) выделение полученного таким образом твердого вещества с получением кристаллического трофинетида $\cdot xH_2O$.
50. Способ по п. 49, в котором соотношение вода:этанол составляет примерно 3:7 масс./масс.

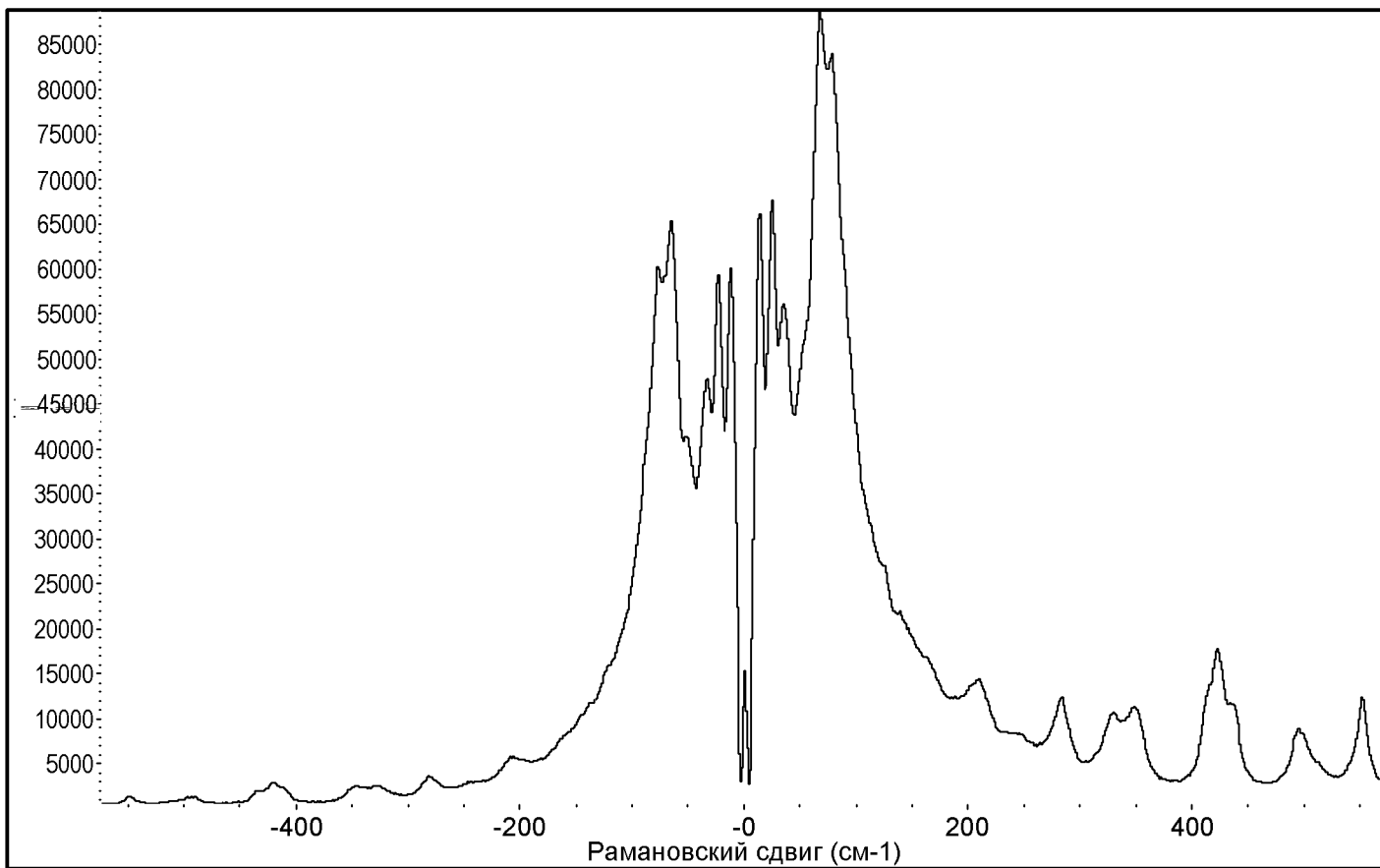


Фиг. 1

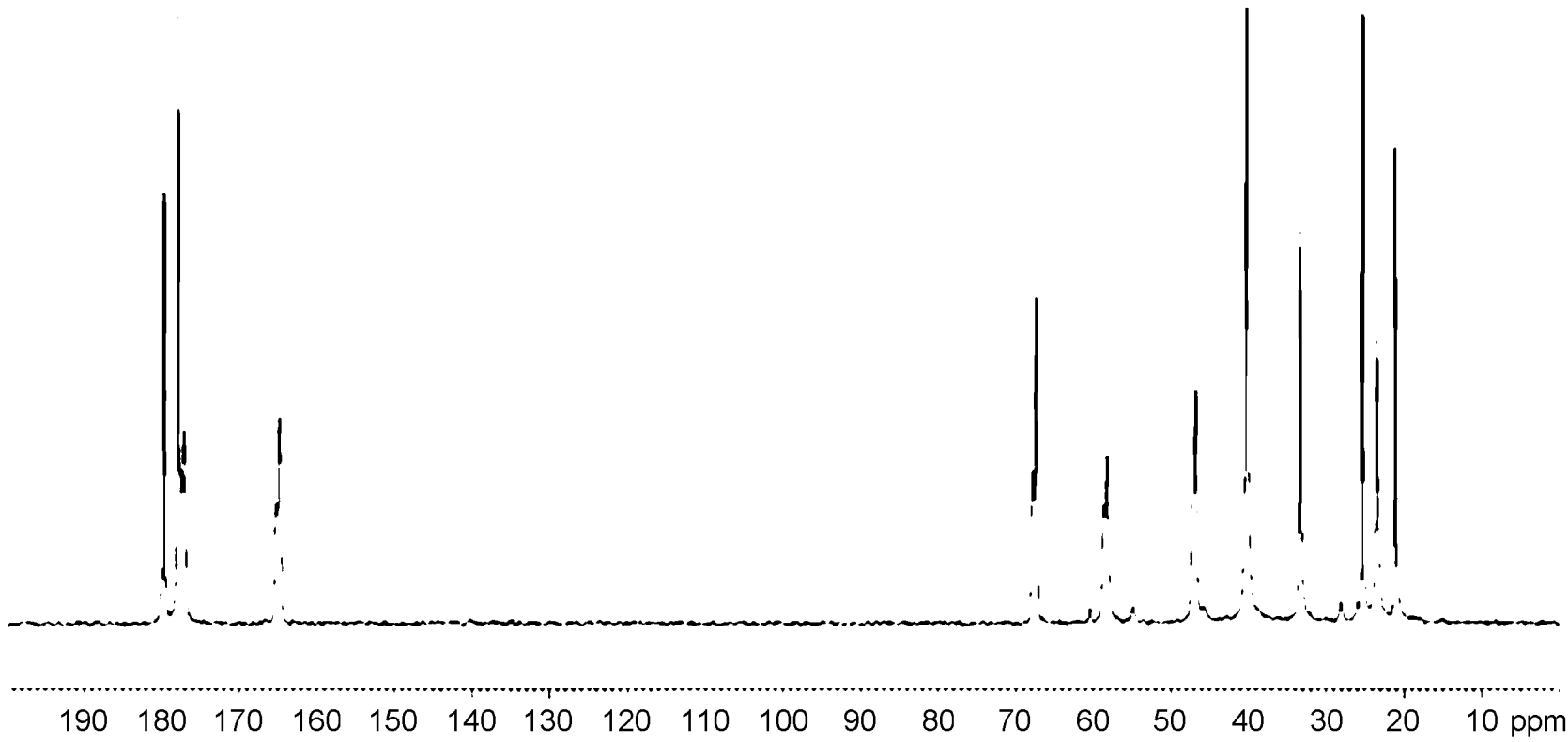
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ
к ответу на запрос от 04.03.2024



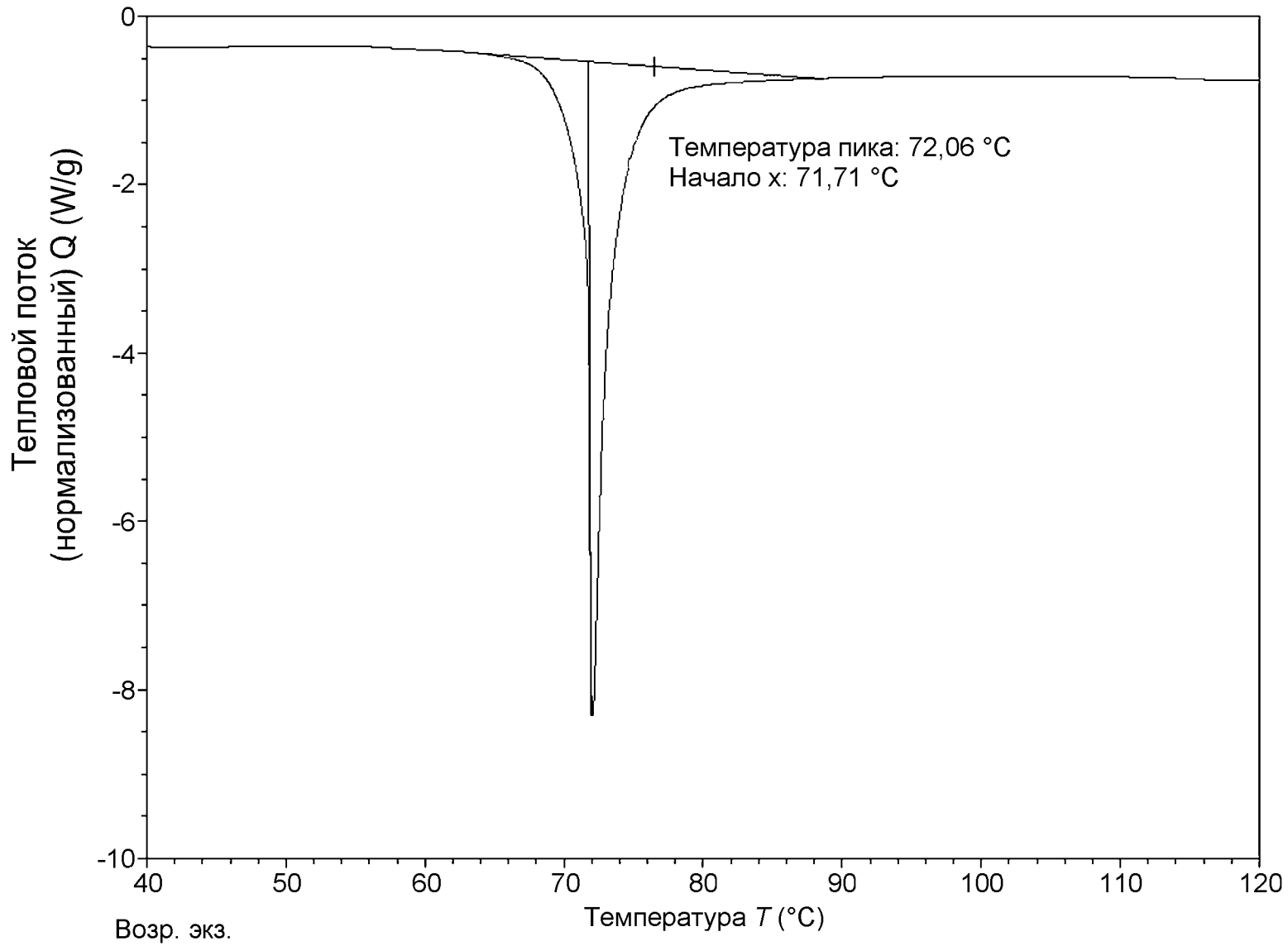
Фиг. 2



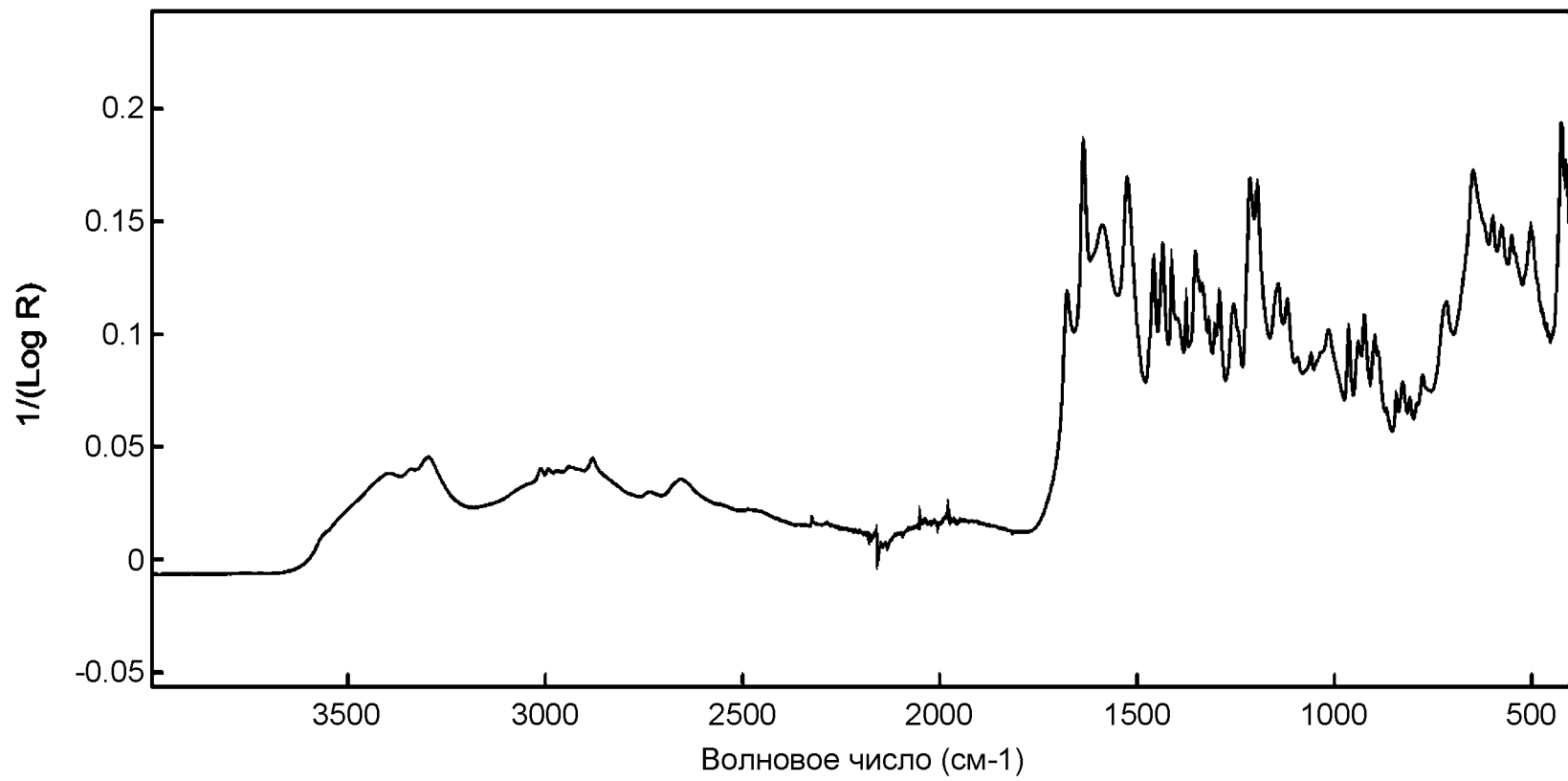
Фиг. 3



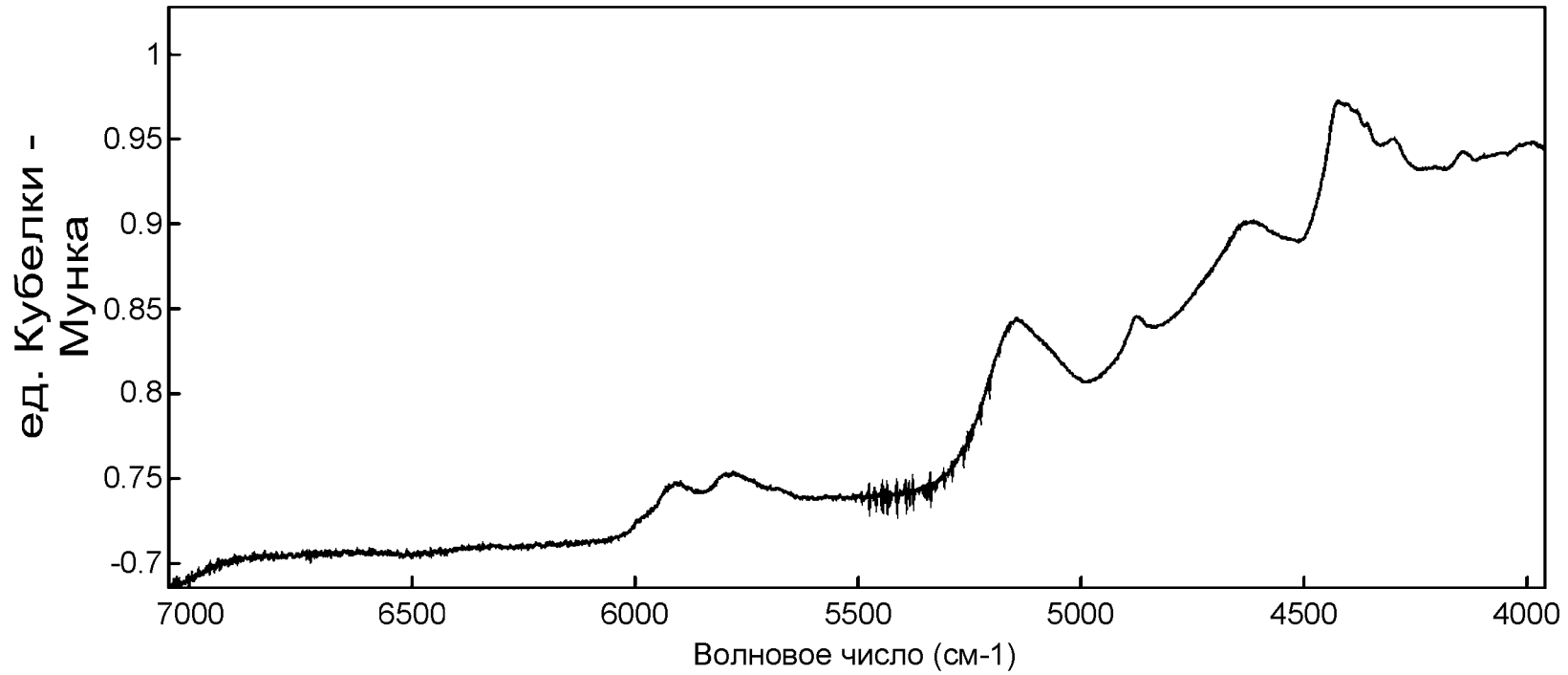
Фиг. 4



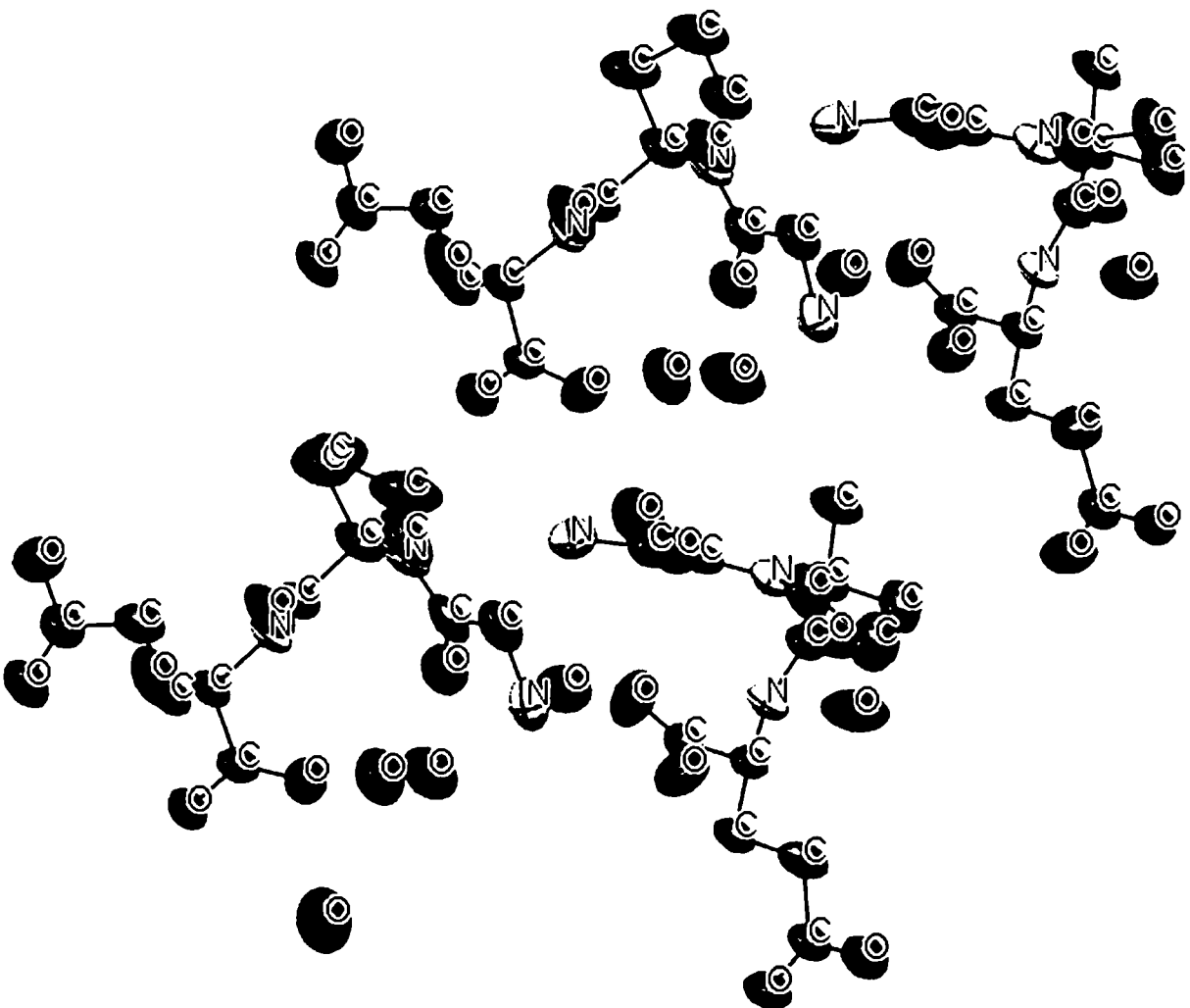
Фиг. 5



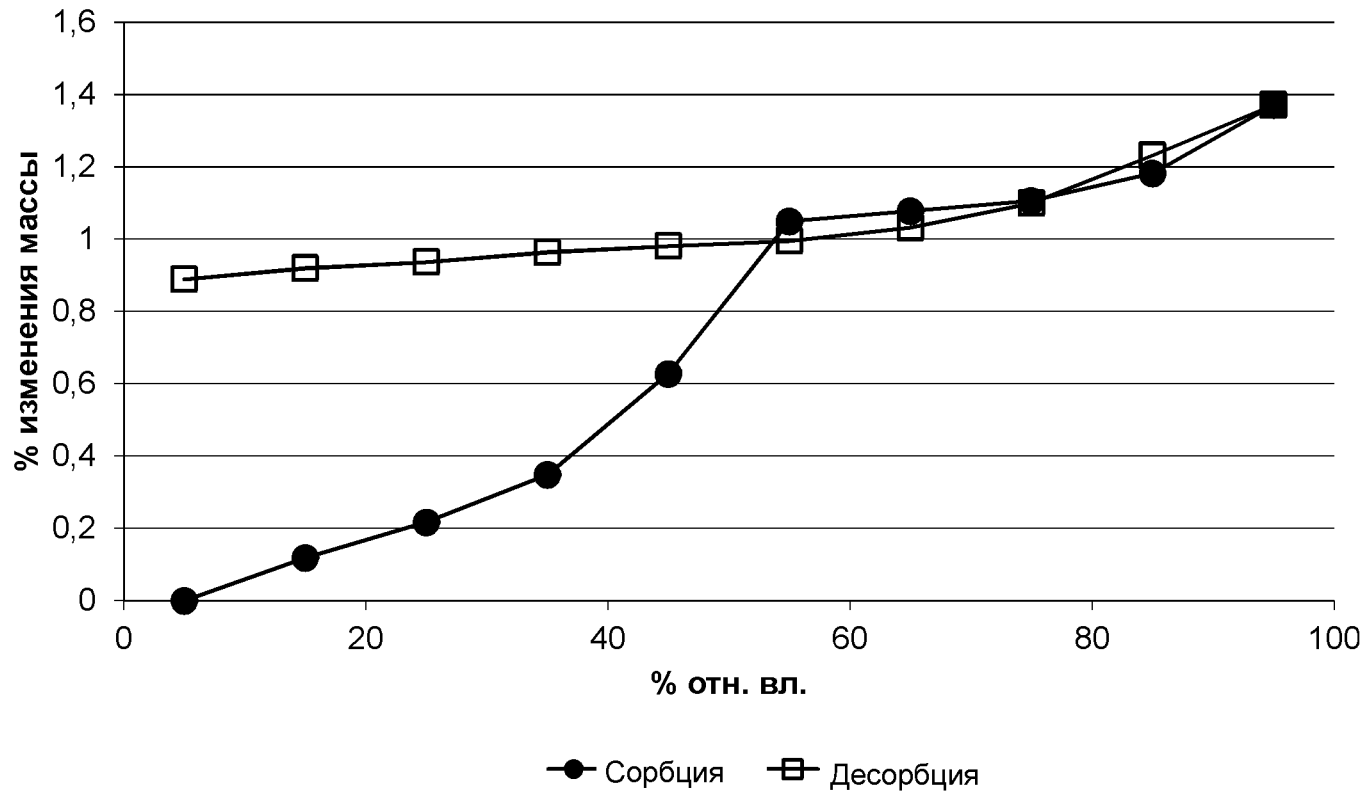
Фиг. 6



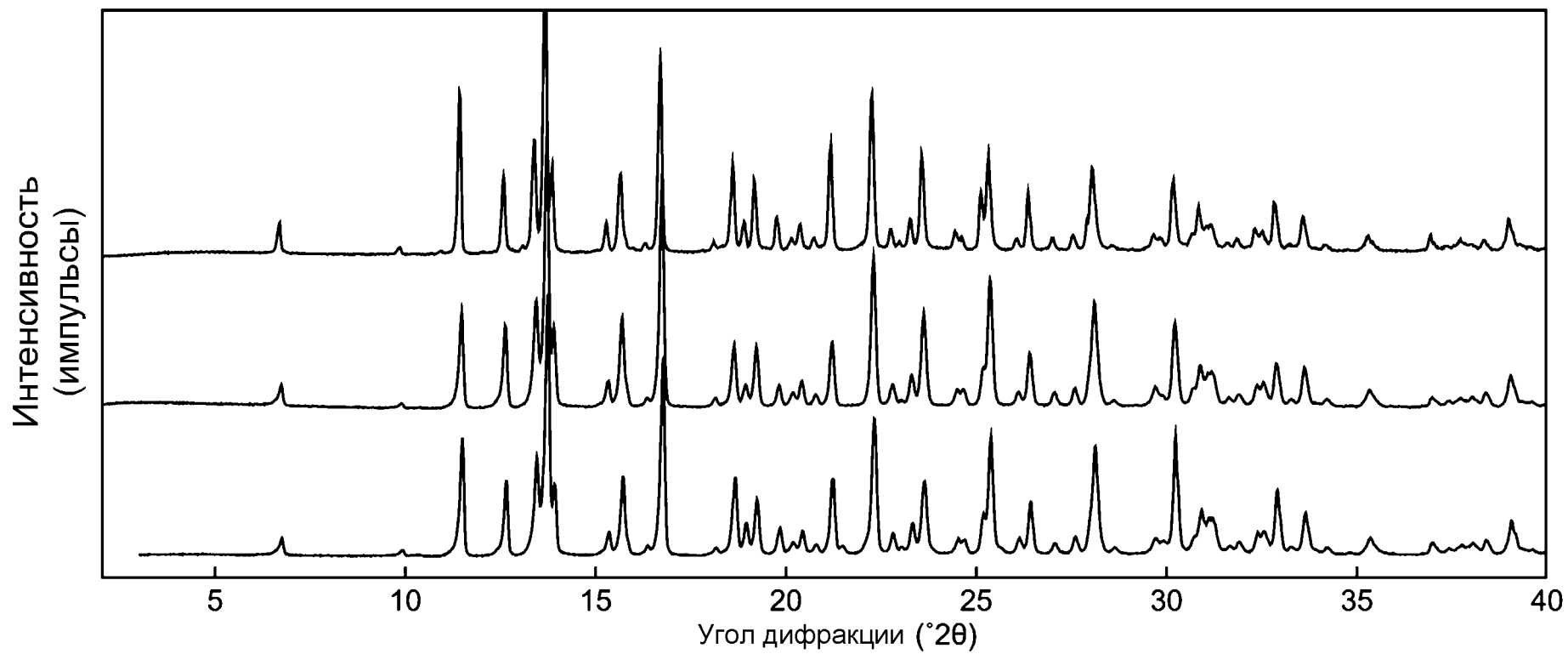
Фиг. 7



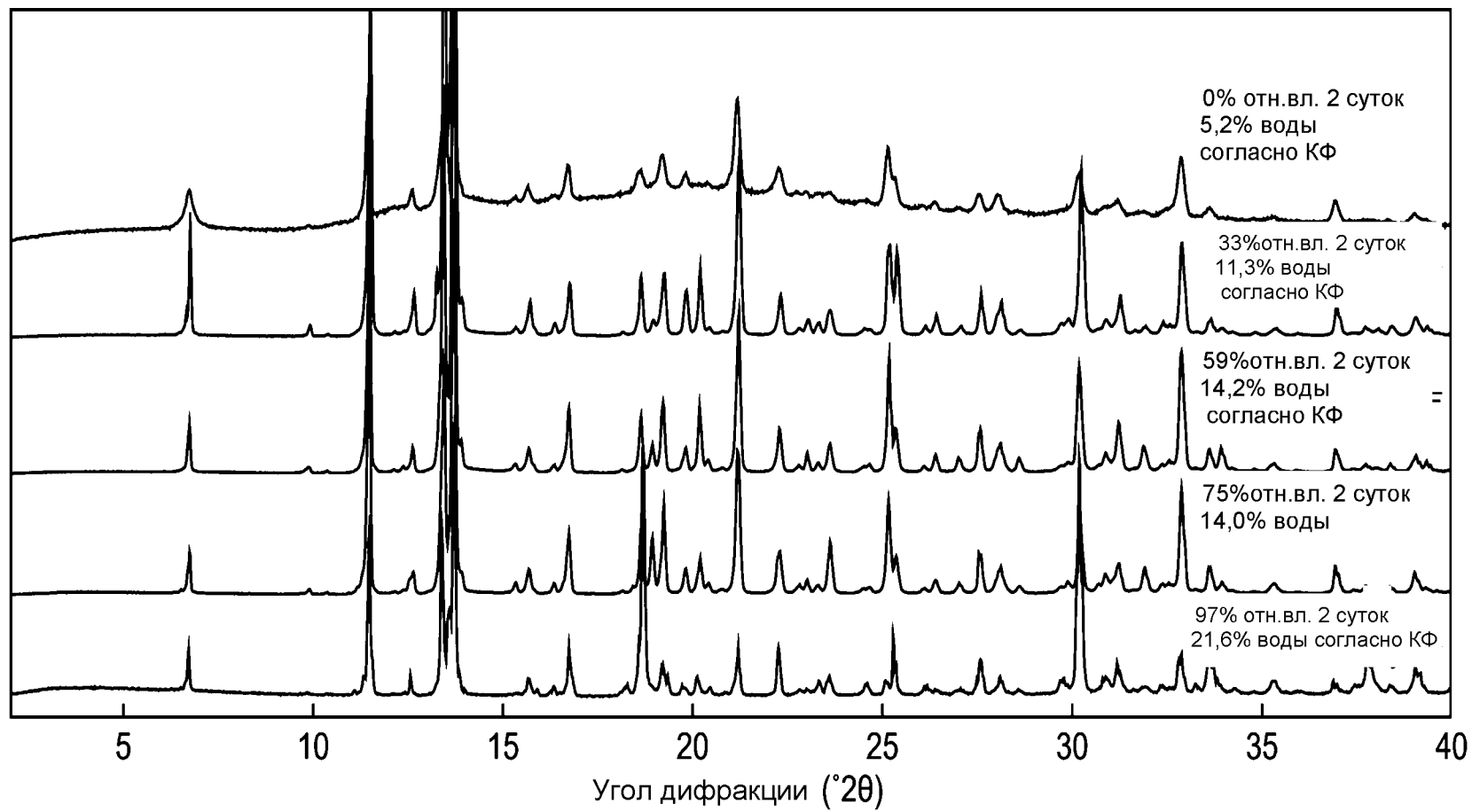
Фиг. 8



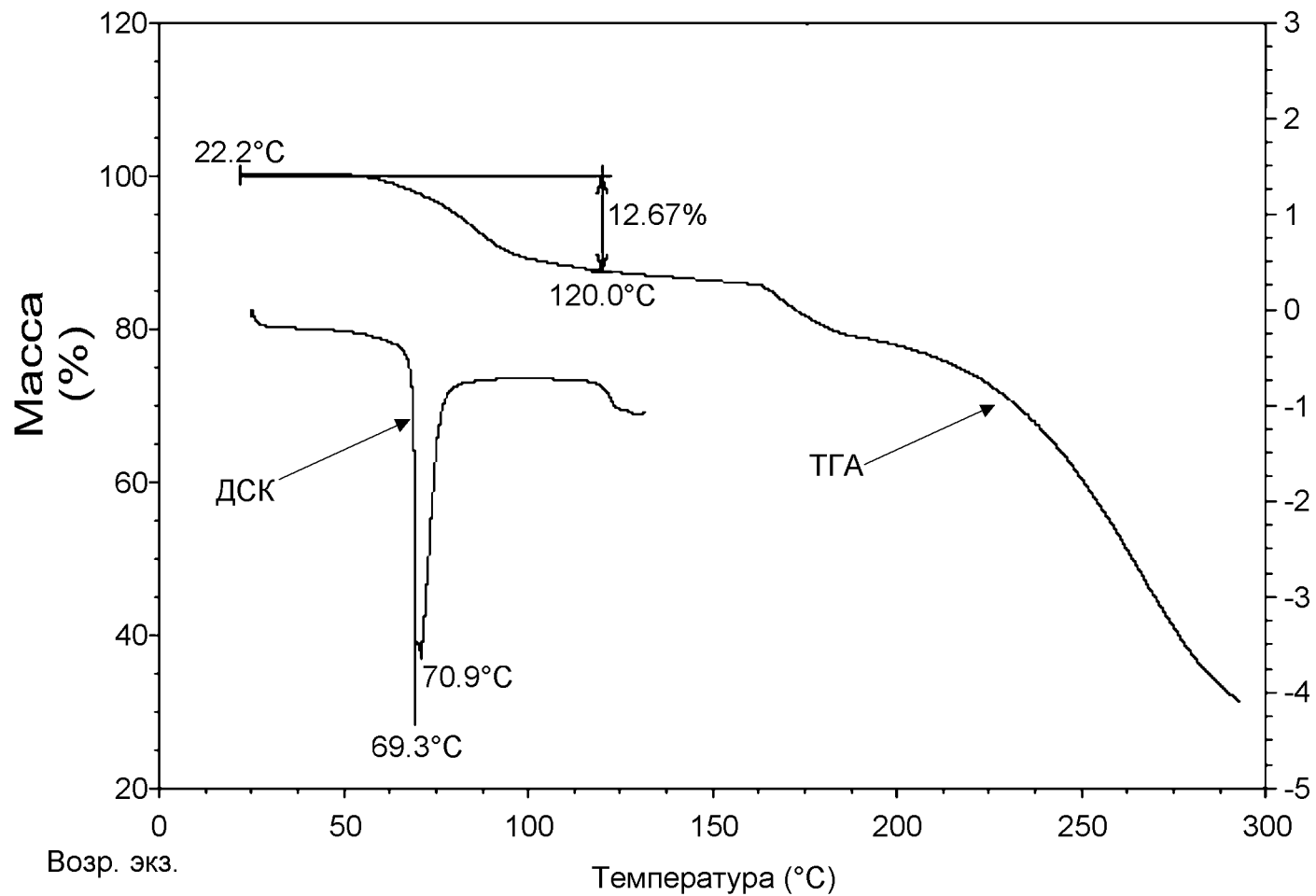
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12