

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393510 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.25

(22) Дата подачи заявки
2022.06.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/397* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ABDNAZ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/208,631

(32) 2021.06.09

(33) US

(86) PCT/US2022/032780

(87) WO 2022/261284 2022.12.15

(71) Заявитель:
ЭПИСЕНТАРИКС, ИНК. (US)

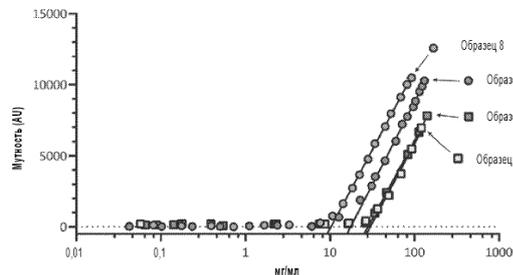
(72) Изобретатель:

Оронски Брайан Т., Рид Тони Р.,
Ларсон Кристофер, Кантер Джеймс
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей твердые кристаллические частицы, не чувствительные к удару или детонации, содержащие 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанон (ABDNAZ), способам получения кристаллической формы и ее применению.



202393510
A1

202393510
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580059EA/019

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ABDNAZ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США №63/208 631, поданной 9 июня 2021 г., описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей твердые кристаллические частицы, не чувствительные к удару или детонации, содержащие 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанон (ABDNAZ), способам получения кристаллической формы и ее применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Настоящее изобретение относится к новой десенсибилизированной композиции ABDNAZ для применения при предотвращении или лечении заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с окислительным стрессом, воспалением и гипоксией. Будучи энергетическим соединением, получающим свою высокую энергетическую ценность за счет окисления и деформации кольца, ABDNAZ обладает крайне неблагоприятным свойством чувствительности к ударам и детонации, что может привести к непреднамеренным травмам, смерти или повреждению оборудования или объектов при производстве, транспортировке, составлении и хранении.

[4] Таким образом, целью настоящего изобретения является создание десенсибилизированной композиции ABDNAZ, которая становится инертной к механическому удару и детонации и, следовательно, более безопасной для приготовления, обращения, составления и транспортировки. Другой целью настоящего изобретения является создание десенсибилизированной композиции ABDNAZ, имеющей улучшенную терапевтическую активность по сравнению с композициями предшествующего уровня техники. Еще одной целью настоящего изобретения является создание десенсибилизированной композиции ABDNAZ, имеющей улучшенную растворимость по сравнению с композициями предшествующего уровня техники. Еще одной целью настоящего изобретения является преодоление многих проблем, связанных с транспортировкой и обращением с материалами, чувствительными к ударам и детонации.

[5] Способы синтеза ABDNAZ были описаны, например, в патенте США № 7 507 842 и патенте США № 8471 041; однако чувствительность к удару и детонации синтезированного таким образом ABDNAZ сильно варьируется, и ее невозможно спрогнозировать или контролировать. Следовательно, в настоящем изобретении предлагается улучшенный класс «десенсибилизированных» ABDNAZ, при этом указанные улучшения включают инертность к удару, толчку или детонации, повышенную растворимость в воде и DMSO, и улучшенную противораковую активность.

[6] Рак представляет собой серьезную проблему для здоровья, несмотря на многочисленные достижения в области выявления и лечения этого заболевания. Современные стратегии лечения рака основаны на ранней диагностике и агрессивном лечении. Варианты лечения часто включают хирургическое вмешательство, радиотерапию, химиотерапию, гормональную терапию или их комбинацию. Несмотря на то, что такая терапия приносит пользу многим пациентам, все еще существует потребность в более эффективных терапевтических средствах для лечения различных типов рака.

[7] Рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легких являются основными причинами смерти от рака. Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой рака среди мужчин, заболеваемость которой составляет 30% среди мужчин старше 50 лет. Более того, клинические данные свидетельствуют о том, что рак предстательной железы человека склонен к метастазированию в кости, а заболевание неизбежно переходит из андрогензависимого в андрогенрефрактерный статус, что приводит к увеличению смертности пациентов. Рак молочной железы остается одной из основных причин смерти женщин. Совокупный риск этого заболевания относительно высок: по некоторым данным, в США к 85 годам рак молочной железы в той или иной форме развивается примерно у каждой восьмой женщины. Так же, рак легких является основной причиной смертности от раковых заболеваний, а на долю немелкоклеточного рака легких (NSCLC) приходится около 80% случаев.

[8] Кроме того, воспаление, окислительный и нитративный стресс, а также гипоксия являются отличительными признаками целого ряда заболеваний, включая рак, ишемически-реперфузионное повреждение, аутоиммунные заболевания и травму, при которых эффективная терапия остается неудовлетворенной клинической потребностью. ABDNAZ, как противовоспалительное и антиоксидантное средство, обладающее цитотоксичностью по отношению к опухолям, но не к незлокачественным тканям, в настоящее время проходит клинические исследования для применения для предотвращения и/или лечения ряда патологических состояний и заболеваний. К таким патологическим состояниям/заболеваниям относятся различные виды рака, ишемически-реперфузионное повреждение (IRI), а также аутоиммунные, дегенеративные и воспалительные заболевания. Кроме того, ABDNAZ исследуется как антирадиационное средство или радиопротектор для применения против ядерной радиации, воздействие которой возможно во время военного конфликта или ядерного распада, а также как радиопротектор и химиопротектор, предназначенный для снижения нежелательных побочных эффектов химиотерапии и лучевой терапии при лечении рака.

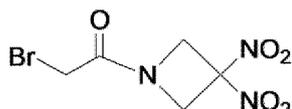
[9] Однако, как следует из вышесказанного, лекарственная субстанция ABDNAZ, несмотря на множество преимуществ, подвержена детонации при ударном или толчковом воздействии, что создает потенциальные проблемы безопасности при изготовлении, транспортировке, хранении и составлении лекарственной субстанции для применения в терапии. Соответственно, остается необходимость в создании стабильно невзрывоопасной

формы ABDNAZ для обеспечения ее безопасного хранения, транспортировки и общего обращения для применения в терапевтических целях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[10] Настоящее изобретение основано, в частности, на открытии новой формы ABDNAZ, нечувствительной к ударным воздействиям и детонации, ее изготовлении и применении.

[11] В одном из аспектов предлагается композиция, содержащая твердые кристаллические частицы, нечувствительные к ударам или детонации, включающие



соединение Формулы I:

(Формула I), или фармацевтически

приемлемую соль этого соединения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная композиция содержит соединение в сольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная композиция включает тетрагидрофуран (ТНФ). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация ТНФ в композиции составляет по меньшей мере около 330 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы находятся в форме клатрата. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы содержат ТНФ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация ТНФ в частицах составляет по меньшей мере около 330 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция дополнительно включает н-гептан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация н-гептана в композиции составляет по меньшей мере около 800 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы содержат н-гептан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация н-гептана в частицах составляет по меньшей мере около 800 ч/млн.

[12] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения объемная плотность композиции находится в диапазоне от 0,1 г/см³ до 0,6 г/см³. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения объемная плотность составляет от 0,15 г/см³ до 0,5 г/см³, от 0,15 г/см³ до 0,4 г/см³, или от 0,16 г/см³ до 0,3 г/см³. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения объемная плотность частиц составляет менее чем около 0,45 г/см³. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Dv(10) частиц составляет менее чем около 40 мкм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Dv(50) частиц составляет менее чем около 200 мкм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Dv(90) частиц составляет менее чем около 400 мкм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы имеют по существу игольчатую форму. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения композиция имеет растворимость более чем около 20 мг/мл в DMSO при 25 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения угол естественного откоса частиц составляет менее чем около 45 градусов.

[13] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных композицией, ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительной к удару или детонации композицией, содержащей равное количество ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток HCT 116, обработанных около 8 мкМ ABDNAZ из композиции, является на по меньшей мере около 50% ниже жизнеспособности клеток HCT 116, обработанных около 8 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из композиции, является на по меньшей мере около 25% ниже жизнеспособности клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из композиции, является на по меньшей мере около 25% ниже жизнеспособности клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения измерения проводят примерно через 24 часа после каждой обработки.

[14] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток HCT 116, обработанных около 10 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 25% от жизнеспособности необработанных клеток HCT 116. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 50% от жизнеспособности необработанных клеток SCC VII. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 50% от жизнеспособности необработанных клеток A549. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения измерения проводят примерно через 24 часа после каждой обработки.

[15] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы диспергированы в обеспыливающем агенте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный обеспыливающий агент представляет собой полиэтиленгликоль.

[16] В некоторых аспектах предлагаются фармацевтические композиции, содержащие описанные в данном документе композиции и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит N, N-диметилацетамид. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит антикоагулянт.

[17] В некоторых аспектах предлагаются смеси, содержащие композицию, описанную в данном документе, или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и образец крови. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения образец крови представляет собой аутологичный образец крови или был получен от субъекта, подлежащего лечению соединением. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения Формулы I составляет от 0,1 мг/мл крови до 10 мг/мл крови.

[18] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения кристаллической формы соединения Формулы I, при этом указанный способ включает следующие этапы: (a) растворение соединения Формулы I в тетрагидрофуране, (b) добавление раствора по этапу (a) к н-гептану при перемешивании, и (c) охлаждение раствора, полученного на этапе (b), для получения кристаллической формы Формулы I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раствор THF, полученный на этапе (a), объединяют с н-гептаном на этапе (b) в соотношении от около 1:3 (об./об.) до около 1:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения на этапе (b) добавление происходит в течение периода времени от около 10 минут до около 6 часов.

[19] В одном аспекте предлагаются кристаллические формы соединения Формулы I, обладающие описанными в данном документе свойствами.

[20] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанная в данном документе композиция нечувствительна к ударам, что определено с помощью испытания типа (a)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец композиции объемом 40 мм³ энергией в количестве до 40 Дж. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанная в данном документе кристаллическая форма нечувствительна к ударам, что определено с помощью испытания типа (a)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец композиции объемом 40 мм³ энергией в количестве до 40 Дж.

[21] В одном аспекте, в данном документе предлагаются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе, осуществляя таким образом лечение рака у субъекта. В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения рака или защиты незлокачественных тканей от поражений, ассоциированных с радиационным и/или химиотерапевтическим лечением рака, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном

документе, или смеси, описанной в данном документе, осуществляя таким образом лечение рака у субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, объединяют с кровью, взятой у субъекта, для создания смеси, после чего смесь вводят субъекту.

[22] В одном аспекте, настоящего изобретения предлагаются способы лечения или предотвращения ишемического или гипоксического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или смеси, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ишемическое состояние представляет собой острое или хроническое ишемическое состояние. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения острое ишемическое состояние представляет собой инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, перинатальную гипоксию, циркуляторный шок, горную болезнь или острую дыхательную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хроническое ишемическое состояние представляет собой атеросклероз, хроническую венозную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, цирроз печени, диабет, макулярную дегенерацию, апноэ во сне, болезнь Рейно, системный склероз, небактериальный тромботический эндокардит, облитерирующее заболевание артерий, стенокардию, транзиторные ишемические атаки или хроническую алкогольную болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гипоксическое состояние представляет собой рак, язву желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевание печени или почек, тромбоцитопению, нарушение свертываемости крови, хроническое заболевание, терапевтическое вмешательство, вызывающее анемию, например, химиотерапия рака или высотная болезнь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, светлоклеточный рак почки, плоскоклеточную карциному головы/шеи, плоскоклеточную карциному легких, злокачественную меланому, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак шейки матки, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, мелкоклеточный рак легких (SCLC), тройной негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузную В крупноклеточную лимфому (DLBCL), EBV-позитивную DLBCL, первичную медиастинальную В крупноклеточную лимфому, В крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами, фолликулярную лимфому, лимфому Ходжкина (HL), мантийноклеточную лимфому (MCL), множественную миелому (MM), миелоидно-клеточный лейкоз с белком-1 (Mcl-1), синдром миелодисплазии (MDS), неходжкинскую лимфому (NHL) или малую лимфоцитарную лимфому (SLL).

[23] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция по способу, описанному в данном документе, содержит по меньшей мере 0,5 мг соединения Формулы I и вводится внутривенно, назально, орально, внутривентриально, подкожно или перорально.

[24] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы защиты нормальной ткани от токсичности, вызванной химиотерапией и/или лучевой терапией, при этом указанный способ включает: подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе, до того, как субъект начнет получать химиотерапию и/или лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект имеет рак. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят по меньшей мере около 0,5 мг соединения Формулы I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту вводят от 0,5 мг до 4 мг соединения Формулы I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения Формулы I вводят в виде одной или большего количества разделенных инъекций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения токсичность нормальных тканей представляет собой острый мукозит или дисфагию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения мукозит представляет собой поздний мукозит.

[25] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение нагрузочной дозы композиции, фармацевтической композиции, или смеси, описанных в данном документе, субъекту в количестве, эффективном для облегчения симптома нарушения, и последующее введение поддерживающей дозы композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанной в данном документе, для поддержания облегчения симптома в течение длительного периода времени.

[26] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы повышения приверженности и переносимости у субъекта, нуждающегося в лечении аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения или нервно-мышечного нарушения, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе; при этом введение терапевтически эффективного количества не вызывает гематологических, неврологических, легочных, метаболических, сердечно-сосудистых, дерматологических, нефрологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, воспалительных, аутоиммунных, тиреоидных и связанных с иммунодефицитом побочных эффектов; и при этом субъект завершает лечение с кумулятивной дозой по меньшей мере 1 мг или 1 мг/м^2 RRx-001 или его аналога.

[27] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе, для предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения.

[28] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе, для предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения.

[29] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы улучшения физической работоспособности млекопитающего, при этом указанный способ включает: введение эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе, указанному млекопитающему для улучшения указанной физической работоспособности.

[30] В одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы предотвращения или лечения легочной гипертензии (PH) у пациента, при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества композиции, фармацевтической композиции или смеси, описанных в данном документе.

[31] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается кристаллическая форма соединения Формулы I, полученная с помощью описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция может включать соединение в сольватированной форме, при этом растворителем может быть, например, тетрагидрофуран (THF). В альтернативном или дополнительном варианте композиция может содержать частицы в форме клатрата, при этом частицы могут состоять, например, из THF. В другом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая композицию, описанную в данном документе.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[32] Настоящую заявку можно понять, обратившись к следующему описанию, рассматриваемому вместе с сопровождающими его графическими материалами.

[33] **На ФИГ. 1А-1С** изображены графики, отражающие относительную жизнеспособность клеток в зависимости от дозы образца.

[34] **На ФИГ. 2** изображен график зависимости мутности от концентрации образца.

[35] На **ФИГ. 3А** и **3В** продемонстрированы типовые SEM-изображения частиц ABDNAZ, имеющих по существу игольчатую форму.

[36] На **ФИГ. 4** продемонстрировано типовое SEM-изображение частиц ABDNAZ, имеющих по существу объемную или круглую форму.

[37] На **ФИГ. 5А** приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на **ФИГ. 5В** приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на **ФИГ. 5С** приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, нечувствительных к ударам; на **ФИГ. 5D** приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, чувствительных к ударам.

[38] На **ФИГ. 5Е** и **5F** изображены эмпирические функции вероятности для объемной плотности.

[39] На **ФИГ. 5G** и **5H** изображены коробчатые диаграммы, построенные на основе статистического анализа объемной плотности.

[40] На **ФИГ. 6А** приведены значения D10 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на **ФИГ. 6В** приведены значения D10 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на **ФИГ. 6С** приведены значения D10 частиц RRx-001, нечувствительных к ударам; и на **ФИГ. 6D** приведены значения D10 частиц RRx-001, чувствительных к ударам.

[41] На **ФИГ. 6Е** и **6F** изображены эмпирические функции вероятности для D10.

[42] На **ФИГ. 6G** и **6H** изображены коробчатые диаграммы, построенные на основе статистического анализа D10.

[43] На **ФИГ. 7А** приведены значения D50 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на **ФИГ. 7В** приведены значения D50 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на **ФИГ. 7С** приведены значения D50 частиц RRx-001, нечувствительных к ударам; и на **ФИГ. 7D** приведены значения D50 частиц RRx-001, чувствительных к ударам.

[44] На **ФИГ. 7Е** и **7F** изображены эмпирические функции вероятности для D50.

[45] На **ФИГ. 7G** и **7H** изображены коробчатые диаграммы, построенные на основе статистического анализа D50.

[46] На **ФИГ. 8А** приведены значения D90 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на **ФИГ. 8В** приведены значения D90 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на **ФИГ. 8С** приведены значения D90 частиц RRx-001, нечувствительных к ударам; и на **ФИГ. 8D** приведены значения D90 частиц RRx-001, чувствительных к ударам.

[47] На **ФИГ. 8Е** и **8F** изображены эмпирические функции вероятности для D90.

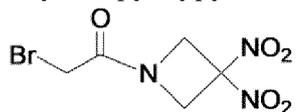
[48] На **ФИГ. 8G** и **8H** изображены коробчатые диаграммы, построенные на основе статистического анализа D90.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[49] В настоящем изобретении, в частности, предлагается нечувствительная к удару или детонации кристаллическая форма 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), способы получения кристаллической формы и способы лечения различных патологических состояний с применением таких композиций.

[50] ABDNAZ, динитроазетидин с формулой $C_5H_6BrN_3O_5$, имеет следующую

химическую структуру:



[51] Это соединение сейчас оценивают в клинических условиях для лечения рака и других ишемических/гипоксических заболеваний и нарушений, а также для защиты незлокачественных тканей от токсического воздействия химиотерапии и/или радиации. Предыдущие способы синтеза этого соединения (Straessler *et al.* ORG. PROCESS RES. DEV. (2012) 16, 512-517) приводили к получению кристаллической формы соединения. Однако эти кристаллические формы могут быть взрывоопасными и демонстрировать высокую степень вариабельности в отношении чувствительности к удару или детонации, например, при обычных испытаниях на чувствительность к удару или детонации.

[52] В результате особенности этой кристаллической формы соединения могут повлиять на транспортировку, хранение и применение соединения.

[53] Настоящее изобретение основано, в частности, на открытии того, что чувствительность кристаллической формы соединения к ударам или детонации может быть устранена, что делает соединение более безопасным для транспортировки, хранения и применения. Это достигается путем изменения или «настройки» физико-химических характеристик кристалла, например, его чувствительности к удару или детонации и текучести, без изменения внутренних химических свойств композиции. Такая настройка кристаллической формы соединения была достигнута путем осуществления определенного этапа рекристаллизации в конце синтеза с применением определенных условий кристаллизации, что обеспечивает получение материала с нормальной чувствительностью.

[54] Различные аспекты настоящего изобретения приведены в разделах ниже; однако аспекты изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не ограничиваются каким-либо конкретным разделом. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то в этом случае используется предыдущее определение переменной.

Определения

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

[56] В контексте данного документа формы единственного числа означают «один или большее количество» и включают в себя форму множественного числа, если только контекст не предполагает иное.

[57] В контексте данного документа термин «субъект» относятся к организмам, подлежащим лечению способами по настоящему изобретению. Такие организмы предпочтительно включают, помимо прочего, млекопитающих (*например*, мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и тому подобное) и наиболее предпочтительно включают людей. В контексте данного документа термин «субъект» обычно относится к человеку, который будет получать или уже получает

лечение (*например*, введение соединения по настоящему изобретению и, необязательно, одного или большего количества других агентов) в связи с состоянием, характеризующимся дисрегуляцией апоптотических процессов.

[58] Термин «эффективное количество», в контексте данного документа, относится к количеству соединения (*например*, соединения по настоящему изобретению), достаточному для достижения полезных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или большее количество введений, применений или дозировок, и оно не ограничивается конкретным составом или путем введения. Термин «лечение», в контексте данного документа, включает в себя любой эффект, *например*, ослабление, уменьшение, модулирование, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, нарушения и тому подобное, или ослабление его симптома.

[59] В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации активного агента с вспомогательным веществом или носителем, инертным или активным, делая композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[60] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», в контексте данного документа, относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, таких как забуференный фосфатом солевой раствор, вода, эмульсии (*например*, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих агентов. Композиции также могут содержать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов (*См.*, *например*, в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]).

[61] Термин «фармацевтически приемлемая соль», в контексте данного документа, относится к любой циркулярной соли (*например*, кислоты или основания) соединения по настоящему изобретению, пригодной для фармацевтического введения, которая при введении субъекту способна обеспечить соединение по настоящему изобретению или его активный метаболит или остаток. Как известно специалистам в данной области техники, «соли» соединений по настоящему изобретению могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований.

[62] Примеры кислот включают, помимо прочего, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и тому подобное. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хоть и не являются сами по себе фармацевтически приемлемыми, могут применяться для получения солей, пригодных в качестве промежуточных соединений при получении соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

[63] Примеры оснований включают, помимо прочего, гидроксиды щелочных

металлов (*например*, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (*например*, магния), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и тому подобное.

[64] Примеры солей включают, помимо прочего: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и тому подобное. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W представляет собой C_{1-4} алкильную группу) и тому подобное.

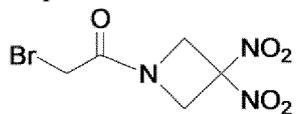
[65] Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого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

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

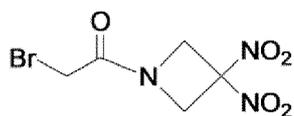
[67] Как правило, композиции с указанием процента являются весовыми, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то предыдущее определение переменной является преобладающим.

I. Кристаллическая форма 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ)

[68] В настоящем изобретении в частности предлагается нечувствительная к ударам кристаллическая форма 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ), которая представляет собой соединение Формулы I:



[69] В одном аспекте настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая твердые кристаллические частицы, нечувствительные к удару или детонации, в состав которых входит соединение Формулы I:



(Формула I) или его фармацевтически приемлемая соль, при этом твердые кристаллические, нечувствительные к ударам или детонации частицы имеют угол естественного откоса менее чем около 45 градусов.

[70] Композиция может содержать соединение в сольватированной форме, при этом растворителем может быть, например, тетрагидрофуран (THF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой любой растворитель или любую комбинацию растворителей, описанных в данном документе.

[71] В альтернативном или дополнительном варианте композиции может содержать частицы в форме клатрата, при этом частицы могут состоять, например, из THF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой любой растворитель или любую комбинацию растворителей, описанных в данном документе.

[72] Частицы могут обладать комбинацией описанных в данном документе признаков. Например, частицы могут иметь средний размер частиц в диапазоне от 50 мкм до 300 мкм, от 50 мкм до 200 мкм или от 50 мкм до 100 мкм. Частицы могут иметь такой гранулометрический состав, при котором $D_v(10)$, D_{10} или x_{10} составляет менее 50 мкм, менее 40 мкм, менее 30 мкм или менее 20 мкм. Кроме того, частицы могут иметь такое распределение частиц по размерам, при котором значение $D_v(50)$, D_{50} или x_{50} составляет менее 100 мкм, менее 90 мкм, менее 80 мкм, менее 70 мкм или менее 60 мкм, и/или частицы могут иметь такое распределение частиц по размерам, при котором значение $D_v(90)$, D_{90} или x_{90} составляет менее 300 мкм, менее 250 мкм, менее 200 мкм, менее 150 мкм или менее 100 мкм, и/или частицы могут иметь такое распределение частиц по размерам, при котором значение D_{10} или x_{10} превышает 20 мкм, превышает 30 мкм, превышает 40 мкм или превышает 50 мкм.

[73] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы или композиции ABDNAZ, описанные в данном документе, нечувствительные к удару или детонации, имеют распределение частиц по размерам, при котором $D_v(10)$, D_{10} или x_{10} составляет менее чем около 40 мкм; $D_v(50)$, D_{50} или x_{50} составляет менее чем около 200 мкм; и/или $D_v(90)$, D_{90} или x_{90} составляет менее чем около 400 мкм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе частицы или композиции ABDNAZ, нечувствительные к удару или детонации, имеют распределение частиц по размерам, при котором $D_v(10)$, D_{10} или x_{10} составляет менее чем около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мкм; $D_v(50)$, D_{50} или x_{50} менее чем около 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 200, 250 или 300 мкм; и/или $D_v(90)$, D_{90} или x_{90} составляет менее чем около 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700 или 800 мкм.

[74] В зависимости от условий рекристаллизации, полученные кристаллы могут содержать остаточное или следовое количество тетрагидрофурана, например, менее 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 или 100 ч/млн, как определено, например, с помощью газовой хроматографии. В альтернативном или дополнительном варианте, полученные кристаллы могут содержать остаточное или следовое количество н-гептана, например, менее 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 или 100 ч/млн, как определено, например, с помощью газовой хроматографии.

[75] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация тетрагидрофурана в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 330 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация тетрагидрофурана в нечувствительных к удару или детонации частицах или композициях ABDNAZ, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация тетрагидрофурана в нечувствительных к удару или детонации частицах или композициях ABDNAZ, описанных в данном документе, составляет менее чем около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация тетрагидрофурана в нечувствительных к удару или детонации частицах или композициях ABDNAZ, описанных в данном документе, имеет верхний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн, и независимо выбранный нижний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн, при этом верхний предел больше нижнего предела.

[76] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе частицы ABDNAZ, нечувствительные к удару или детонации, имеют по существу игольчатую форму. На ФИГ. 3А и 3В представлен пример по существу игольчатой формы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе частицы ABDNAZ, нечувствительные к удару или детонации, не имеют по существу объемной или круглой формы. На ФИГ. 4 представлен

пример по существу объемной или круглой формы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма определяется на основе SEM-изображения.

[77] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения объемная плотность композиции находится в диапазоне от $0,1 \text{ г/см}^3$ до $0,6 \text{ г/см}^3$. Например, объемная плотность составляет от $0,15 \text{ г/см}^3$ до $0,5 \text{ г/см}^3$, от $0,15 \text{ г/см}^3$ до $0,4 \text{ г/см}^3$, или от $0,16 \text{ г/см}^3$ до $0,3 \text{ г/см}^3$.

[78] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе частицы или композиции ABDNAZ, нечувствительные к удару или детонации, имеют объемную плотность менее чем около $0,45 \text{ г/см}^3$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения объемная плотность композиции составляет менее чем около 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 или 1 г/см^3 . В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в данном документе частицы или композиции ABDNAZ, нечувствительные к удару или детонации, имеют объемную плотность, большую чем около 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 или 1 г/см^3 . В некоторых вариантах осуществления изобретения объемная плотность нечувствительных к удару или детонации частиц или композиций ABDNAZ, описанных в данном документе, имеет верхний предел около 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 или 1 г/см^3 и независимо выбранный нижний предел около 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 или 1 г/см^3 , при этом верхний предел больше нижнего предела.

[79] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесная растворимость нечувствительных к удару или детонации частиц или композиций ABDNAZ, описанных в настоящем документе, составляет более чем около 20 мг/мл в DMSO. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесная растворимость нечувствительных к удару или детонации частиц или композиций ABDNAZ, описанных в данном документе, составляет более чем около 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесную растворимость измеряют при $25 \text{ }^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесную растворимость измеряют при $37 \text{ }^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесную растворимость измеряют в DMSO. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворимость или равновесную растворимость измеряют в соответствии со способами, описанными в публикации N. Colclough et al., "High throughput solubility determination with application to selection of compounds for fragment screening" *Bioorganic & Medicinal Chemistry* Vol. 16, Issue 13 (2008): 6611-6616.

[80] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных нечувствительным к удару или детонации кристаллом или композицией ABDNAZ, описанными в данном документе,

ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительным к удару или детонации кристаллом или композицией ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раковые клетки представляют собой HCT-116, SCC VII или A549. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют с помощью колориметрического анализа МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромид). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют по оптической плотности (OD) при 570 нм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют относительно контроля, который не подвергался никакой обработке. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют и/или сравнивают при дозе около 10 мкМ с применением клеток HCT 116. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют и/или сравнивают при дозе около 4 мкМ с применением клеток SCC VII. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют и/или сравнивают при дозе около 20 мкМ с применением клеток A549. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность клеток измеряют и/или сравнивают при дозе около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 30 мкМ.

[81] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных нечувствительными к удару или детонации частицами или композицией ABDNAZ, описанными в данном документе, ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительными к удару или детонации частицами или композицией, содержащей равное количество ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных нечувствительными к удару или детонации частицами или композицией ABDNAZ, описанными в данном документе, по меньшей мере на около 25% ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительными к удару или детонации частицами или композицией, содержащей равное количество ABDNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных нечувствительными к удару или детонации частицами или композицией ABDNAZ, описанными в данном документе, по меньшей мере на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительными к удару или детонации частицами или композицией, содержащей равное количество ABDNAZ.

[82] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 8 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, по меньшей мере на около 50% ниже, чем у раковых клеток,

обработанных (теоретически) около 8 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии НСТ 116 через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 8 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, по меньшей мере на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% ниже, чем у раковых клеток, обработанных (теоретически) около 8 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии НСТ 116 через 24 часа после обработки.

[83] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин «(теоретически)» перед концентрацией ABDNAZ указывает на то, что концентрация может быть основана на общем количестве ABDNAZ, добавленном в заданный объем, и поэтому может не обязательно соответствовать концентрации ABDNAZ, фактически растворенной или доступной для клеток.

[84] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, является по меньшей мере на около 25% ниже, чем у раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии SCC VII через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, является по меньшей мере на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% ниже, чем у раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии SCC VII через 24 часа после обработки.

[85] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, является по меньшей мере на около 25% ниже, чем у раковых клеток, обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии A549 через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, является по меньшей мере на около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% ниже, чем у раковых клеток,

обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из чувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, что измеряется с применением клеточной линии A549 через 24 часа после обработки.

[86] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 10 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 25% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии НСТ 116 через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 10 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 20, 25, 30, 35, 40 или 45% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии НСТ 116 через 24 часа после обработки.

[87] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 50% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии SCC VII через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 4 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии SCC VII через 24 часа после обработки.

[88] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 50% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии A549 через 24 часа после обработки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жизнеспособность раковых клеток, обработанных (теоретически) около 20 мкМ ABDNAZ из нечувствительного к удару или детонации кристалла или композиции, описанных в данном документе, составляет менее около 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70% от контрольной, что измеряется с применением клеточной линии A549 через 24 часа после обработки.

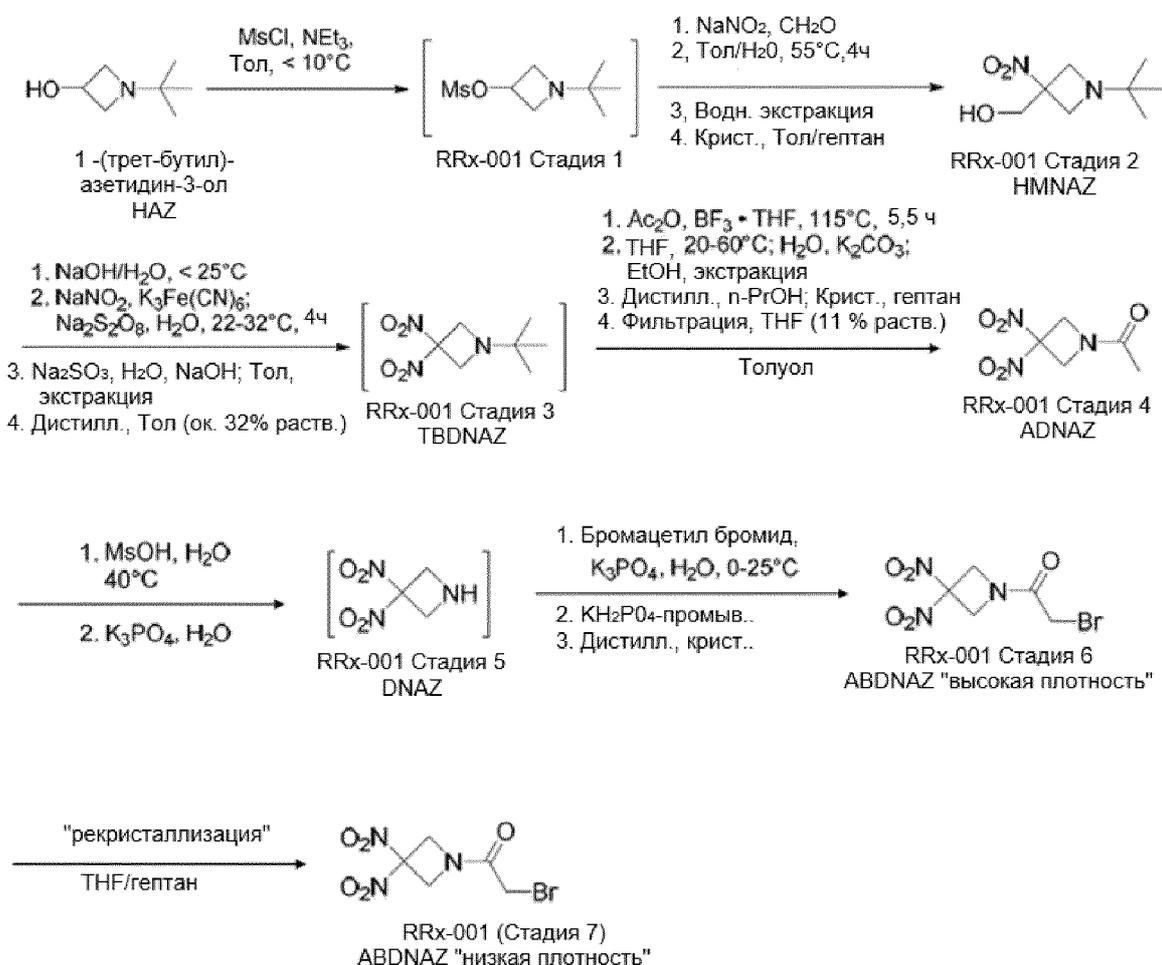
II. Способы получения кристаллической формы ABDNAZ

[89] Способы получения ABDNAZ описаны в патенте США № 7 507 842 («патент '842») и патенте США № 8 471 041 («патент '041»). Способ, описанный в патенте '842, включает реакцию 1-tert-бутил 3,3-динитроазетидина (DNAZ) с бромоацетилбромидом и эфиром трифторида бора, из которого выделяют ABDNAZ путем охлаждения реакционной смеси, добавления дихлорметана, фильтрации образовавшегося DNAZ HBr, промывки дихлорметанового фильтрата водой, сушки и последующего испарения

дихлорметана. Способ, описанный в патенте '041, включает реакцию 3,3-динитроазетидина (DNAZ) с бромоацетилбромидом и эфиром трифторида бора в дихлорметане с получением реакционной смеси, состоящей из ABDNAZ и бромистоводородной соли DNAZ, из которой отделяют DNAZ, добавляют этанол к дихлорметану и ABDNAZ, дихлорметан выпаривают при пониженном давлении с образованием суспензии ABDNAZ/этанол и затем этанол отфильтровывают от суспензии ABDNAZ/этанол.

[90] Однако в этих патентах не рассматриваются вопросы чувствительности к удару или детонации и чувствительности к инициированию детонатора («чувствительность к детонации») полученных ABDNAZ, что является непрогнозируемым и, следовательно, опасным.

[91] Кристаллическая форма ABDNAZ, нечувствительная к ударам или детонации, может быть получена, например, как описано в данном документе, например, в соответствии со следующей схемой синтеза.



[92] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HAZ представляет собой 1-tert-бутилацетидин-3-ол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HMNAZ представляет собой 1-tert-бутил-3-гидроксиметил-3-нитроазетидин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения TBDNAZ представляет собой 1-tert-бутил-3,3-динитроазетидин. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения ADNAZ представляет собой 1-ацетил-3,3-динитроазетидин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения DNAZ представляет собой 3,3-динитроазетидин.

[93] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения RRx-001 синтезируют в соответствии с приведенной выше схемой синтеза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HAZ метансульфонируют для активации спирта для нуклеофильного замещения нитритом натрия. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения образовавшийся промежуточный продукт (обозначенный на схеме как «RRx-001 Этап 1») улавливают формальдегидом с образованием HMNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения TBDNAZ получают из HMNAZ путем введения второй нитрогруппы с применением гексацианоферрата калия (III) в качестве катализатора. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения трет-бутильную группу TBDNAZ заменяют на ацетильную группу посредством деалкилирующего ацетилирования, катализируемого кислотой Льюиса, что позволяет получить ADNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ацетильную группу ADNAZ удаляют в кислых условиях и затем заменяют бромацетильной группой в условиях реакции Шоттена-Баумана, образуя таким образом ABDNAZ в форме высокой плотности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ABDNAZ в форме высокой плотности кристаллизуют, чтобы получить его нечувствительную к ударам форму низкой плотности.

Получение RRx-001 Этапы 1 и 2 (HMNAZ) из HAZ

[94] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HAZ является метансульфонилованным. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения метансульфонилатионин HAZ активирован спиртом для нуклеофильного замещения нитритом натрия. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения метансульфонилхлорид добавляют к HAZ для метансульфонилования HAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения воду удаляют перед добавлением метансульфонилхлорида в HAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения воду удаляют азеотропной дистилляцией раствора исходного материала в толуоле. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество триэтиламина слегка увеличивают, чтобы гарантировать поддержание основного pH на следующем этапе, тем самым уменьшая количество высвобождаемого NOx. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раствор продукта непосредственно переносят на следующий этап. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество реагента на втором этапе (нитрит натрия и формальдегид) удваивают для достижения более высоких выходов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения время добавления и время перемешивания составляет около 4 часов для каждого. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения время добавления составляет около 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 часов. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения время перемешивания составляет около 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения водную обработку проводят при повышенных температурах (например, около 35 °С), чтобы сохранить продукт в растворе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения повышенная температура составляет около 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5 или 50 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед концентрированием органической фазы путем дистилляции добавляют воду для облегчения азеотропного удаления остаточного формальдегида. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выделение из толуола/н-гептана (~1:1) приводит к получению бледно-желтого продукта достаточной чистоты (99,8%-a/a, 99%-w/w). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналитически чистый продукт от белого до почти белого цвета получают путем выделения из чистого толуола при выходе ~4% o.th.

Получение RRx-001 Этап 3 (TBDNAZ) из HMNAZ

[95] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения терминальный окислитель (персульфат натрия) для окислительного нитрования добавляют порциями, чтобы облегчить растворение в реакционной смеси. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температуру реакции повышают до 22-32 °С, чтобы предотвратить кристаллизацию RRx-001 Этап 3 (TBDNAZ). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после полной конверсии вводят гашение сульфитом натрия, чтобы обеспечить замену дихлорметана толуолом для разбавления и экстракции продукта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводят дополнительную водную промывку для удаления остаточных солей из органической фазы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения используется только азеотропная сушка (вместо замены растворителя), когда технологическим растворителем на следующем этапе также является толуол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раствор RRx-001 Этап 3 в толуоле (около 32% w/w) хранят в охлажденных условиях.

Получение RRx-001 Этап 4 (ADNAZ) из TBDNAZ

[96] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения TBDNAZ и уксусный ангидрид превращаются в ADNAZ под действием BF_3 -катализа при кипячении с обратным холодильником. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения TBDNAZ и уксусный ангидрид превращаются в ADNAZ под действием BF_3 -катализа при кипячении с обратным холодильником после контроля безопасности в процессе при 50 °С, чтобы гарантировать начало реакции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вводится верхний предел времени для предотвращения разложения ADNAZ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения разбавление с помощью THF сохраняет продукт в растворе во время гашения водным карбонатом калия. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление этанола приводит к лучшему разделению фаз. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения после замены растворителя продукт кристаллизуют из н-пропанола/н-гептана. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения принимают меры безопасности для предотвращения обращения с материалом, чувствительным к удару или детонации: например, (i) в некоторых вариантах осуществления осадок на фильтре промывают водой, поскольку сухой ADN₂Z чувствителен к удару или детонации; и (ii) смоченный водой осадок на фильтре растворяют с помощью THF.

Получение RRx-001 Этапы 5 (DN₂Z) и 6 (ABDN₂Z «высокой плотности»)

[97] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения удаление ацетильной группы проводят в кислых условиях. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения используется метансульфоновая кислота. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 5 экв. кислоты и 15 экв. используется вода. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакцию проводят при температуре около 40 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакцию проводят при 20 °С или выше, 25 °С или выше, 30 °С или выше, 35 °С или выше, 40 °С или выше, 45 °С или выше, или 50 °С или выше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакционную смесь гасят водным фосфатом калия, чтобы избежать проблем, связанных с изменением вязкости и осаждением солей.

[98] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фосфат калия используют в качестве основания для последующего ацилирования. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения применяют условия реакции Шоттена-Баумана для удержания большинства нуклеофилов в водной фазе, где они не могут образовывать примеси путем вытеснения лабильного α-бромида. В этих условиях единственная образовавшаяся примесь возникла в результате реакции вторичного амина RRx-001 Этап 5 с продуктом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество этой примеси ограничивается путем регулирования соотношения толуол/THF (и, следовательно, полярности системы растворителей) и/или ограничения времени добавления (как нижнего, так и верхнего предела). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения требуется легкая кислотная обработка, чтобы гарантировать стабильность RRx-001 Этап 6 в растворе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллизация из толуола/МiBK (MiBK=4-метил-2-пентанон) дает продукт API-качества. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения из-за чувствительности RRx-001 Этап 6 к удару или детонации продукт растворяют из фильтра с помощью THF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раствор RRx-001 Этап 6 в THF необходимо хранить в холодном состоянии.

RRx-001 Этап 7

[99] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ABDN₂Z высокой плотности (сухой) растворяют в этилацетате. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полученный раствор добавляют к быстро

перемешиваемому н-гептану. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель таким образом заменяют на THF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для усиления контроля над кристаллизацией раствор RRx-001 Этап 6 в THF медленно добавляют к быстро перемешиваемому н-гептану при повышенной температуре (например, 30-35 °C) и применяют медленную скорость охлаждения.

[100] Было обнаружено, что последний этап синтеза, перекристаллизация ABDNAZ из материала Этапа 6 в материал Этапа 7, важен для создания описанного в данном документе материала, нечувствительного к удару или детонации. На этом этапе протокол включает следующие этапы: (a) растворение соединения Формулы I или чувствительного к удару или детонации ABDNAZ, такого как ABDNAZ из материала Этапа 6, в тетрагидрофуране, (b) добавление раствора по этапу (a) к н-гептану, например, при комнатной температуре, и (c) охлаждение раствора по этапу (b), например, до 15°C, 10°C или 5°C, тем самым получая нечувствительную к удару кристаллическую форму соединения Формулы I. На этапе (b) раствор тетрагидрофурана добавляют к гептану в соотношении около 1:5 (об./об.; т.е. объем раствора THF : объем гептана=1:5) в течение периода по меньшей мере 30 минут, по меньшей мере одного часа при перемешивании гептана. На этапе (c) смесь перемешивают в течение по меньшей мере 30 минут, 45 минут, по меньшей мере одного часа. Полученный материал можно собрать фильтрованием и высушить. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полученный материал чувствителен к удару или детонации, когда на этапе (b) к гептану добавляют другой растворитель, такой как ацетон или дихлорметан.

[101] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения протокол включает этап (a) растворения соединения Формулы I или чувствительного к удару или детонации ABDNAZ, такого как ABDNAZ из материала Этапа 6, в растворителе 1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения протокол включает этап (b) добавление раствора по этапу (a) к растворителю 2 при температуре T_1 . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения протокол включает этап (c) охлаждение раствора этапа (b) от температуры T_1 до T_2 , тем самым получая нечувствительную к удару кристаллическую форму соединения Формулы I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этапа (b) раствор этапа (a) добавляют к растворителю 2 в соотношении около 1: R_1 (об./об.; объем раствора в THF : объем гептана=1: R_1). В некоторых вариантах осуществления этапа (b) раствор этапа (a) добавляют к растворителю 2 в течение периода t_1 , пока растворитель 2 перемешивается. В некоторых вариантах осуществления этапа (c) смесь перемешивают в течение периода t_2 . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полученный материал можно собрать фильтрованием и высушить.

[102] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой пограничный

полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель имеет диэлектрическую проницаемость менее чем около 10. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель имеет диэлектрическую проницаемость менее чем около 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 30, 40 или 50. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель имеет дипольный момент менее чем около 2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель имеет дипольный момент менее чем около 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 или 5,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой тетрагидрофуран, дихлорметан, этилацетат или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой кислородсодержащий растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой спирт, сложный эфир или кетон. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой этилацетат (EtOAc), метилизобутилкетон (MiBK), тетрагидрофуран (THF), дихлорметан или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой уксусную кислоту, этилацетат, диэтиловый эфир, метиленхлорид, н-бутилацетат, хлорбензол, о-дихлорбензол или любую их комбинацию.

[103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 2 представляет собой неполярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 2 представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 2 представляет собой н-гептан, метилизобутилкетон (MiBK), дихлорметан или любую их комбинацию.

[104] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой EtOAc, а растворитель 2 представляет собой н-гептан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой этанол, а растворитель 2 представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой MiBK, а растворитель 2 представляет собой н-гептан. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель 1 представляет собой THF, а растворитель 2 представляет собой н-гептан.

[105] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 1 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 330 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 1 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240,

250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 1 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет менее чем около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 1 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, имеет верхний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн, и независимо выбранный нижний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 или 4000 ч/млн, при этом верхний предел больше нижнего предела.

[106] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 2 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 800 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 2 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 2 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, составляет менее чем около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация растворителя 2 в частицах или композициях ABDNAZ, нечувствительных к удару или детонации, описанных в данном документе, имеет верхний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80,

90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000 ч/млн, и независимо выбранный нижний предел около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000 ч/млн, при этом верхний предел больше нижнего предела.

[107] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 находится между около 30 и около 35 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 составляет по меньшей мере 20 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 составляет около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 составляет по меньшей мере около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_1 составляет менее чем около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения верхний предел T_1 составляет около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 °С и независимо выбранный нижний предел составляет около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 °С, при этом верхний предел превышает нижний предел.

[108] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_2 находится между около 0 и около 10 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_2 составляет менее чем около 20 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_2 составляет около -20, -17,5, -15, -12,5, -10, -7,5, -5, -2,5, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_2 составляет по меньшей мере около -20, -17,5, -15, -12,5, -10, -7,5, -5, -2,5, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения T_2 составляет менее чем около -20, -17,5, -15, -12,5, -10, -7,5, -5, -2,5, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения верхний предел T_2 составляет около -20, -17,5, -15, -12,5, -10, -7,5, -5, -2,5, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 °С и

независимо выбранный нижний предел составляет около -20, -17,5, -15, -12,5, -10, -7,5, -5, -2,5, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90°C, при этом верхний предел превышает нижний предел.

[109] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 составляет от около 3 до около 10. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 составляет около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 составляет по меньшей мере около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 составляет менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения верхний предел R_1 составляет около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 и независимо выбранный нижний предел составляет около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50, при этом верхний предел превышает нижний предел.

[110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет около 0,5 часа. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет от около 10 минут до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет по меньшей мере около 10 минут. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 210 или 240 минут. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 составляет менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_1 имеет верхний предел около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов и независимо выбираемый нижний предел около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 210 или 240 минут, при этом верхний предел превышает нижний предел.

[111] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 составляет по меньшей мере около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 составляет по меньшей мере около 0,5 часа. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 составляет около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7,

0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 составляет по меньшей мере около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 составляет менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения t_2 имеет верхний предел около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов и независимо выбираемый нижний предел около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов, при этом верхний предел превышает нижний предел.

[112] Полученное соединение можно протестировать на чувствительность к удару или детонации по одному или большему количеству стандартных протоколов, например, как описано в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г. (Оранжевая книга). Например, взрывоопасность соединения, например, кристаллического ABDNAZ, может быть определена с помощью процедуры испытаний типа (a)(ii) серии 3 с использованием BAM Fallhammer, как описано в Оранжевой книге. Испытания проводятся таким образом, что 40 мм³ образца, помещенного в ударное устройство, подвергается воздействию энергии 40 Дж (например, с помощью груза массой 10 кг, сброшенного с высоты 40 см). Испытание проводится на шести отдельных образцах в одинаковых экспериментальных условиях, и оператор определяет, произошел ли взрыв. Если на всех шести образцах не происходит взрыва, то материал характеризуют как нечувствительный к удару или детонации или невосприимчивый к удару или детонации. Однако если один из образцов не выдерживает испытания и возникает взрыв, то материал характеризуют как чувствительный к удару или детонации.

[113] С предыдущими композициями RRx-001 наблюдались положительные результаты при испытании BAM Fallhammer при 40 Джоулях (масса 10 кг на высоте 0,4 м), что сопоставимо с показателями взрывчатых веществ TNT, HMX и RDX. На этом основании RRx-001 был отнесен к категории взрывчатых веществ класса 1, поэтому необходимы специально оборудованные и разрешенные помещения, желательны вдали от густонаселенных центров и соответствующие самым современным нормам взрывобезопасности и охраны окружающей среды, а также персонал, должным образом обученный и сертифицированный для синтеза и хранения этих соединений. Для клинического применения в мире существует лишь несколько учреждений с необходимым опытом и оборудованием СМС/cGMP. Таким образом, крупномасштабное производство предшествующих композиций RRx-001 ограничено нишевыми организациями контрактного производства (СМО), имеющими возможность и опыт предоставлять клинический материал на поздней стадии и быть жизнеспособным вариантом для коммерциализации. Однако для композиции, описанной в данном документе, наблюдался

и наблюдается стабильно и неоднократно отрицательный результат испытания BAM Fallhammer без реакции (масса 10 кг, высота 0,40 м, 40 Дж).

[114] Другое стандартное испытание оценивает, можно ли вызвать детонацию материала с помощью капсуля-детонатора номер 8. Термин «капсюль-детонатор номер 8 для испытания» относится к металлической капсуле, содержащей инициирующий заряд взрывчатого вещества, используемый для детонации испытуемого материала, которым в данном случае является ABDNAZ. У вышеупомянутых композиций ABDNAZ чувствительность к детонации была переменной, то есть иногда ABDNAZ мог сдетонировать, а иногда ABDNAZ не мог сдетонировать.

III. Фармацевтические композиции

[115] В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие активный терапевтический агент и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей (добавок) и/или разбавителей. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активным терапевтическим агентом является ABDNAZ, так что в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая ABDNAZ, составленная вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (добавок) и/или разбавителей. Фармацевтическая композиция может содержать ABDNAZ в терапевтически эффективном количестве. Как подробно описано ниже, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть специально составлены для введения в жидкой форме, включая композиции, адаптированные для следующего: (1) пероральное введение, например, напитки (водные или неводные растворы или суспензии); и (2) парентеральное введение, например, посредством подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например, в форме стерильного раствора или суспензии, или состава с замедленным высвобождением.

[116] В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения, материала или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, по меньшей мере в субпопуляции клеток животного, при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

[117] Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[118] Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет обычно составлять количество соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения из ста процентов это количество составляет от около 0,1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

[119] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода является носителем, когда фармацевтические композиции настоящего изобретения вводятся внутривенно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в качестве жидких носителей, в частности, для инъекционных растворов также можно использовать солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подходящие фармацевтические носители также включают вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, вода, этанол и т. п.

[120] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически композиции по настоящему изобретению, при необходимости, могут также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или pH-буферных агентов. Кроме того, можно использовать вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие агенты и красители.

[121] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения любая из фармацевтических композиций, описанных в данном документе, может быть изготовлена с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, левитации, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции могут быть приготовлены посредством обычных способов с использованием одного или большего количества физиологически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных или дополнительных веществ, которые содействуют процессу обработки соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящая лекарственная форма зависит от выбранного пути введения.

[122] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения людям. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, для инъекции, любая из описанных в данном документе композиций может быть составлена в водных растворах, например, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раствор может содержать составные агенты, такие как

суспенсирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения при необходимости фармацевтические композиции могут также включать солюбилизирующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингредиенты в единичную дозированную форму вводятся по отдельности или смешанными вместе, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметически закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества действующего вещества. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят путем инфузии, их можно наливать, например, во флакон для инфузии, содержащий стерильную воду фармацевтической чистоты или солевой раствор. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят путем инъекции, то может прилагаться ампула со стерильной водой для инъекций или солевой раствор, чтобы ингредиенты можно было смешивать перед введением.

[123] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкие лекарственные формы для перорального введения композиций настоящего изобретения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, водные или масляные суспензии, сиропы и эликсиры. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в настоящем уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси.

[124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспенсирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[125] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспенсирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[126] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для

парентерального введения, содержат одно или большее количество соединений по настоящему изобретению в комбинации с одним или большим количеством из следующих веществ: фармацевтически приемлемый стерильный изотонический водный или неводный раствор, дисперсия, суспензия или эмульсия или стерильный порошок, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[127] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[128] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эти композиции также могут содержать адьюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предотвращение воздействия микроорганизмов на рассматриваемые соединения можно обеспечивать введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. В других вариантах осуществления настоящего изобретения продленную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы можно обеспечивать путем включения агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкие лекарственные препараты, подходящие для использования с небулайзерами и устройствами для распыления жидкости и аэрозольными устройствами ЕНД, обычно включают композицию с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель представляет собой жидкость, такую как спирт, вода, полиэтиленгликоль или перфторуглерод. Необязательно может быть добавлен другой материал для изменения аэрозольных свойств раствора или суспензии соединений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этот материал представляет собой жидкость, такую как спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота. Другие способы приготовления жидких растворов или суспензий лекарственных средств, подходящих для использования в аэрозольных устройствах, известны специалистам в данной области техники (см., например, Biesalski, патент США

№ 5 112 598; Biesalski, патент США № 5 556 611).

[129] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препараты по настоящему изобретению можно вводить, например, перорально или парентерально. В контексте данного документа фразы «парентеральное введение» и «вводимые парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриаартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные и внутристернальные инъекции и инфузии.

[130] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения системные составы включают препараты, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, предназначенные для чрескожного, трансмукозального, перорального или легочного введения. Системные составы могут быть изготовлены в комбинации с дополнительным активным агентом, который улучшает мукоцилиарный клиренс слизи из дыхательных путей или снижает вязкость слизи. Эти активные агенты включают, помимо прочего, блокаторы натриевых каналов, антибиотики, N-ацетилцистеин, гомоцистеин и фосфолипиды.

[131] Фразы «системное введение», «вводимый системно», «периферическое введение» и «вводимый периферически», в контексте данного документа, обозначают введение соединения, лекарственного средства или другого материала способом, за исключением непосредственного введения в центральную нервную систему, таким образом, что они поступают в систему организма пациента и, следовательно, подвергаются метаболизму и другим подобным процессам, например, при подкожном введении.

[132] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, описанные в данном документе, можно вводить людям и другим животным с целью лечения любым подходящим путем введения, включая пероральный, назальный, например, с помощью распыления, ректального, интравагинального, парентерального, интрацистернального и местного путей.

[133] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, для местного введения, композиции, описанные в данной заявке, могут быть составлены в виде порошков, мазей или капель, в том числе для буккального и сублингвального введения, растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., как хорошо известно в данной области техники.

[134] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, для буккального введения, фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пастилок и т.д., приготовленных обычным способом.

[135] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, для

трансмукозального введения, в составе используются пенетранты, соответствующие барьеру, который необходимо преодолеть. Такие пенетранты обычно известны в данной области техники.

[136] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящие фармацевтические композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсии, таблеток, пилюль, пеллет, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов для замедленного высвобождения, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любых других форм, подходящих для применения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель представляет собой капсулу (см., например, Grosswald et al., патент США № 5 698 155). Общее обсуждение приготовления фармацевтических композиций можно найти в публикации Remington, «The Science and Practice of Pharmacy», 19-е издание.

[137] В других вариантах осуществления настоящего изобретения настоящие фармацевтические композиции в форме капсул, таблеток или пилюль могут быть покрыты оболочкой для замедления распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая устойчивое действие в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное стимулирующее соединение, также подходят для перорально вводимых соединений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в этих последних платформах жидкость из окружающей среды, окружающей капсулу, впитывается стимулирующим соединением, которое набухает, вытесняя агент или композицию агента через отверстие. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эти платформы доставки могут обеспечивать профиль доставки по существу нулевого порядка в отличие от профилей с пиками для составов с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также можно использовать материал для замедления времени высвобождения, такой как моностеарат глицерина или стеарат глицерина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннитол, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния и т.д. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения такие носители являются фармацевтического класса.

[138] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма ABDNAZ, описанная в данном документе, и/или ее фармацевтические композиции также могут быть включены в ректальные или вагинальные фармацевтические композиции, такие как суппозитории или ретенционные клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

[139] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фактические уровни дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента

Соединения 1, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без проявления при этом токсического воздействия на пациента.

[140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, момента времени введения, скорости выведения или метаболизма конкретного применяемого соединения, скорости и длительности абсорбции, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, применяемых в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраста, пола, массы, патологического состояния, общего состояния здоровья и предшествующего анамнеза подлежащего лечению пациента и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

[141] Врач или ветеринар, являющийся специалистом в данной области техники, может легко определить и назначить эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз композиции по настоящему изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, с уровнями ниже необходимого для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения желаемого эффекта.

[142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подходящая суточная доза композиции по настоящему изобретению будет представлять собой количество композиции, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения вводят в дозе от около 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг, более предпочтительно от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, еще более предпочтительно от около 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг. Когда соединения, описанные в данном документе, назначают совместно с другим агентом (*например*, в качестве сенсibiliзирующих агентов), эффективное количество может быть меньше, чем при применении агента отдельно.

[143] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно в единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозировка составляет одно введение в день.

[144] В приведенном выше описании описаны многочисленные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения. В патентной заявке конкретно рассматриваются все комбинации и перестановки аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения.

IV. Терапевтическое введение

[145] При применении для лечения или предотвращения вышеуказанных заболеваний или нарушений, композиции, описанные в данном документе, можно вводить или применять отдельно или в комбинации с другими агентами. ABDNAZ и/или его фармацевтические композиции также можно вводить или применять отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами (*например*, другими противораковыми агентами, другими агентами против артрита *и т.д.*).

[146] Композиции, описанные в данном документе, и другой терапевтический агент могут действовать аддитивно или синергически. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму ABDNAZ, описанную в данном документе, и/или ее фармацевтическую композицию вводят одновременно с приемом другого терапевтического агента. В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав и/или фармацевтическую композицию кристаллической формы ABDNAZ вводят до или после введения другого терапевтического агента.

[147] Последовательное или одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим способом, включая, помимо прочего, пероральный, внутривенный, внутримышечный и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки.

[148] Следует понимать, что терапевтические агенты можно вводить одним и тем же путем или разными путями. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первый терапевтический агент выбранной комбинации можно вводить внутривенно, тогда как другой терапевтический агент(ы) комбинации можно вводить перорально. В альтернативном варианте, например, все терапевтические агенты можно вводить перорально или все терапевтические агенты можно вводить путем внутривенной инъекции.

[149] В частности, в одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму ABDNAZ, описанную в данном документе, и/или ее фармацевтические композиции можно применять в комбинированной терапии с другими химиотерапевтическими агентами (например, алкилирующими агентами (например, азотистыми ипритами (например, циклофосфамидом, ифосфамидом, мехлорэтамином, мелфаленом, хлорамбуцилом, гексаметилмеламином, тиотепой), алкилсульфонатами (например, бусульфаном), нитрозомочевинами, триазидами), антиметаболитами (например, аналогами фолиевой кислоты, аналогами пиримидина (например, фторурацилом, флосуридином, цитозин арабинозидом и т. д.), аналогами пурина (например, меркаптопурином, тиогунаином, пентостатином и т.д.), природными продуктами (например, винбластином, винкристином, этопозидом, тертипозидом, дактиномицином, даунорубицином, доксурубицином, блеомицином, митромицином, митомицином С, L-аспарагиназой, интерфероном альфа), координационными комплексами платины (например, цис-платиной, карбоплатиной и т. д.), агентами, индуцирующими апоптоз, агентами, истощающими глутатион, или другими агентами, которые могут изменить окислительно-восстановительный статус клетки. Специалистам в

данной области техники будет понятно, что описанные в данном документе композиции также можно применять в одновременной комбинированной терапии как с химиотерапевтическими агентами, перечисленными выше, так и с лучевой терапией.

[150] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально. Композиции, описанные в данном документе, также можно вводить любым другим удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или слизисто-кожные оболочки (*например*, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки и кишечника *и т.д.*). Введение может быть системным или местным. Известны различные системы доставки (*например*, инкапсуляция в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы *и т.д.*), которые могут быть применены для введения композиций, описанных в данном документе. Способы введения включают, помимо прочего, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, пероральное, сублингвальное, интраназальное, интрацеребральное, интравагинальное, трансдермальное, ректальное введение, путем вдыхания или местно, в частности, в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения оставлен на усмотрение практикующего врача и будет частично зависеть от локализации патологического процесса. В большинстве случаев введение приведет к высвобождению ABDNAZ и/или его фармацевтических композиций в кровоток.

[151] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, описанные в данном документе, можно вводить через медицинское устройство, например, с применением устройства, системы и способов для инфузии лекарств, как описано в международной публикации № WO 2019/241276, полное описание которой включено в данный документ.

[152] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения может быть желательно вводить композиции, описанные в данном документе, локально в область, нуждающуюся в лечении. Это может быть достигнуто, например, без ограничения, путем местной инфузии во время операции, местного применения, *например*, в сочетании с раневой повязкой после операции, путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория или с помощью имплантата, при этом имплантат может быть из пористого, непористого или желатинового материала, включая мембраны, такие как сиаловые мембраны или волокна. В одном варианте осуществления настоящего изобретения введение можно осуществлять путем прямой инъекции в место (или бывшее место) заболевания или нарушения.

[153] В определенных вариантах осуществления изобретения может быть желательно вводить композиции, описанные в данном документе, в центральную нервную систему любым подходящим способом, включая внутрижелудочковую, интратекальную и эпидуральную инъекцию. Внутрижелудочковое введение может осуществляться с помощью внутрижелудочкового катетера, например, присоединенного к резервуару, такому как резервуар Омтауа.

[154] В других вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, описанные в данном документе, можно вводить непосредственно в легкие путем ингаляции. Для введения путем ингаляции ABDNAZ и/или его фармацевтическую композицию можно удобно доставить в легкие с помощью ряда различных устройств. Например, дозированный ингалятор («MDI»), в котором используются баллоны, содержащие подходящий пропеллент с низкой температурой кипения (*например*, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или любой другой подходящий газ), может применяться для доставки ABDNAZ и/или его фармацевтических композиций непосредственно в легкие.

[155] В другом варианте осуществления настоящего изобретения для введения в легкие композиций, описанных в данном документе, можно применять устройство для вдыхания сухого порошка («DPI»). В устройствах DPI обычно применяется такой механизм, как выброс газа для создания облака сухого порошка внутри контейнера, который затем может вдыхаться пациентом, и такие устройства хорошо известны в данной области техники. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения популярным вариантом является система DPI с множеством доз («MDDPI»), которая позволяет доставлять более одной терапевтической дозы. Устройства MDDPI коммерчески доступны у ряда фармацевтических компаний, *например*, Schering Plough, Мэдисон, штат Нью-Джерси). Например, капсулы и картриджи из желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь композиций, описанных в данном документе, и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал для этих систем.

[156] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения другим типом устройства, которое может быть применено для доставки описанных в данном документе композиций в легкие, является устройство для распыления жидкости, поставляемое, например, компанией Aradigm Corporation, Хейворд, штат Калифорния. В системах жидкостного распыления используются очень маленькие отверстия сопла для аэрозольного распыления жидких лекарственных препаратов, которые затем можно непосредственно вдыхать в легкие.

[157] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для доставки описанных в данном документе композиций в легкие используется небулайзер. Распылители создают аэрозоли из жидких лекарственных составов, применяя, например, ультразвуковую энергию для образования мелких частиц, которые легко вдыхаются (см., *например*, Verschoyle *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl. 2, 96). Примерами небулайзеров являются устройства, поставляемые компанией Sheffield Pharmaceuticals, Сент-Луис, штат Массачусетс. (Armer *et al.*, патент США № 5 954 047; van der Linden *et al.*, патент США № 5 950 619; van der Linden *et al.*, патент США № 5 970 974) и Batelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH).

[158] В других вариантах осуществления настоящего изобретения для доставки описанных в данном документе композиций в легкие пациента применяют

электрогидродинамическое («ЕНД») аэрозольное устройство. В аэрозольных устройствах ЕНД применяют электрическую энергию для распыления жидких растворов или суспензий лекарственных средств (см., *например*, Noakes *et al.*, патент США № 4 765 539). Электрохимические свойства состава могут быть важными параметрами для оптимизации при доставке ABDNAZ и/или его фармацевтической композиции в легкие с помощью аэрозольного устройства ЕНД. Аэрозольные устройства ЕНД могут более эффективно доставлять лекарственные средства в легкие, чем существующие технологии доставки в легкие.

[159] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе композиции могут быть доставлены в везикуле, в частности в липосоме (*например*, Langer, **1990**, *Science*, 249:1527-1533; Treat *et al.*, в "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein и Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365 (1989)).

[160] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, описанные в данном документе, можно доставлять *с помощью* систем замедленного высвобождения, например, пероральных систем замедленного высвобождения. В других вариантах осуществления настоящего изобретения можно применять насос (*например*, Langer, *см. выше*, Sefton, **1987**, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201; Saudek *et al.*, **1989**, *N. Engl. J Med.* 321:574).

[161] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения можно применять полимерные материалы (*например*, «Medical Applications of Controlled Release,» Langer and Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); «Controlled Drug Bioavailability,» Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger *et al.*, **1983**, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.* 23:61; Levy *et al.*, **1985**, *Science* 228: 190; During *et al.*, **1989**, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, **1989**, *J. Neurosurg.* 71:105).

[162] В других вариантах осуществления настоящего изобретения полимерные материалы применяются для пероральной доставки с замедленным высвобождением. Полимеры включают, помимо прочего, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксиэтилцеллюлозу (наиболее предпочтительна гидроксипропилметилцеллюлоза). Описаны и другие эфиры целлюлозы (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* **1984**, 5(3) 1-9). Факторы, влияющие на высвобождение лекарственного средства, хорошо известны специалистам и описаны в данной области техники (Vamba *et al.*, *Int. J. Pharm.* **1979**, 2, 307).

[163] В других вариантах осуществления настоящего изобретения препараты в энтерэнтеросолубильной оболочке можно применять для перорального применения с замедленным высвобождением. Материалы для покрытия включают полимеры с растворимостью, зависящей от pH (*т.е.* контролируемое по pH высвобождение), полимеры с медленной или зависящей от pH скоростью набухания, растворения или эрозии (*т.е.* контролируемое по времени высвобождение), полимеры, разрушаемые

ферментами (*т.е.* контролируемое ферментами высвобождение), и полимеры, образующие прочные слои, которые разрушаются при повышении давления (*т.е.* контролируемое по давлению высвобождение).

[164] В других вариантах осуществления осмотические системы доставки применяются для перорального введения препаратов с замедленным высвобождением (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2000**, 26:695-708). В некоторых вариантах осуществления осмотические устройства OROSTM применяются для пероральных устройств доставки с замедленным высвобождением (Theeuwes *et al.*, патент США № 3 845 770; Theeuwes *et al.*, патент США № 3 916 899).

[165] В других вариантах осуществления система контролируемого высвобождения может быть размещена в непосредственной близости от цели ABDNAZ и/или фармацевтической композиции, что требует лишь части системной дозы (*например*, Goodson, в "Medical Applications of Controlled Release", *выше*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Также могут применяться другие системы контролируемого высвобождения (Langer, **1990**, *Science* 249:1527-1533).

[166] В других вариантах осуществления настоящего изобретения частицы диспергированы в обеспыливающей добавке. Например, обеспыливающий агент представляет собой полиэтиленгликоль, например, PEG-400.

[167] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается смесь, содержащая композицию или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и образец крови.

[168] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения Формулы I составляет от 0,1 мг/мл крови до 10 мг/мл крови или от 0,2 мг/мл крови до 5 мг/мл крови, или от 0,4 мг/мл крови до 2,5 мг/мл крови. В зависимости от обстоятельств, может быть целесообразно вводить соединение Формулы I в концентрации 1 мг соединения на 2,5 мл крови.

Введенная доза препарата ABDNAZ

[169] Типовые дозы ABDNAZ представлены в соответствии с количеством миллиграммов ABDNAZ, которое должно быть введено пациенту, исходя из площади поверхности пациента, измеренной в м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения доза ABDNAZ, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/м² до около 2 мг/м², от около 2 мг/м² до около 4 мг/м², от около 4 мг/м² до около 6 мг/м², от около 6 мг/м² до около 8 мг/м², от около 8 мг/м² до около 10 мг/м², от около 10 мг/м² до около 12 мг/м², от около 12 мг/м² до около 14 мг/м², от около 14 мг/м² до около 16 мг/м², от около 16 мг/м² до около 18 мг/м², от около 18 мг/м² до около 20 мг/м², от около 20 мг/м² до около 25 мг/м², от около 25 мг/м² до около 30 мг/м², от около 30 мг/м² до около 35 мг/м², от около 35 мг/м² до около 40 мг/м², от около 40 мг/м² до около 45 мг/м², от около 45 мг/м² до около 50 мг/м², от около 50 мг/м² до около 60 мг/м² или от около 60 мг/м² до около 75 мг/м².

[170] Доза препарата ABDNAZ, вводимая пациенту, может быть дополнительно

охарактеризована в зависимости от количества ABDNAZ и способа доставки, например, внутривенной инфузии. Соответственно, в определенных вариантах осуществления каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 1 мг/м² до около 90 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 1 мг/м² до около 10 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 1 мг/м² до около 2,5 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 2,5 мг/м² до около 5 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 5 мг/м² до около 10 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 5 мг/м² до около 7 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 8 мг/м² до около 9 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 10 мг/м² до около 20 мг/м². В определенных вариантах осуществления изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 1 мг/м² до около 1,5 мг/м², около 1,5 мг/м² до около 2 мг/м², около 2 мг/м² до около 2,5 мг/м², около 2,5 мг/м² до около 3 мг/м², около 3 мг/м² до около 3,5 мг/м², около 3,5 мг/м² до около 4 мг/м², около 4 мг/м² до около 4,5 мг/м², около 4,5 мг/м² до около 5 мг/м², около 5 мг/м² до около 5,5 мг/м², около 5,5 мг/м² до около 6 мг/м², около 6 мг/м² до около 6,5 мг/м², около 6,5 мг/м² до около 7 мг/м², около 7 мг/м² до около 7,5 мг/м², около 7,5 мг/м² до около 8 мг/м², около 8 мг/м² до около 8,5 мг/м², около 8,5 мг/м² до около 9 мг/м², около 9 мг/м² до около 9,5 мг/м², около 9,5 мг/м² до около 10 мг/м², около 10 мг/м² до около 12 мг/м², около 12 мг/м² до около 14 мг/м², около 14 мг/м² до около 16 мг/м², около 16 мг/м² до около 18 мг/м², около 18 мг/м² до около 20 мг/м², около 20 мг/м² до около 25 мг/м², около 25 мг/м² до около 30 мг/м², около 30 мг/м² до около 35 мг/м², около 35 мг/м² до около 40 мг/м², около 40 мг/м² до около 45 мг/м², или около 45 мг/м² до около 50 мг/м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу состава, содержащего ABDNAZ, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 3 мг/м² до около 8 мг/м².

[171] В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения

каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около $1,25 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около $2,5 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около 5 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около $8,4 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около 1 мг/м^2 , около $1,5 \text{ мг/м}^2$, около 2 мг/м^2 , около $2,5 \text{ мг/м}^2$, около 3 мг/м^2 , около $3,5 \text{ мг/м}^2$, около 4 мг/м^2 , около $4,5 \text{ мг/м}^2$, около 5 мг/м^2 , около $5,5 \text{ мг/м}^2$, около 6 мг/м^2 , около $6,5 \text{ мг/м}^2$, около 7 мг/м^2 , около $7,5 \text{ мг/м}^2$, около 8 мг/м^2 , около $8,5 \text{ мг/м}^2$, около 9 мг/м^2 , около $9,5 \text{ мг/м}^2$, около 10 мг/м^2 , около 12 мг/м^2 , около 14 мг/м^2 , около 16 мг/м^2 , около 18 мг/м^2 , около 20 мг/м^2 , около 25 мг/м^2 , около 30 мг/м^2 , около 35 мг/м^2 , около 40 мг/м^2 , около 45 мг/м^2 или около 50 мг/м^2 .

[172] Описанный в данном документе способ может быть дополнительно охарактеризован в зависимости от дозы препарата ABDNAZ, вводимой пациенту. Доза препарата ABDNAZ, описанного в данном документе, для применения в комбинации с темозоломидом и лучевой терапией была выбрана с учетом схемы введения и количества темозоломида и лучевой терапии. Дозировки ABDNAZ указаны в соответствии с количеством миллиграммов ABDNAZ, которое должно быть введено пациенту, исходя из площади поверхности пациента, измеренной в м^2 .

[173] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту посредством внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 2 мг/м^2 до около 20 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около $2,5 \text{ мг/м}^2$ до около 5 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 5 мг/м^2 до около 10 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 10 мг/м^2 до около $16,5 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу

композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около $2,5 \text{ мг/м}^2$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около 5 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около 10 мг/м^2 . В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около $16,5 \text{ мг/м}^2$.

[174] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 0,1 мг до около 20 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 0,1 мг до около 10 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве от около 0,5 мг до около 4,0 мг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую дозу композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту путем внутривенной инфузии, обеспечивая ABDNAZ в количестве около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,5 мг, 2,0 мг, 2,5 мг, 3,0 мг, 3,5 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5,0 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг или 250 мг. Субъекту можно вводить дозу от 0,5 мг до 66 мг ABDNAZ, но фактическая доза будет определяться на основе различных факторов, описанных в данном документе.

[175] В одном из подходов к введению ABDNAZ субъекту, как описано в следующем разделе, соединение предоставляется в виде жидкого состава, содержащего PEG, например, PEG-400, в концентрации 2 мг/мл. В одном из подходов на каждый 1 мг соединения в жидком составе, подлежащем введению, соединение объединяют с 2,5 мл крови субъекта с получением смеси, а затем эту смесь вводят субъекту. Например, для дозы 0,5 мг (в 0,25 мл жидкого состава) комбинируют с 1,25 мл крови, или для дозы 66 мг ABDNAZ (в 33 мл жидкого состава) комбинируют с 165 мл крови перед введением субъекту.

[176] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество вводимой кристаллической формы ABDNAZ и/или ее фармацевтической композиции будет, конечно, зависеть, среди других факторов, от субъекта, которого лечат, веса субъекта, тяжести заболевания, способа применения и решение врача, назначившего препарат. Например, дозу ABDNAZ в виде кристаллов и/или фармацевтическую

композицию можно вводить путем однократного введения, многократного применения или контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозирование можно повторять с перерывами, введение можно осуществлять отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами и можно продолжать до тех пор, пока это необходимо для эффективного лечения патологического состояния или нарушения.

[177] Подходящие диапазоны доз для перорального введения зависят от эффективности радиосенсибилизации, но обычно составляют от около 0,001 мг до около 100 мг кристаллической формы ABDNAZ на кг массы тела. Диапазоны доз можно легко определить с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

[178] Подходящие диапазоны доз для внутривенного (в/в) введения составляют от около 0,01 мг до около 100 мг на кг/массы тела. Подходящие диапазоны доз для интраназального введения обычно составляют от около 0,01 мг/кг массы тела до около 1 мг/кг массы тела. Суппозитории обычно содержат от около 0,01 до около 50 миллиграмм ABDNAZ на кг массы тела или содержат ABDNAZ в диапазоне от около 0,5% до около 10% по массе. Рекомендуемые дозировки для внутрикожного, внутримышечного, внутривентриального, подкожного, эпидурального, сублингвального или внутримозгового введения находятся в диапазоне от около 0,001 мг до около 200 мг на кг/массы тела. Эффективные дозы можно экстраполировать по кривым «доза-ответ», полученным из тест-систем *in vitro* или тест-систем на животных моделях. Такие животные модели и системы хорошо известны в данной области техники.

Типовые составы ABDNAZ

[179] В настоящем изобретении предлагаются составы, содержащие кристаллическую форму ABDNAZ, например, составы, содержащие цельную кровь (например, аутологичную кровь пациента, получающего лечение), ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ), антикоагулянт и, необязательно, один или большее количество из следующих веществ: вода, полиэтиленгликоль и N, N-диметилацетамид. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит по существу из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ) и антикоагулянта. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ), антикоагулянта и необязательно одного или большего количества из следующих веществ: вода, полиэтиленгликоль и N, N-диметилацетамид. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ), антикоагулянта и необязательно одного или большего количества из следующих веществ: вода, полиэтиленгликоль, имеющий среднечисловую молекулярную массу в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль, и N, N-диметилацетамид. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ), антикоагулянта, воды,

полиэтиленгликоля, имеющего среднечисловую молекулярную массу в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль, и N, N-диметилацетамида. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ), антикоагулянта и необязательно одного или большего количества из следующих веществ: вода, полиэтиленгликоль, имеющий среднечисловую молекулярную массу около 400 г/моль, и N, N-диметилацетамид. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ состоит из цельной крови, ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ), антикоагулянта, воды, полиэтиленгликоля, имеющего среднечисловую молекулярную массу около 400 г/моль, и N, N-диметилацетамида.

Антикоагулянт

[180] Состав кристаллической формы ABDNAZ может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с определением и/или количеством антикоагулянта. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт содержит одно или большее количество из следующих веществ: гепарин и цитратная соль. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт представляет собой раствор, содержащий цитратную соль щелочного металла, декстрозу и воду. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт присутствует в составе ABDNAZ в количестве от около 0,1% мас./мас. до около 15% мас./мас. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт присутствует в составе ABDNAZ в количестве от около 1% мас./мас. до около 10% мас./мас. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт присутствует в составе ABDNAZ в количестве от около 2% мас./мас. до около 8% мас./мас.

[181] Состав может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с определением антикоагулянта в составе ABDNAZ, как описано в данном документе. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт содержит одно или большее количество из следующих веществ: гепарин и цитратная соль. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянт представляет собой раствор, содержащий цитратную соль щелочного металла, декстрозу и воду.

Количество цельной крови в составе ABDNAZ

[182] Состав кристаллической формы ABDNAZ может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с количеством цельной крови в составе ABDNAZ. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 40% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 50% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего

изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 60% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 75% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 90% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 60% масс/масс до около 99% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 70% масс/масс до около 95% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 75% масс/масс до около 90% мас./мас. состава ABDNAZ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе ABDNAZ содержится от около 5 мл до около 10 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 10 мл до около 15 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 9 мл до около 11 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 10 мл до около 20 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 20 мл до около 30 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 30 мл до около 50 мл цельной крови, в составе ABDNAZ содержится от около 50 мл до около 70 мл цельной крови или в составе ABDNAZ содержится от около 70 мл до около 90 мл цельной крови. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе ABDNAZ содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе ABDNAZ содержится от около 95 мл до около 105 мл цельной крови. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе ABDNAZ содержится около 100 мл цельной крови.

Объем препарата ABDNAZ, вводимый субъекту

[183] Способ может быть дополнительно охарактеризован в зависимости от объема композиции, описанной в данном документе (например, препарата ABDNAZ), вводимого пациенту. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 10 мл до около 200 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 10 мл до около 15 мл, от около 15 мл до около 20 мл, от около 20 мл до около 30 мл или от около 30 мл до около 50 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 75 мл до около 150 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 90 мл до около 140 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная

в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 100 мл до около 140 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, описанная в данном документе (например, состав ABDNAZ), имеет объем в диапазоне от около 100 мл до около 120 мл.

[184] Один типовой более специфический состав представляет собой внутривенный состав, включающий ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) для внутривенного введения пациенту, содержащий:

цельная кровь в количестве не менее 60% об./об. от состава;

полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе;

N, N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе;

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

вода; и

антикоагулянт.

[185] Другой типовой более специфический состав представляет собой состав, состоящий по существу из:

цельная кровь в количестве не менее 60% об./об. от состава;

полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе;

N, N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе;

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

вода; и

антикоагулянт.

[186] Другой типовой более специфический состав представляет собой состав, состоящий из:

цельная кровь в количестве не менее 60% об./об. от состава;

полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе;

N, N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе;

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

вода; и

антикоагулянт.

[187] Другой типовой более специфический состав представляет собой внутривенный состав, включающий ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) для внутривенного введения пациенту, содержащий:

продукт крови (например, эритроцитарные клетки, плазма крови или цельная кровь) в количестве по меньшей мере 30% об./об. от состава;

необязательно полиэтиленгликоль в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе;

необязательно N, N-диметилацетамид в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе;

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

необязательно вода; и

необязательно антикоагулянт.

[188] Другой типовой более специфический состав представляет собой внутривенный состав, включающий ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) для внутривенного введения пациенту, содержащий:

цельная кровь в количестве не менее 30% об./об. от состава;

полиэтиленгликоль (например, в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе);

N, N-диметилацетамид (например, в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе);

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

вода; и

антикоагулянт.

[189] Другой типовой более специфический состав представляет собой состав, состоящий по существу из:

цельная кровь в количестве не менее 30% об./об. от состава;

полиэтиленгликоль (например, в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 30 мкл/мл в составе);

N, N-диметилацетамид (например, в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 15 мкл/мл в составе);

ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл в составе;

вода; и

антикоагулянт.

Типовые особенности внутривенного состава

[190] Препарат для внутривенного введения может быть охарактеризован, например, в соответствии с определением полиэтиленгликоля, антикоагулянта, концентрации ABDNAZ (например, кристаллической формы ABDNAZ, как описано в данном документе), количеству цельной крови и другим характеристикам, описанным в данном документе ниже.

Полиэтиленгликоль

[191] Состав может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с определением полиэтиленгликоля в составе ABDNAZ, как описано в данном документе.

Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу в диапазоне от около 200 г/моль до около 600 г/моль. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу около 400 г/моль.

[192] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения полиэтиленгликоль присутствует в составе в концентрации от около 0,4 мкл/мл до около 4 мкл/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения N, N-диметилацетамид находится в составе в концентрации от около 0,2 мкл/мл до около 2 мкл/мл.

Концентрация ABDNAZ

[193] Состав может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с концентрацией ABDNAZ в составе ABDNAZ, как описано в данном документе. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 50 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 100 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации по меньшей мере 150 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 1 мг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 0,5 мг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 10 мкг/мл до около 250 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения препарат ABDNAZ содержит ABDNAZ в концентрации в диапазоне от около 20 мкг/мл до около 200 мкг/мл.

Количество цельной крови

[194] Состав может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с количеством цельной крови в составе ABDNAZ, как описано в данном документе. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 40% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 50% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 75% мас./мас. состава. В определенных вариантах

осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет по меньшей мере 90% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 60% мас./мас. до около 99% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 70% мас./мас. до около 95% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения цельная кровь составляет от около 75% мас./мас. до около 90% мас./мас. состава. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе содержится от около 90 мл до около 110 мл цельной крови. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе содержится от около 95 мл до около 105 мл цельной крови. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения в составе содержится около 100 мл цельной крови.

Форма единичной дозы состава для внутривенного введения

[195] Состав может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с объемом единичной дозы состава ABDNAZ, как описано в данном документе. Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 10 мл до около 200 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой единичную дозу, объем которой находится в диапазоне от около 10 мл до около 15 мл, от около 15 мл до около 20 мл, от около 20 мл до около 30 мл, от около 30 мл до около 40 мл или от около 40 мл до около 50 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 50 мл до около 200 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 75 мл до около 150 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 90 мл до около 140 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 100 мл до около 140 мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой форму единичной дозы, объем которой находится в диапазоне от около 100 мл до около 120 мл.

Характеристика болевого эффекта при внутривенном введении субъекту

[196] Состав, описанный в данном документе, может быть дополнительно охарактеризован в соответствии со степенью боли, испытываемой пациентом при внутривенном введении ему состава ABDNAZ. Соответственно, в определенных вариантах осуществления изобретения состав характеризуется тем, что любая боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения в результате внутривенного введения состава пациенту со скоростью в диапазоне от 10 мл/час до 50 мл/час, не превышает Степень 2. В определенных вариантах осуществления изобретения, при этом

состав характеризуется тем, что любая боль, испытываемая пациентом в месте внутривенного введения вследствие внутривенного введения состава пациенту со скоростью в диапазоне от 10 мл/час до 50 мл/час, не превышает Степень 1.

[197] В приведенном выше описании описаны многочисленные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения. В патентной заявке конкретно рассматриваются все комбинации и перестановки аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения.

V. Терапевтические применения

[198] В настоящем изобретении предлагаются, в частности, способы применения кристаллической формы 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанона (ABDNAZ) или фармацевтических композиций на его основе для лечения или предотвращения заболеваний, ассоциированных с аномальной клеточной пролиферацией.

[199] В одном из аспектов предлагаются способы применения кристаллической формы ABDNAZ, описанной в данном документе, для лечения, предотвращения или смягчения любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе. В некоторых аспектах предлагается применение любой кристаллической формы ABDNAZ или композиции, описанной в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения, предотвращения или смягчения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном документе. В некоторых аспектах предлагается кристаллическая форма ABDNAZ и композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении, предотвращении или смягчении любого из заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание ассоциировано с аномальной клеточной пролиферацией.

[200] В одном из аспектов предлагаются способы лечения или предотвращения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества любого из кристаллов или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение осуществляется внутривенно или перорально.

[201] В другом аспекте предлагаются способы лечения или предотвращения ишемического или гипоксического состояния. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества любого из кристаллов или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение осуществляется внутривенно или

перорально.

[202] В другом аспекте предлагаются способы лечения или предотвращения нейродегенеративных, аллергических, аутоиммунных, фиброзных, воспалительных, инфекционных, легочных, сердечных, сосудистых или метаболических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества любого из кристаллов или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека.

[203] В другом аспекте предлагаются способы защиты нормальных тканей от токсичности, вызванной химиотерапией и/или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества любого из кристаллов или композиций, описанных в данном документе, до того, как субъект начнет получать химиотерапию и/или лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека.

[204] В другом аспекте предлагаются способы лечения пациента, страдающего от уменьшения объема крови или низкой перфузии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, препарата крови, содержащего любой из кристаллов или композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъект представляет собой человека.

[205] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанные способы обычно включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или предотвращении, терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данном документе. В определенных случаях 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанон (ABDNAZ) внутриклеточно активируется восстанавливающей средой опухолевой клетки. В других случаях субъекта облучают для активации ABDNAZ. Не желая ограничиваться теорией, облучение или восстановление 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанола (ABDNAZ) может привести к образованию свободных радикалов, которые впоследствии предотвращают репликацию клеток и уничтожают клетки, предположительно. путем вмешательства в репликацию ДНК и/или взаимодействия с клеточными мембранами. Однако объяснить эффективность 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанола (ABDNAZ) в лечении или предотвращении аномальной пролиферации клеток могут другие механизмы, в настоящее время неизвестные. В других случаях 2-бром-1-(3,3-динитроазетидин-1-ил)этанон (ABDNAZ) может активироваться как внутриклеточным восстановлением, так и внешним облучением. В этих вариантах осуществления

настоящего изобретения может наблюдаться синергетический или аддитивный эффект.

[206] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения заболеваний или нарушений, характеризующихся аномальной пролиферацией клеток у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или смеси, описанной в данном документе, осуществляя таким образом лечение аномальной пролиферации клеток у субъекта.

[207] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевания или нарушения, характеризующиеся аномальной пролиферацией клеток, представляют собой воспаление, сердечно-сосудистое заболевание и аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения воспалительное заболевание представляет собой артрит, диабетическую ретинопатию, диабет, ревматоидный артрит, неоваскулярную глаукому и псориаз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклероз, легочную гипертензию, системную гипертензию, стенокардию, сердечный синдром Х, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или болезнь Рейно.

[208] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или смеси, описанной в данном документе, осуществляя таким образом лечение рака у субъекта.

[209] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раковые заболевания представляют собой васкуляризированные солидные опухоли, включая, помимо прочего, карциномы легких, молочной железы, яичников, желудка, поджелудочной железы, гортани, пищевода, яичек, печени, околоушных желез, желчевыводящих путей, толстой кишки, прямой кишки, шейки матки, матки эндометрия, почки, мочевого пузыря, предстательной железы, щитовидной железы, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, мелкоклеточные карциномы, меланомы, глиомы, включая, помимо прочего, астроцитомы, глиобластомы; нейробластомы, саркомы, включая, помимо прочего, ангиосаркомы, хондросаркомы.

[210] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения гемолитического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или смеси, описанной в данном документе, осуществляя таким образом лечение гемолитического состояния у субъекта.

[211] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гемолитическое состояние представляет собой серповидноклеточную анемию. В других вариантах осуществления настоящего изобретения гемолитическое состояние выбирают

из одного из следующих типовых гемолитических состояний, включая серповидноклеточный кризис, талассемию, болезнь гемоглобина С, болезнь гемоглобина SC, серповидную талассемию, наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз, наследственный овалоцитоз, дефицит глюкозо-6-фосфата и дефицит других ферментов эритроцитов, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), пароксизмальную холодовую гемоглобинурию (PCH), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром (TTP/HUS), идиопатическую аутоиммунную гемолитическую анемию, лекарственно-индуцированную иммунную гемолитическую анемию, вторичную иммунную гемолитическую анемию, неиммуногемолитическую анемию, вызванную химическими или физическими агентами, малярию, малярию *falciparum*, бартонеллез, бабезиоз, клостридиальную инфекцию, тяжелую инфекцию *Haemophilus influenzae* типа b, обширные ожоги, трансфузионную реакцию, рабдомиолиз (миоглобинемию), переливание старой крови, кардиопульмональное шунтирование и гемодиализ.

[212] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию, описанную в данном документе, или фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, объединяют с кровью, взятой у субъекта, для создания смеси, после чего смесь вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кровь представляет собой цельную кровь, например, аутологичную или аллогенную цельную кровь. В других вариантах осуществления настоящего изобретения кровь представляет собой продукт крови, включая, помимо прочего, один или большее количество из следующих элементов: плазма, эритроциты. В другом варианте осуществления настоящего изобретения описанную в данном документе композицию или описанную в данном документе фармацевтическую композицию объединяют с продуктом крови для введения пациенту с уменьшенным объемом крови или низкой перфузией, у которого имеется геморрагический шок. В другом варианте осуществления настоящего изобретения описанную в данном документе композицию или описанную в данном документе фармацевтическую композицию вводят пациенту отдельно от продукта крови.

[213] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ стерилизации *in vitro*. С помощью изобретения можно обрабатывать биологические растворы, которые являются токсичными для патогенных бактерий, вирусов и клеток. Этот процесс также может быть катализирован применением внешней энергии, такой как свет и тепло.

[214] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения пациента, страдающего бактериальной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция может представлять собой инфекцию, вызванную грамположительными бактериями, или инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию, вызванную грамположительными кокками, или бактериальную инфекцию, вызванную грамположительными палочками. В определенных вариантах осуществления настоящего

изобретения бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой бактериальную инфекцию, вызванную грамотрицательными кокками, или бактериальную инфекцию, вызванную грамотрицательными палочками.

[215] Тип бактериальной инфекции также можно охарактеризовать в зависимости от того, вызвана ли бактериальная инфекция анаэробными или аэробными бактериями. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой анаэробную бактериальную инфекцию. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой аэробную бактериальную инфекцию.

[216] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой микобактериальную инфекцию. В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium smegmatis*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Yersinia enterocolytica*, *Francisella tularensis*, *Eubacterium lentum*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile*. В других вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную бактериями *Mycobacterium tuberculosis* (сокращенно «МТВ» или «ТВ»).

[217] В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения бактериальная инфекция вызвана представителем рода *Peptostreptococci*, *Peptostreptococci asaccharolyticus*, *Peptostreptococci magnus*, *Peptostreptococci micros*, *Peptostreptococci prevotii*, представителем рода *Porphyromonas*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas canoris*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas macaccae*, представителем рода *Actinomyces*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces odontolyticus*, представителем рода *Clostridium*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium difficile*, представителем рода *Anaerobiospirillum*, представителем рода *Bacteroides*, *Bacteroides tectum*, *Bacteroides ureolyticus*, *Bacteroides gracilis* (*Campylobacter gracilis*), представителем рода *Prevotella*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella heparinolytica*, *Prevotella orisbuccae*, *Prevotella bivia*, *Prevotella melaninogenica*, представителем рода *Fusobacterium*, *Fusobacterium naviforme*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium varium*, *Fusobacterium ulcerans*, *Fusobacterium russii*, представителем рода *Bilophila* или *Bilophila wadsworthia*.

[218] В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения вызвана устойчивыми к антибиотикам бактериями, как аэробными, так и анаэробными,

грамположительными и грамотрицательными.

[219] В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения или предотвращения ишемического или гипоксического патологического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данном документе, фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или смеси, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является млекопитающее.

[220] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ишемическое состояние представляет собой острое или хроническое ишемическое состояние. В других вариантах осуществления настоящего изобретения острое ишемическое состояние представляет собой инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, перинатальную гипоксию, циркуляторный шок, горную болезнь или острую дыхательную недостаточность. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения хроническое ишемическое состояние представляет собой атеросклероз, хроническую венозную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, цирроз печени, диабет, макулярную дегенерацию, апноэ во сне, болезнь Рейно, системный склероз, небактериальный тромботический эндокардит, облитерирующее заболевание артерий, стенокардию, транзиторные ишемические атаки или хроническую алкогольную болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гипоксическое состояние представляет собой рак, язву желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевание печени или почек, тромбоцитопению, нарушение свертываемости крови, хроническое заболевание, терапевтическое вмешательство, вызывающее анемию, например, химиотерапия рака или высотная болезнь. В других вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, светлоклеточный рак почки, плоскоклеточную карциному головы/шеи, плоскоклеточную карциному легких, злокачественную меланому, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак шейки матки, мелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, мелкоклеточный рак легких (SCLC), тройной негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузную В крупноклеточную лимфому (DLBCL), EBV-позитивную DLBCL, первичную медиастинальную В крупноклеточную лимфому, Т-клеточную/гистиоцитарно-богатую В крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Ходжкина (HL), лимфому из клеток мантии (MCL), множественную миелому (MM), миелоидно-клеточный лейкоз с белком-1 (Mcl-1), синдром миелодисплазии (MDS), неходжкинскую лимфому (NHL) или малую лимфоцитарную лимфому (SLL).

[221] Дополнительные патологические состояния, рассматриваемые для лечения или предотвращения посредством описанных в данном документе композиций, включают

ревматоидный артрит, связанный с оксидом азота, диабет (включая нейропатии и васкулопатии) и системную красную волчанку.

[222] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере 0,5 мг соединения Формулы I и вводится внутривенно, назально, орально, внутривентриально, подкожно или перорально.

Типы рака

[223] Когда описанную в данном документе композицию вводят субъекту, страдающему раком, для лечения рака, указанный способ можно дополнительно охарактеризовать в соответствии с типом рака, подлежащего лечению. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой солидную опухоль. Например, рак может представлять собой рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, рак яичек или рак матки.

[224] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак головного мозга. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой колоректальный рак. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой холангиокарциному или рак легкого. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак легкого. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой лейкоз или лимфому. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому.

[225] Дополнительные типовые виды рака, подлежащие лечению, включают, например, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, рак яичек и рак матки.

[226] Предполагается, что рак может представлять собой васкуляризованную опухоль, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, меланому, глиому, нейробластому, саркому (*например*, ангиосаркому или хондросаркому), рак гортани, рак околоушной железы, рак желчевыводящих путей, рак щитовидной железы, акральную-лентигинозную меланому, актинический кератоз, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденоидно-кистозную карциному, аденомы, аденосаркому, аденосквамозную карциному, рак анального канала, рак анального канала, рак аноректума, астроцитарную опухоль, карциному бартолиновой железы, базально-

клеточную карциному, рак желчевыводящих путей, рак кости, рак костного мозга, рак бронхов, карциному бронхиальной железы, карциноид, холангиокарциному, хондросаркому, папиллому/карциному сосудистого сплетения, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, светлоклеточный рак, рак соединительной ткани, цистаденому, рак пищеварительной системы, рак двенадцатиперстной кишки, рак эндокринной системы, опухоль эндодермального синуса, гиперплазия эндометрия, стромальную саркому эндометрия, эндометриоидную аденокарциному, эндотелиально-клеточный рак, эпидимальный рак, эпителиально-клеточный рак, саркому Юинга, рак глаза и орбиты, рак женских половых органов, очаговую узловую гиперплазию, рак желчного пузыря, рак антрального отдела желудка, рак дна желудка, гастриному, глиобластому, глюкагоному, рак сердца, гемангиобластомы, гемангиоэндотелиому, гемангиомы, аденому печени, аденоматоз печени, гепатобилиарный рак, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак подвздошной кишки, инсулиному, интраэпителиальную неоплазию, межэпителиальную плоскоклеточную неоплазию, рак внутрипеченочных желчных протоков, инвазивную плоскоклеточную карциному, рак тощей кишки, рак суставов, саркому Капоши, рак малого таза, крупноклеточную карциному, рак толстой кишки, лейомиосаркому, злокачественные лентигомеланомы, лимфому, рак мужских половых органов, злокачественную меланому, злокачественные мезотелиальные опухоли, медуллобластому, медуллоэпителиому, рак мозговых оболочек, мезотелиальный рак, метастатическую карциному, рак ротовой полости, мукоэпидермоидную карциному, множественную миелому, рак мышц, рак носового тракта, рак нервной системы, нейроэпителиальную аденокарциному, узловую меланому, неэпителиальный рак кожи, неходжкинскую лимфому, овсяноклеточную карциному, олигодендроглиальный рак, рак полости рта, остеосаркому, папиллярно-серозную аденокарциному, рак полового члена, рак глотки, опухоли гипофиза, плазмоцитому, псевдосаркому, бластому легких, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак дыхательной системы, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, серозную карциному, рак пазухи, рак кожи, мелкоклеточный рак, рак тонкой кишки, рак гладкой мускулатуры, рак мягких тканей, опухоль, секретирующую соматостатин, рак позвоночника, плоскоклеточный рак, рак поперечнополосатых мышц, субмезотелиальный рак, поверхностно распространяющуюся меланому, Т-клеточный лейкоз, рак языка, недифференцированную карциному, рак мочеточника, рак уретры, рак мочевого пузыря, рак мочевыделительной системы, рак шейки матки, рак тела матки, увеальную меланому, рак влагалища, веррукозную карциному, ВИПому, рак вульвы, высокодифференцированную карциному или опухоль Вильмса.

[227] В настоящем изобретении также предлагается терапевтические способы лечения метастазов в головной мозг. Например, в указанных способах можно применять конкретную схему введения ABDNAZ, лучевую терапию и, необязательно, дополнительный противораковый агент. Терапевтический способ может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с типом метастазов в головной мозг,

подлежащих лечению. Например, метастазы в головной мозг можно охарактеризовать в зависимости от типа первичной опухоли, из которой возникают указанные метастазы в головной мозг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения метастазы в головной мозг представляют собой метастазы в головной мозг меланомы, рака легких, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака печени, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака желудка, рака яичка, рака матки, рака эндометрия или рака пищевода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения метастазы в головной мозг представляют собой метастазы в головной мозг меланомы, рака легких, рака молочной железы, рака толстой кишки или рака почки. В других вариантах осуществления настоящего изобретения метастазы в головной мозг представляют собой метастазы от меланомы.

[228] Без ограничения, типовые виды рака, в результате которых могут возникнуть метастазы в головной мозг, включают, например, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, рак яичек и рак матки. В других вариантах осуществления настоящего изобретения рак может представлять собой васкуляризованную опухоль, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, меланому, глиому, нейробластому, саркому (*например*, ангиосаркому или хондросаркому), рак гортани, рак околоушной железы, рак желчевыводящих путей, рак щитовидной железы, акральную-лентигинозную меланому, актинический кератоз, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденоидно-кистозную карциному, аденомы, аденосаркому, аденосквамозную карциному, рак анального канала, рак анального канала, рак аноректума, астроцитарную опухоль, карциному бартолиновой железы, базально-клеточную карциному, рак желчевыводящих путей, рак кости, рак костного мозга, рак бронхов, карциному бронхиальной железы, карциноид, холангиокарциному, хондросаркому, папиллому/карциному сосудистого сплетения, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, светлоклеточный рак, рак соединительной ткани, цистаденому, рак пищеварительной системы, рак двенадцатиперстной кишки, рак эндокринной системы, опухоль эндодермального синуса, гиперплазия эндометрия, стромальную саркому эндометрия, эндометриоидную аденокарциному, эндотелиально-клеточный рак, эпендимальный рак, эпителиально-клеточный рак, саркому Юинга, рак глаза и орбиты, рак женских половых органов, очаговую узловую гиперплазию, рак желчного пузыря, рак антрального отдела желудка, рак дна желудка, гастриному, глиобластому, глюкагоному, рак сердца, гемангиобластомы, гемангиоэндотелиому, гемангиомы, аденому печени, аденоматоз печени, гепатобилиарный рак, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак подвздошной кишки, инсулиному, интраэпителиальную неоплазию, межэпителиальную плоскоклеточную неоплазию, рак внутривенных желчных протоков, инвазивную

плоскоклеточную карциному, рак тощей кишки, рак суставов, саркому Капоши, рак малого таза, крупноклеточную карциному, рак толстой кишки, лейомиосаркому, злокачественные лентигомеланомы, лимфому, рак мужских половых органов, злокачественную меланому, злокачественные мезотелиальные опухоли, медуллобластому, медуллоэпителиому, рак мозговых оболочек, мезотелиальный рак, метастатическую карциному, рак ротовой полости, мукоэпидермоидную карциному, множественную миелому, рак мышц, рак носового тракта, рак нервной системы, нейроэпителиальную аденокарциному, узловую меланому, неэпителиальный рак кожи, неходжкинскую лимфому, овсяноклеточную карциному, олигодендроглиальный рак, рак полости рта, остеосаркому, папиллярно-серозную аденокарциному, рак полового члена, рак глотки, опухоли гипофиза, плазмоцитому, псевдосаркому, бластому легких, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак дыхательной системы, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, серозную карциному, рак пазухи, рак кожи, мелкоклеточный рак, рак тонкой кишки, рак гладкой мускулатуры, рак мягких тканей, опухоль, секретирующую соматостатин, рак позвоночника, плоскоклеточный рак, рак поперечнополосатых мышц, субмезотелиальный рак, поверхностно распространяющуюся меланому, Т-клеточный лейкоз, рак языка, недифференцированную карциному, рак мочеочника, рак уретры, рак мочевого пузыря, рак мочевыделительной системы, рак шейки матки, рак тела матки, увеальную меланому, рак влагалища, веррукозную карциному, ВИПому, рак вульвы, высокодифференцированную карциному или опухоль Вильмса.

Комбинации с другими дополнительными противораковыми агентами

[229] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения описанный в данном документе способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного противоракового агента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой темозоломид, цисплатин, карбоплатин, трастузумаб или сунитиниб. В других вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой темозоломид. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, в течение любого дня, когда пациенту вводят темозоломид, темозоломид вводят перорально в дозе от около 75 мг/м^2 до около 150 мг/м^2 .

[230] Другие типовые дополнительные противораковые агенты включают, например, азациитидин, азатиоприн, блеомицин, капецитабин, кармустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубицин, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубицин, эпирубицин, эпотилон, этопозид, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, гидроксимочевина, идарубицин, иматиниб, ломустин, мехлоретамин, меркаптопурин, метотрексат, митоксантрон, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, прокарбазин, ралоксифен, тенипозид, тиотепа, тиогуанин, тамоксифен, торемифен, валрубицин, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и фармацевтически приемлемые их соли.

[231] В других вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой абраксан; ацивицин; акларубицин; акодазола

гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; амрубицин; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомицин; батимаSTAT; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропинимин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолона пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; герцептин; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; лапатиниб; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митоган; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; паклитаксел, пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; ромидепсин; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиromустин; спироплатин; препараты на основе стволовых клеток; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; таксотер; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамин; триметрексата глюкуроонат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейпрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; или зорубицина гидрохлорид.

Характеризация противораковых эффектов

[232] Когда композицию, описанную в настоящем документе, вводят пациенту с

раком с целью лечения рака, терапевтический способ может быть дополнительно охарактеризован в соответствии с противораковым эффектом лечения, таким как (i) уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента и/или (ii) уменьшение количества опухолей у пациента.

[233] Соответственно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения описанный в данном документе терапевтический способ характеризуется по меньшей мере 20% уменьшением размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 35% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 50% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 60%, 70%, 80% или 90% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается 5%-50%, 10%-50%, 20%-50%, 5%-75%, 10%-75%, 20%-75% или 50%-90% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента.

[234] Когда рак, подлежащий лечению, представляет собой метастазы в головной мозг, указанный способ можно дополнительно охарактеризовать по уменьшению количества и/или размера метастазов в головной мозг. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 20% уменьшение количества метастазов в головной мозг у пациента. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 35% уменьшение количества метастазов в головной мозг у пациента. В дополнительных других вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 50% уменьшение количества метастазов в головной мозг у пациента. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается по меньшей мере 60%, 70%, 80% или 90% уменьшение количества метастазов в головной мозг у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения наблюдается 5%-50%, 10%-50%, 20%-50%, 5%-75%, 10%-75%, 20%-75% или 50%-90% уменьшение количества метастазов в головной мозг у пациента.

Пациенты для лечения

[235] Терапевтический способ может быть дополнительно охарактеризован в зависимости от пациента, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент представляет собой взрослого человека. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения пациент представляет собой ребенка.

[236] В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения пациент не страдает анемией или не имеет уменьшенного объема крови. В определенных других вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 95% его среднесуточного объема крови.

Защита тканей

[237] Предполагается, что при определенных условиях, соединения, описанные в данном документе, можно применять для защиты нормальных тканей от токсичности, которая может возникнуть, когда субъект получает химиотерапию и/или лучевую терапию. Способ, включающий: подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества нечувствительной к удару или детонации композиции, фармацевтической композиции или смеси, которая содержит соединение Формулы I, как описано в данном документе, до того, как субъект начнет получать химиотерапию и/или лучевую терапию.

[238] При определенных условиях субъект имеет рак, например, рак головы и шеи. Также предполагается, что субъекту вводят по меньшей мере около 0,5 мг (например, от 0,5 мг до 4 мг) соединения Формулы I, которое можно вводить, например, путем инъекции, в виде однократных доз или путем инъекций, разделенных на множество доз.

[239] При определенных условиях токсичность нормальных тканей, от которой необходимо защититься, может проявляться в виде острого мукозита (например, позднего мукозита) или дисфагии.

VI. НАБОРЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

[240] В настоящем изобретении также предлагаются терапевтические наборы, содержащие ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) и/или его фармацевтические композиции. Терапевтические наборы могут также содержать другие соединения (*например*, химиотерапевтические агенты, натуральные продукты, агенты, индуцирующие апоптоз, и *т.д.*) или их фармацевтические композиции.

[241] Терапевтические наборы могут иметь один контейнер, который содержит ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) и/или его фармацевтические композиции с другими компонентами или без них (*например*, другие соединения или фармацевтические композиции этих других соединений) или могут иметь отдельные контейнер для каждого компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения терапевтические наборы включают ABDNAZ (например, кристаллическую форму ABDNAZ, как описано в данном документе) и/или его фармацевтическую композицию, упакованную для применения в комбинации с одновременным введением второго соединения (предпочтительно химиотерапевтического агента, природного продукта, индуцирующего апоптоз агента и *т.д.*) или его фармацевтическую композицию. Компоненты набора могут быть предварительно объединены в комплекс или каждый компонент может находиться в отдельном контейнере перед введением пациенту.

[242] Компоненты набора могут быть представлены в одном или большем количестве жидких растворов, предпочтительно водном растворе, более предпочтительно стерильном водном растворе. Компоненты набора также могут поставляться в твердом виде, который можно превратить в жидкости путем добавления подходящих

растворителей, которые предпочтительно находятся в другом отдельном контейнере.

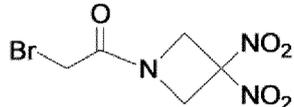
[243] Контейнер терапевтического набора может представлять собой флакон, пробирку, колбу, бутылку, шприц или любую другую емкость, вмещающую твердое вещество или жидкость. Обычно при наличии более одного компонента в комплект входит второй флакон или другой контейнер, позволяющий осуществлять раздельное дозирование. Набор также может содержать еще один контейнер для фармацевтически приемлемой жидкости.

[244] Предпочтительно, терапевтический набор будет содержать устройство (*например*, один или большее количество из следующих предметов: игла, шприц, глазная капельница, пипетка и *т.д.*), позволяющее вводить компоненты набора.

ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[245] Следующие ниже перечисленные варианты осуществления настоящего изобретения являются типовыми для некоторых аспектов изобретения.

1. Композиция, содержащая твердые кристаллические, нечувствительные к ударам частицы, содержащие соединение Формулы I:



(Формула I), или его фармацевтически приемлемую соль,

твердые кристаллические, нечувствительные к ударам частицы, имеющие угол естественного откоса менее чем около 45 градусов.

2. Композиция по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит соединение в сольватированной форме.

3. Композиция по варианту осуществления 2, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит тетрагидрофуран (THF).

4. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит частицы в форме клатрата.

5. Композиция по варианту осуществления 4, отличающаяся тем, что частицы содержат THF.

6. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит н-гептан.

7. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что объемная плотность композиции находится в диапазоне от 0,1 г/см³ до 0,6 г/см³.

8. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, отличающаяся тем, что объемная плотность составляет от 0,15 г/см³ до 0,5 г/см³, от 0,15 г/см³ до 0,4 г/см³, или от 0,16 г/см³ до 0,3 мг/см³.

9. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, отличающаяся тем, что частицы диспергированы в обеспыливающем агенте.

10. Композиция по варианту осуществления 9, отличающаяся тем, что обеспыливающий агент представляет собой полиэтиленгликоль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из

вариантов осуществления 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, дополнительно содержащая N, N-диметилацетамид.

13. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11 или 12, дополнительно содержащая антикоагулянт.

14. Смесь, содержащая композицию по любому из вариантов осуществления 1-10 или фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 11-13 и образец крови.

15. Смесь по варианту осуществления 14, отличающаяся тем, что образец крови был взят у субъекта, подлежащего лечению соединением.

16. Смесь по варианту осуществления 15, отличающаяся тем, что концентрация соединения Формулы I составляет от 0,1 мг/мл крови до 10 мг/мл крови.

17. Способ получения кристаллической формы соединения по Формуле I, включающий следующие этапы:

(a) растворение соединения по Формуле I в тетрагидрофуране;

(b) добавление раствора, полученного на этапе (a), к n-гептану при перемешивании:

и

(c) охлаждение раствора, полученного на этапе (b), тем самым получая кристаллическую форму композиции согласно любому из вариантов осуществления 1-8.

18. Способ по варианту осуществления 17, отличающийся тем, что раствор, полученный на этапе (a), объединяют с гептаном на этапе (b) в соотношении 1:5 (об./об.).

19. Способ по варианту осуществления 17 или 18, отличающийся тем, что на этапе (b) добавление происходит в течение по меньшей мере 30 минут, 45 минут или одного часа.

20. Кристаллическая форма соединения Формулы I, полученная способом по любому из вариантов осуществления 17-19.

21. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, отличающаяся тем, что указанная композиция не чувствительна к ударам, что определено с помощью испытания типа (a)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец объемом 40 мм³ композиции до 40 Дж энергии.

22. Кристаллическая форма соединения по варианту осуществления 20, отличающаяся тем, что нечувствительность соединения к удару определяется с помощью испытания типа (a)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец объемом 40 мм³ соединения до 40 Дж энергии.

23. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 1-10, фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 11-13 или смеси по любому из вариантов осуществления 14-16,

осуществляя таким образом лечения рака у субъекта.

24. Способ по варианту осуществления 23, отличающийся тем, что композицию по любому из вариантов осуществления 1-10 или 21 или фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 11-13 объединяют с кровью, взятой у субъекта, для создания смеси, после чего смесь вводят субъекту.

25. Способ лечения или предотвращения ишемического или гипоксического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 1-10 или 21, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 11-13, или смеси по любому из вариантов осуществления 14-16.

26. Способ по варианту осуществления 25, отличающийся тем, что ишемическое состояние представляет собой острое или хроническое ишемическое состояние.

27. Способ по варианту осуществления 26, отличающийся тем, что острое ишемическое состояние представляет собой инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, перинатальную гипоксию, циркуляторный шок, горную болезнь или острую дыхательную недостаточность.

28. Способ по варианту осуществления 26, отличающийся тем, что хроническое ишемическое состояние представляет собой атеросклероз, хроническую венозную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, цирроз печени, диабет, макулярную дегенерацию, апноэ во сне, болезнь Рейно, системный склероз, небактериальный тромботический эндокардит, облитерирующее заболевание артерий, стенокардию, транзиторные ишемические атаки или хроническую алкогольную болезнь печени.

29. Способ по варианту осуществления 25, отличающийся тем, что гипоксическое состояние представляет собой рак, язву желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевание печени или почек, тромбоцитопению, нарушение свертываемости крови, хроническое заболевание, терапевтическое вмешательство, вызывающее анемию, например, химиотерапия рака или высотная болезнь.

30. Способ по варианту осуществления 29, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, светлоклеточный рак почки, плоскоклеточную карциному головы/шеи, плоскоклеточную карциному легких, злокачественную меланому, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак шейки матки, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, мелкоклеточный рак легких (SCLC), тройной негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузную В крупноклеточную лимфому (DLBCL), EBV-позитивную DLBCL, первичную медиастинальную В крупноклеточную лимфому, Т-клеточную/гистиоцитарно-богатую В крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Ходжкина (HL), лимфому из клеток мантии (MCL), множественную

миелому (MM), миелоидно-клеточный лейкоз с белком-1 (Mcl-1), синдром миелодисплазии (MDS), неходжкинскую лимфому (NHL) или малую лимфоцитарную лимфому (SLL).

31. Способ по любому из вариантов осуществления 23-30, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,5 мг соединения Формулы I и вводится внутривенно, назально, в ухо, внутривнутрибрюшинно, подкожно или перорально.

32. Способ защиты от токсичности нормальных тканей, вызванной химиотерапией и/или лучевой терапией, при этом указанный способ включает: подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления 1-10 или 21, фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 11-13 или смесь по любому из вариантов осуществления 14-16 до того, как субъект начнет получать химиотерапию и/или лучевую терапию.

33. Способ по варианту осуществления 32, отличающийся тем, что субъект имеет рак.

34. Способ по варианту осуществления 33, отличающийся тем, что рак представляет собой рак головы и шеи.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 32-34, отличающийся тем, что субъекту вводят по меньшей мере около 0,5 мг соединения Формулы I.

36. Способ по варианту осуществления 35, отличающийся тем, что субъекту вводят от 0,5 мг до 4 мг соединения Формулы I.

37. Способ по варианту осуществления 35 или 36, отличающийся тем, что количество соединения Формулы I вводят в виде одной или большего количества разделенных инъекций.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 32-37, отличающийся тем, что токсичность для нормальной ткани представляет собой острый мукозит или дисфагию.

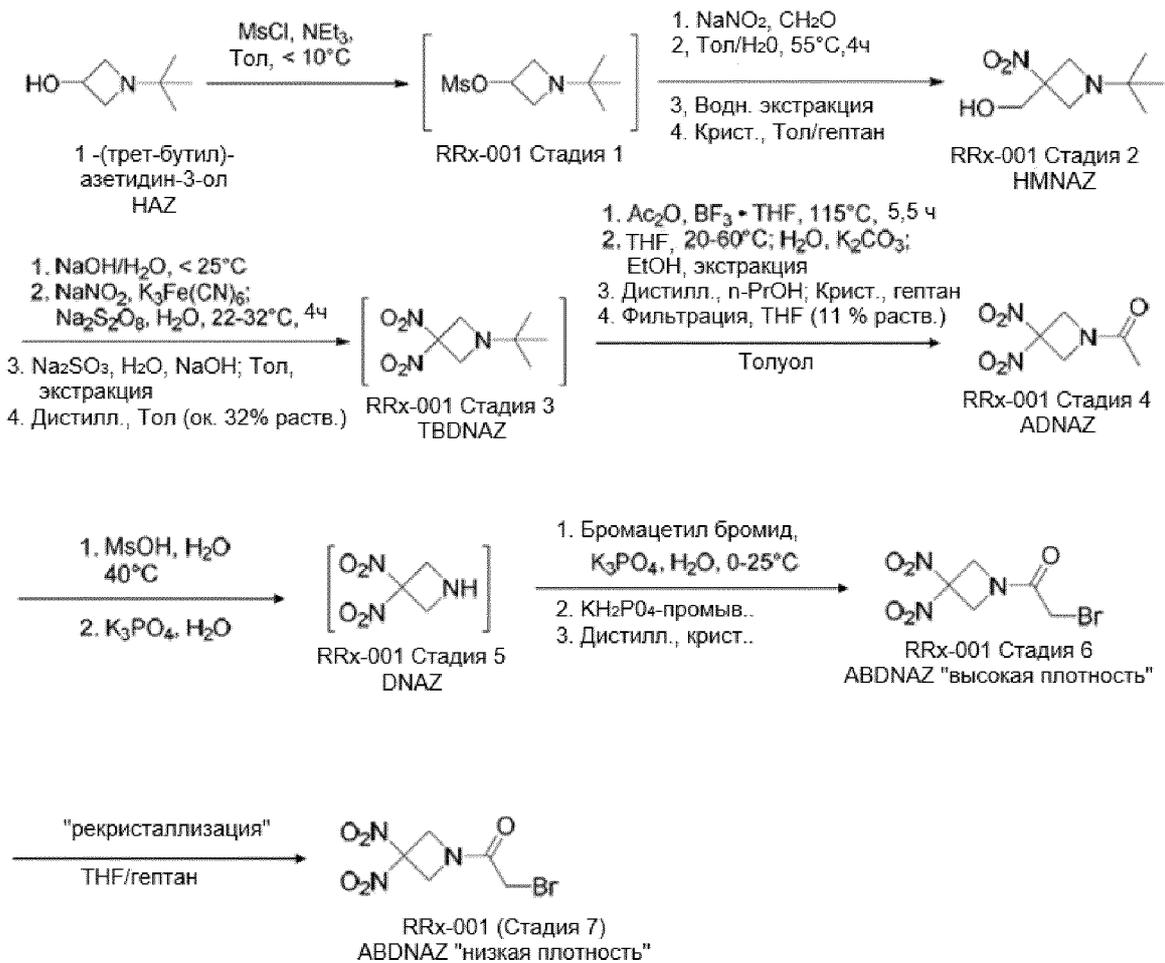
39. Способ по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что мукозит представляет собой поздний мукозит.

ПРИМЕРЫ

[246] Теперь изобретение, описываемое в целом, будет более легко понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Синтез нечувствительной к ударам кристаллической формы ABDNAZ

[247] Кристаллическую форму ABDNAZ получали по приведенной ниже схеме синтеза.



[248] На заключительном этапе перекристаллизации (этап преобразования материала Стадии 6 в материал Стадии 7) ABDNAZ растворяли в THF и раствор ABDNAZ (5 относительных объемов) добавляли к быстро перемешиваемому н-гептану (25 относительных объемов) в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную суспензию охлаждали до 5 °С, перемешивали в течение 1 часа и затем выделяли фильтрованием.

[249] Кристаллический материал, высушенный и затем охарактеризованный, был аналитически чистым по LC-чистоте и данным анализа.

[250] Образцы кристаллического материала подвергали стандартному испытанию на падение в соответствии с процедурой испытаний типа (a)(ii) серии 3 с использованием молота ВМ Fallhammer, как описано в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г. Испытания проводили таким образом, что 40 мм³ кристаллического материала, полученного вышеуказанным способом, помещали в ударное устройство и подвергали воздействию энергии 40 Дж. Испытание проводили на шести отдельных образцах кристаллического материала в одинаковых условиях эксперимента, и оператор определял, произошел ли взрыв. Ни в одном из образцов взрыв не произошел, и в результате кристаллический материал, полученный в этом Примере, характеризовался как невзрывоопасный или нечувствительный к ударам. Другими словами, материал был нечувствителен к ударам.

Пример 2. Биологическая активность нечувствительной к удару кристаллической формы ABDNAZ

[251] Образцы 1 и 3 готовили как чувствительную к ударам кристаллическую форму ABDNAZ. Образцы 2 и 4 готовили по схеме синтеза, представленной в Примере 1 выше. Образцы 2 и 4 оказались нечувствительными к ударам.

[252] Линии раковых клеток HCT-116, SCC VII и A549 получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Роквилл, штат Мэриленд, США) и поддерживали в соответствии с инструкциями ATCC. Все культуральные реагенты получали от Invitrogen (Карлсбад, штат Калифорния, США).

[253] Эти линии раковых клеток разделяли на 96-луночные чашки по 2000 клеток на лунку и обрабатывали различными концентрациями образцов 1, 2, 3 или 4. Пролиферацию клеток оценивали с помощью колориметрического анализа МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромид) через 24 часа после обработки образцом 1, 2, 3 или 4. Поглощение раствора формазана измеряли спектрофотометрически при длине волны 570 нм. Измеренные значения оптической плотности (OD) были прямо пропорциональны количеству жизнеспособных клеток. Эксперименты повторяли дважды для каждой комбинации клеточной линии, образца и концентрации образца. Процент жизнеспособности клеток относительно контроля представлен на ФИГ. 1А-1С.

[254] Результаты показывают, что нечувствительная к удару кристаллическая форма ABDNAZ (образцы 2 и 4) более эффективна в подавлении жизнеспособности линий раковых клеток по сравнению с чувствительной к удару формой ABDNAZ (образцы 1 и 3).

Пример 3. Растворимость нечувствительной к удару кристаллической формы ABDNAZ

[255] Образцы 5 и 6 готовили по схеме синтеза, представленной в Примере 1 выше. Образцы 5 и 6 оказались нечувствительными к ударам. Образцы 7 и 8 готовили как чувствительную к ударам кристаллическую форму ABDNAZ.

[256] Растворимость этих образцов измеряли путем серийного разведения каждого образца в DMSO. Анализы проводили в 96-луночных микропланшетах. В каждую лунку добавляли по 100 мкл DMSO и заданное количество каждого образца. Начального количества каждого образца было достаточно для насыщения DMSO, что характеризовалось осаждением нерастворенных частиц в каждой лунке. Шейкер-инкубатор использовали для поддержания образцов при температуре 25°C во время теста при перемешивании 50 об/мин в течение 4 часов.

[257] В каждую лунку добавляли дополнительное количество DMSO для постепенного разбавления образца. После каждого добавления DMSO образцы перемешивали при 50 об/мин в течение 4 часов, поддерживая температуру 25 °C. Затем нерастворенное количество каждого образца определяли количественно на основании поглощения относительно буфера при 250 нм с помощью UV-Vis спектрофотометра.

[258] Полученное значение мутности приведено на ФИГ. 2. На основе этого

графика определяется растворимость каждого образца, как показано ниже в Таблице 1.

Таблица 1

Образец	Растворимость (мг/мл)
Образец 5	28
Образец 6	27
Образец 7	16
Образец 8	12

Пример 4. Статистический анализ объемной плотности и распределения частиц RRx-001 по размерам.

[259] Различия между образцами, содержащими THF, и образцами, не содержащими THF, на основе объемной плотности, измерений D10, D50 и D90 были статистически значимыми (непараметрический критерий (Уилкоксона) и критерий Колмогорова-Смирнова).

Сравнение распределения измерений объемной плотности

[260] Графическое изображение объемной плотности кристаллов показывает очевидное разделение между образцами, содержащими и не содержащими THF, а также между чувствительными к удару и нечувствительными к удару образцами. На ФИГ. 5А приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на ФИГ. 5В приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на ФИГ. 5С приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, нечувствительных к ударам; на ФИГ. 5D приведены значения объемной плотности частиц RRx-001, чувствительных к ударам.

[261] Эмпирические функции вероятности объемной плотности представлены на Фиг. 5Е и 5F, а коробчатые диаграммы представлены на Фиг. 5G и 5H. Визуальное разделение сопровождается статистически значимыми результатами, основанными на непараметрическом критерии суммы рангов Уилкоксона с коррекцией непрерывности, применяемой для проверки нулевой гипотезы о том, что истинный сдвиг местоположения объемной плотности равен нулю (т. е. равенство медиан) в сравнении с альтернативной гипотезой о том, что истинный сдвиг местоположения не равен нулю. Тест Уилкоксона выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика $W=1,5$ и соответствующее двустороннее p -значение=0,0001), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика $W=153$, p -значение=0,0022). Тест Колмогорова-Смирнова (KS), сравнивающий распределения объемной плотности, также выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика KS $W=0,95$, $p=0,0001$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика KS $W=0,6166$ и $p=0,0125$).

Сравнение распределений измерений D10

[262] Графическое изображение измерений D10 показывает очевидное разделение

между образцами, содержащими THF, и образцами, не содержащими THF, а также между чувствительными к удару и нечувствительными к удару образцами. На ФИГ. 6А приведены значения D10 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на ФИГ. 6В приведены значения D10 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на ФИГ. 6С приведены значения D10 частиц Rrx-001, нечувствительных к ударам; и на ФИГ. 6Д приведены значения D10 частиц Rrx-001, чувствительных к ударам.

[263] Эмпирические функции вероятности D10 представлены на Фиг. 6Е и 6F, а коробчатые диаграммы представлены на Фиг. 6G и 6H. Визуальное разделение сопровождается статистически значимыми результатами, основанными на непараметрическом критерии суммы рангов Уилкоксона с коррекцией непрерывности, применяемой для проверки нулевой гипотезы о том, что истинный сдвиг местоположения D10 равен нулю (т. е. равенство медиан) в сравнении с альтернативной гипотезой о том, что истинный сдвиг местоположения не равен нулю. Тест Уилкоксона выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика $W=21,5$ и соответствующее двустороннее p -значение= $0,0200$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика $W=153,5$ и p -значение= $0,0002$). Тест Колмогорова-Смирнова (KS), сравнивающий распределения D10, также выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика KS $W=0,5666$, $p=0,1032$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика KS $W=0,8666$ и $p=0,0001$).

Сравнение распределений измерений D50

[264] Графическое изображение измерений D50 показывает очевидное разделение между образцами, содержащими THF, и образцами, не содержащими THF, а также между чувствительными к удару и нечувствительными к удару образцами. На ФИГ. 7А приведены значения D50 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на ФИГ. 7В приведены значения D50 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на ФИГ. 6С приведены значения D50 частиц Rrx-001 нечувствительных к ударам; и на ФИГ. 7Д приведены значения D50 частиц Rrx-001, чувствительных к ударам.

[265] Эмпирические функции вероятности D50 представлены на Фиг. 7Е и 7F, а коробчатые диаграммы представлены на Фиг. 7G и 7H. Визуальное разделение сопровождается статистически значимыми результатами, основанными на непараметрическом критерии суммы рангов Уилкоксона с коррекцией непрерывности, применяемой для проверки нулевой гипотезы о том, что истинный сдвиг местоположения D50 равен нулю (т. е. равенство медиан) в сравнении с альтернативной гипотезой о том, что истинный сдвиг местоположения не равен нулю. Тест Уилкоксона выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика $W=20,5$ и соответствующее двустороннее p -значение= $0,0173$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика $W=160$ и p -значение $< 0,0001$). Тест Колмогорова-Смирнова (KS), сравнивающий распределения

D50, также выявил статистически значимую разницу между чувствительными к удару и нечувствительными частицами (статистика KS $W=0,6$, $p=0,0720$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика KS $W=0,8666$ и $p=0,0001$).

Сравнение распределений измерений D90

[266] Графическое изображение измерений D90 показывает очевидное разделение между образцами, содержащими THF, и образцами, не содержащими THF, а также между чувствительными к удару и нечувствительными к удару образцами. На ФИГ. 8А приведены значения D90 частиц RRx-001, кристаллизованных без THF; на ФИГ. 8В приведены значения D90 частиц RRx-001, кристаллизованных с THF; на ФИГ. 8С приведены значения D90 частиц Rrx-001, нечувствительных к ударам; и на ФИГ. 8D приведены значения D90 частиц Rrx-001, чувствительных к ударам.

[267] Эмпирические функции вероятности D90 представлены на ФИГ. 8Е и 8F, а коробчатые диаграммы представлены на ФИГ. 8G и 8H. Визуальное разделение сопровождается статистически значимыми результатами, основанными на непараметрическом критерии суммы рангов Уилкоксона с коррекцией непрерывности, применяемой для проверки нулевой гипотезы о том, что истинный сдвиг местоположения D90 равен нулю (т. е. равенство медиан) в сравнении с альтернативной гипотезой о том, что истинный сдвиг местоположения не равен нулю. Тест Уилкоксона выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика $W=25$ и соответствующее двустороннее p -значение= $0,0354$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика $W=153$ и p -значение= $0,0002$). Тест Колмогорова-Смирнова (KS), сравнивающий распределения D90, также выявил статистически значимую разницу между чувствительными и нечувствительными к удару частицами (статистика KS $W=0,55$, $p=0,1225$), а также между частицами, содержащими и не содержащими THF (статистика KS $W=0,8666$ и $p=0,0001$).

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

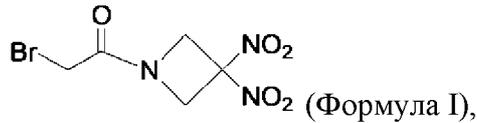
[268] Полное описание каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых в данном документе, включено посредством ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[269] Данное изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в данном документе. Следовательно, объем настоящего изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в ее объем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая твердые кристаллические, нечувствительные к удару или детонации частицы, содержащие соединение по Формуле I:



или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Композиция по п. 1, причем композиция содержит соединение в сольватированной форме.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, причем композиция содержит тетрагидрофуран (ТНФ).

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что концентрация ТНФ в композиции составляет по меньшей мере около 330 ч/млн.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что частицы находятся в форме клатрата.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что частицы содержат ТНФ.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что концентрация ТНФ в частицах составляет по меньшей мере около 330 ч/млн.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, причем композиция дополнительно содержит н-гептан.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что концентрация н-гептана в композиции составляет по меньшей мере около 800 ч/млн.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что частицы содержат н-гептан.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что концентрация н-гептана в частицах составляет по меньшей мере около 800 ч/млн.

12. Композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что объемная плотность композиции находится в диапазоне от 0,1 г/см³ до 0,6 г/см³.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что объемная плотность составляет от 0,15 г/см³ до 0,5 г/см³, от 0,15 г/см³ до 0,4 г/см³, или от 0,16 г/см³ до 0,3 мг/см³.

14. Композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что частицы имеют объемную плотность менее чем около 0,45 г/см³.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что Dv(10) частиц составляет менее чем около 40 мкм.

16. Композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что Dv(50) частиц составляет менее чем около 200 мкм.

17. Композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что Dv(90) частиц составляет менее чем около 400 мкм.

18. Композиция по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что частицы имеют по существу игольчатую форму.

19. Композиция по любому из пп. 1-18, причем композиция имеет растворимость более чем около 20 мг/мл в DMSO при 25 °С.

20. Композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что частицы имеют угол естественного откоса менее чем около 45 градусов.

21. Композиция по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что жизнеспособность раковых клеток, обработанных композицией, ниже, чем жизнеспособность раковых клеток, обработанных чувствительной к удару или детонации композицией, содержащей равное количество ABDNAZ.

22. Композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что (i) жизнеспособность клеток НСТ 116, обработанных около 8 мкМ ABDNAZ из композиции, по меньшей мере на около 50% ниже, чем жизнеспособность клеток НСТ 116, обработанных около 8 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции; (ii) жизнеспособность клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из композиции, по меньшей мере на около 25% ниже, чем жизнеспособность клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции; или (iii) жизнеспособность клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из композиции, по меньшей мере на около 25% ниже, чем жизнеспособность клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из чувствительной к удару или детонации композиции; при измерении через 24 часа после каждой обработки.

23. Композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что (i) жизнеспособность клеток НСТ 116, обработанных около 10 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 25% жизнеспособности необработанных клеток НСТ 116; (ii) жизнеспособность клеток SCC VII, обработанных около 4 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 50% жизнеспособности необработанных клеток SCC VII; или (iii) жизнеспособность клеток A549, обработанных около 20 мкМ ABDNAZ из композиции, составляет менее чем около 50% жизнеспособности необработанных клеток A549; при измерении через 24 часа после каждой обработки.

24. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что частицы диспергированы в обеспыливающем агенте.

25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что обеспыливающий агент представляет собой полиэтиленгликоль.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, дополнительно содержащая N, N-диметилацетамид.

28. Фармацевтическая композиция по п. 26 или п. 27, дополнительно содержащая антикоагулянт.

29. Смесь, содержащая композицию по любому из пп. 1-25 или фармацевтическую

композицию по любому из пп. 26-28 и образец крови.

30. Смесь по п. 29, отличающаяся тем, что образец крови был взят у субъекта, подлежащего лечению соединением.

31. Смесь по п. 30, отличающаяся тем, что концентрация соединения по Формуле I составляет от 0,1 мг/мл крови до 10 мг/мл крови.

32. Способ получения кристаллической формы соединения по Формуле I, включающий следующие этапы:

(а) растворение соединения по Формуле I в тетрагидрофуране;

(b) добавление раствора, полученного на этапе (а), к н-гептану при перемешивании:

и

(с) охлаждение раствора, полученного на этапе (b), в результате чего образуется кристаллическая форма по Формуле I.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что раствор THF, полученный на этапе (а), объединяют с н-гептаном на этапе (b) в соотношении от около 1:3 (об./об.) до около 1:10 (об./об.).

34. Способ по п. 32 или п. 33, отличающийся тем, что на этапе (b) добавление происходит в течение периода времени от около 10 минут до около 6 часов.

35. Кристаллическая форма соединения по Формуле I, полученная способом по любому из пп. 32-34.

36. Композиция по любому из пп. 1-25, причем композиция не чувствительна к ударам, что определено с помощью испытания типа (а)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец объемом 40 мм³ композиции до 40 Дж энергии.

37. Кристаллическая форма соединения по п. 35, причем кристаллическая форма нечувствительна к ударам, что определяется с помощью испытания типа (а)(ii) серии 3, как изложено в Руководстве по испытаниям и критериям Организации Объединенных Наций, седьмое издание, 2019 г., путем воздействия на образец объемом 40 мм³ кристаллической формы до 40 Дж энергии.

38. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31, осуществляя таким образом лечение рака у субъекта.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что композицию по любому из пп. 1-25 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 26-28 объединяют с кровью, взятой у субъекта, для создания смеси, после чего эту смесь вводят субъекту.

40. Способ лечения или предотвращения ишемического или гипоксического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, или фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28, или смеси по любому из пп. 29-

31.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что ишемическое состояние представляет собой острое или хроническое ишемическое состояние.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что острое ишемическое состояние представляет собой инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, перинатальную гипоксию, циркуляторный шок, горную болезнь или острую дыхательную недостаточность.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что хроническое ишемическое состояние представляет собой атеросклероз, хроническую венозную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, цирроз печени, диабет, макулярную дегенерацию, апноэ во сне, болезнь Рейно, системный склероз, небактериальный тромботический эндокардит, облитерирующее заболевание артерий, стенокардию, транзиторные ишемические атаки или хроническую алкогольную болезнь печени.

44. Способ по п. 40, отличающийся тем, что гипоксическое состояние представляет собой рак, язву желудка или двенадцатиперстной кишки, заболевание печени или почек, тромбоцитопению, нарушение свертываемости крови, хроническое заболевание, терапевтическое вмешательство, вызывающее анемию, например, химиотерапию рака или высотную болезнь.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, светлоклеточный рак почки, плоскоклеточную карциному головы/шеи, плоскоклеточную карциному легких, злокачественную меланому, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак шейки матки, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, мелкоклеточный рак легких (SCLC), трижды негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), EBV-положительную DLBCL, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, Т-клеточную/богатую гистиоцитами В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Ходжкина (HL), мантийноклеточную лимфому (MCL), множественную миелому (MM), лейкоз с высокой экспрессией белка-1 дифференцировки клеток миелоидного лейкоза (Mcl-1), миелодиспластический синдром (MDS), неходжкинскую лимфому (NHL) или малую лимфоцитарную лимфому (SLL).

46. Способ по любому из пп. 38-45, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,5 мг соединения по Формуле I и вводится внутривенно, назально, в ухо, внутривнутрино, подкожно или перорально.

47. Способ защиты от токсического воздействия на здоровые ткани, вызванного химиотерапией и/или лучевой терапией, причем способ включает: подкожное введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп.

29-31, до того, как субъект начнет получать химиотерапию и/или лучевую терапию.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что у субъекта имеется рак.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что рак представляет собой рак головы и шеи.

50. Способ по любому из пп. 47-49, отличающийся тем, что субъекту вводят по меньшей мере около 0,5 мг соединения по Формуле I.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что субъекту вводят от около 0,5 мг до 4 мг соединения по Формуле I.

52. Способ по п. 50 или п. 51, отличающийся тем, что количество соединения по Формуле I вводят в виде одной или большего количества разделенных инъекций.

53. Способ по любому из пп. 47-52, отличающийся тем, что проявлением токсичности для здоровой ткани является острый мукозит или дисфагия.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что мукозит представляет собой поздний мукозит.

55. Способ лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает в себя введение нагрузочной дозы композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28, или смеси по любому из пп. 29-31, субъекту в количестве, эффективном для облегчения симптома нарушения, и последующего введения поддерживающей дозы композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31, для поддержания эффекта облегчения симптома в течение длительного периода времени.

56. Способ повышения приверженности и переносимости у субъекта, нуждающегося в лечении аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения или нервно-мышечного нарушения, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31; при этом введение терапевтически эффективного количества не вызывает гематологических, неврологических, легочных, метаболических, сердечно-сосудистых, дерматологических, нефрологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, воспалительных, аутоиммунных, тиреоидных и связанных с иммунодефицитом побочных эффектов; и при этом субъект завершает лечение с кумулятивной дозой по меньшей мере 1 мг или 1 мг/м^2 RRx-001 или его аналога.

57. Способ предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31, для

предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения.

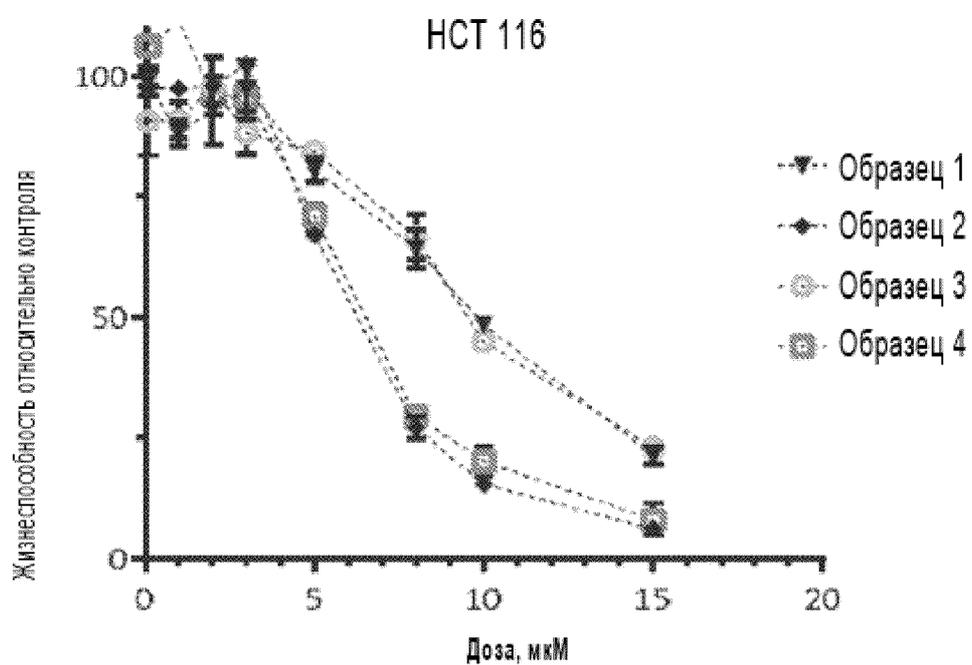
58. Способ предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного нарушения и нервно-мышечного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31, для предотвращения возникновения, развития или ухудшения симптома нарушения.

59. Способ повышения физической работоспособности млекопитающего, включающий: введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31 указанному млекопитающему для улучшения указанной физической работоспособности.

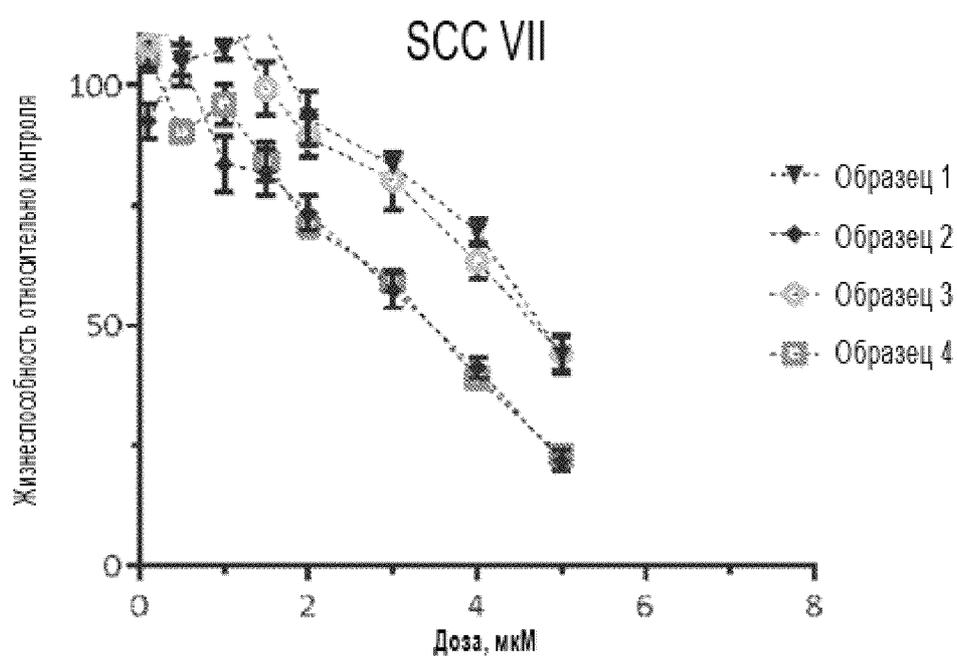
60. Способ предотвращения или лечения легочной гипертензии (PH) у пациента, включающий: введение терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-25, фармацевтической композиции по любому из пп. 26-28 или смеси по любому из пп. 29-31.

По доверенности

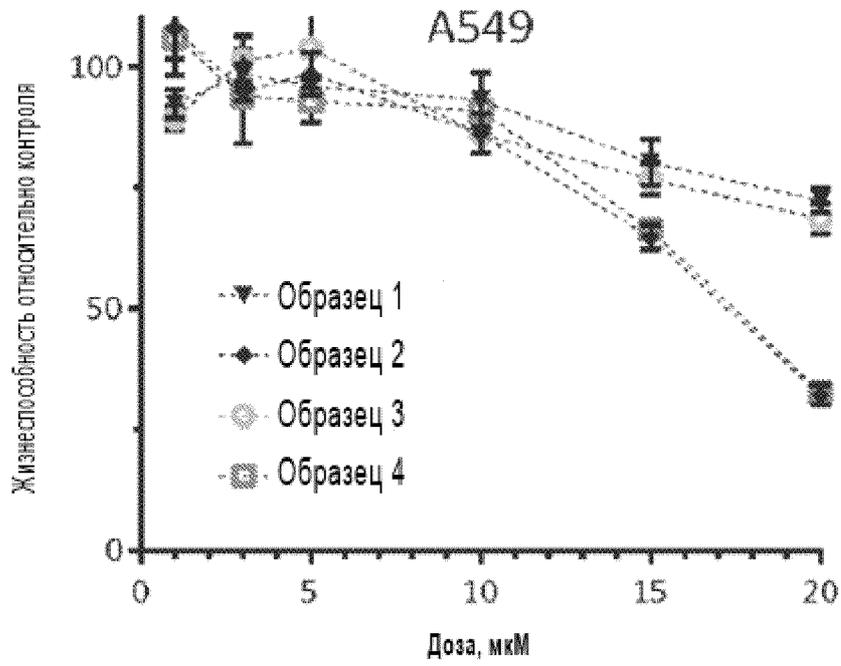
1/16



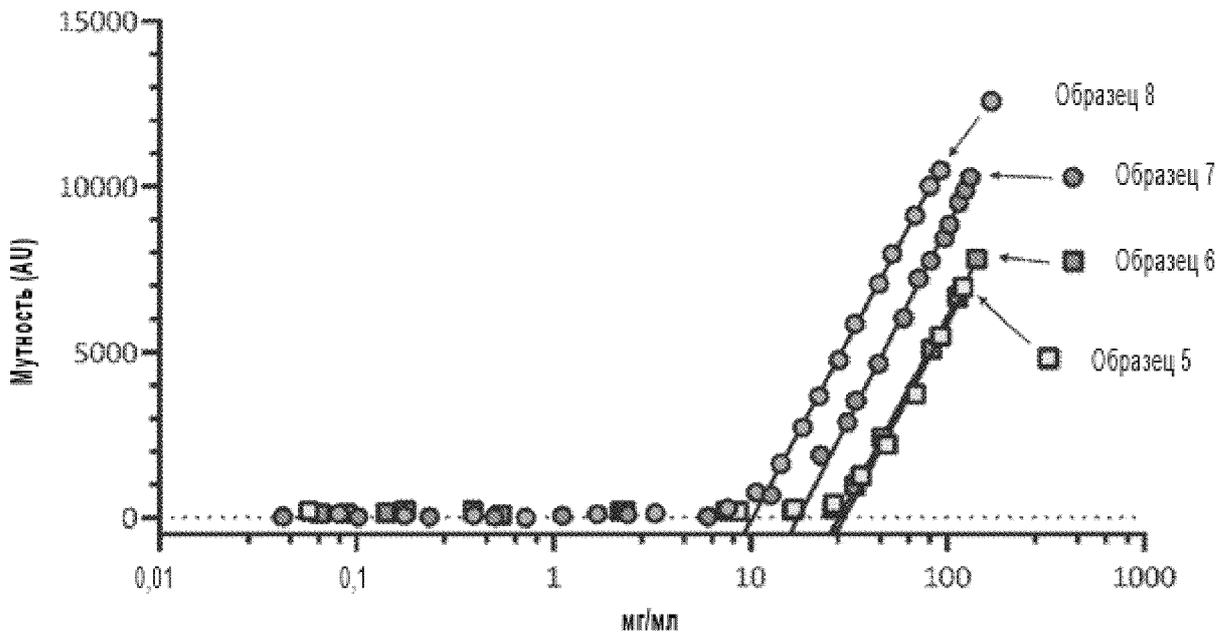
ФИГ. 1А



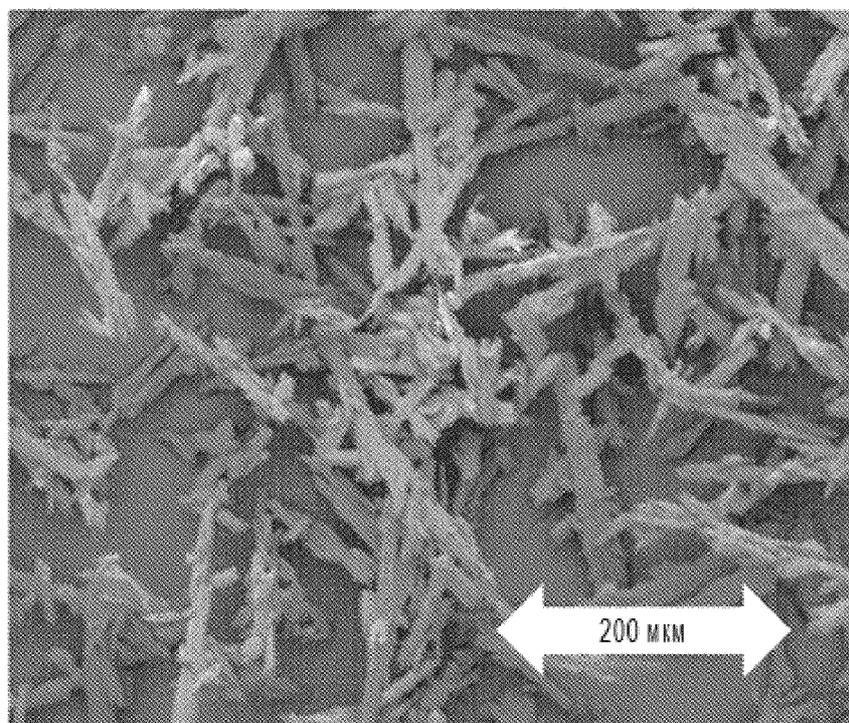
ФИГ. 1В



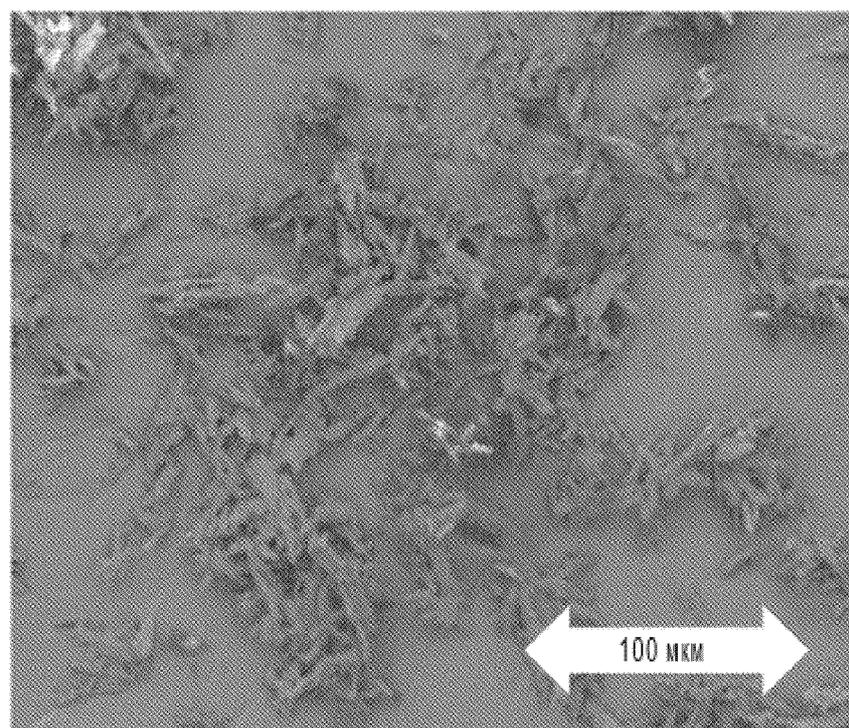
ФИГ. 1С



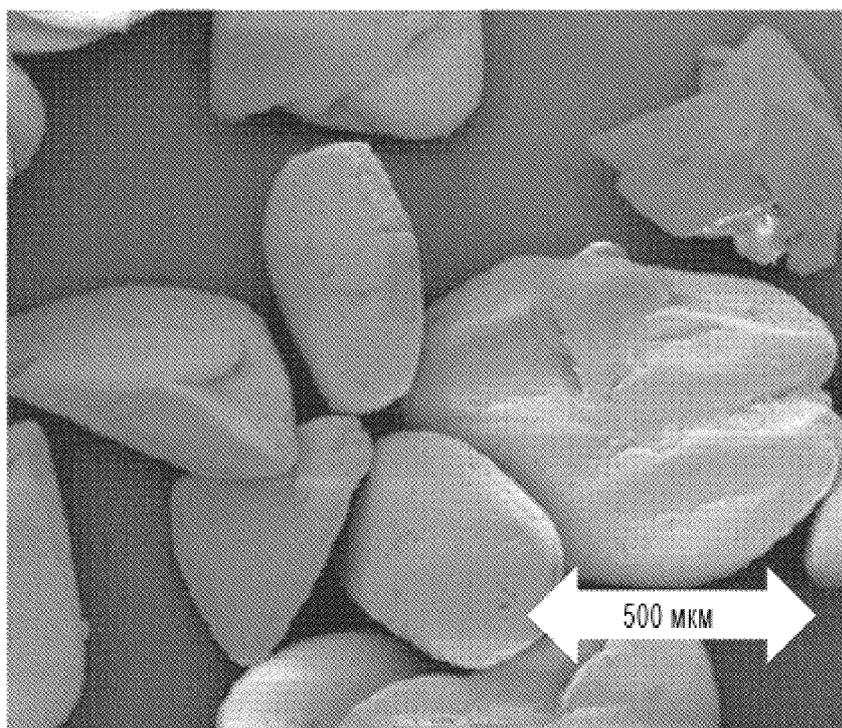
ФИГ. 2



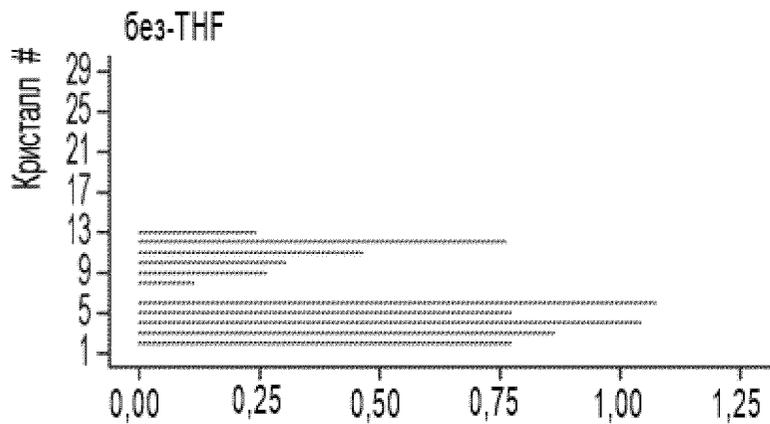
ФИГ. 3А



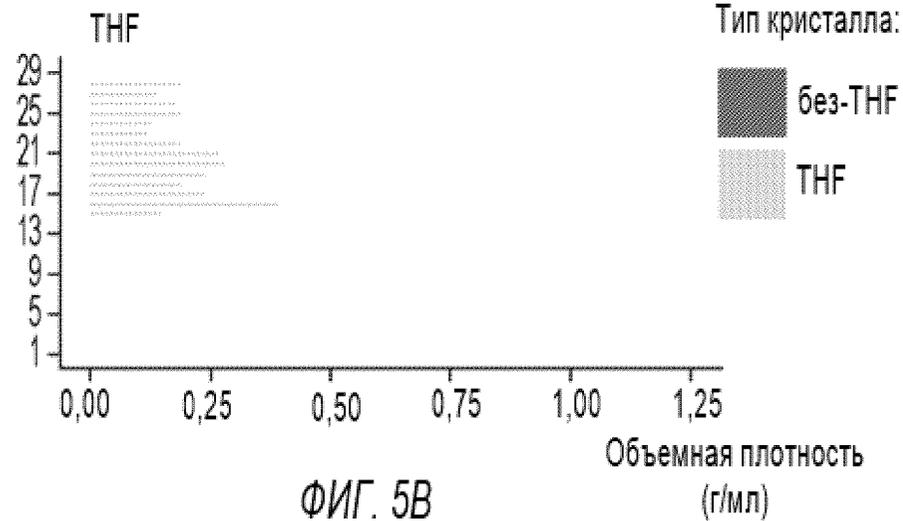
ФИГ. 3В



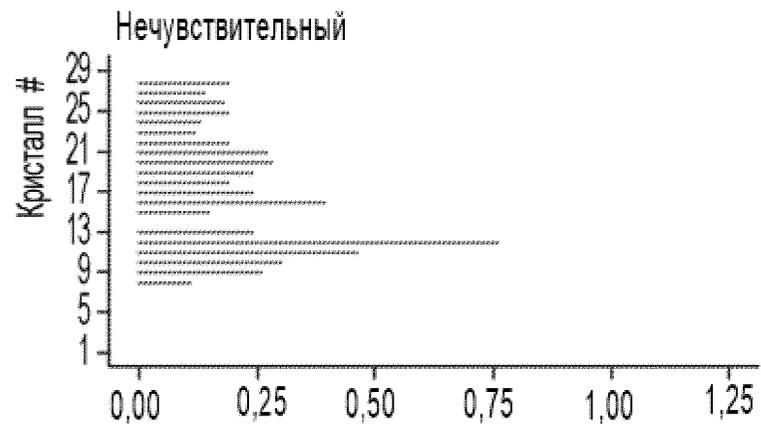
ФИГ. 4



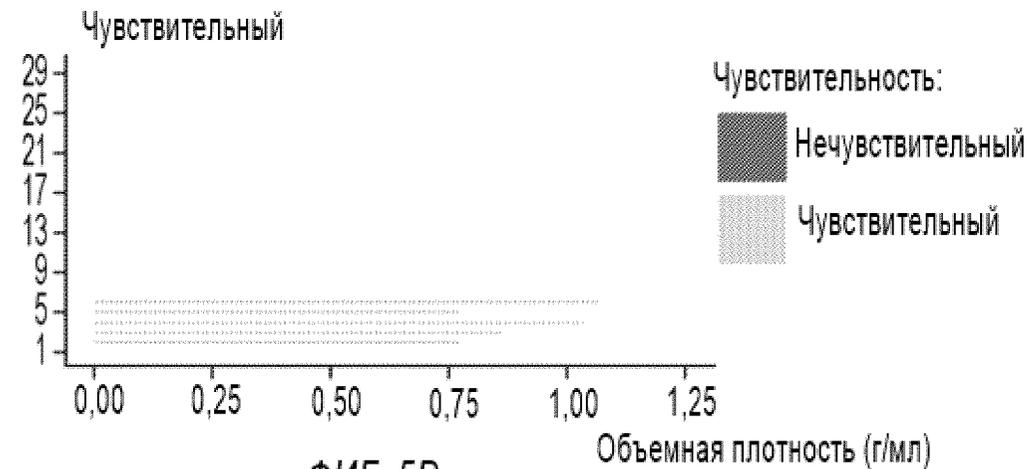
ФИГ. 5A



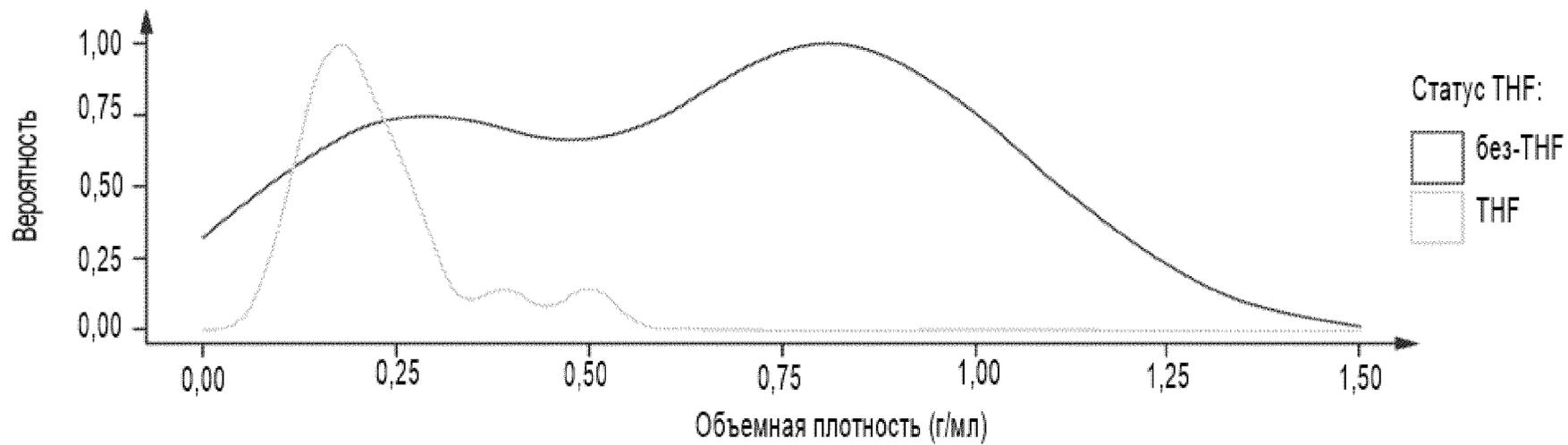
ФИГ. 5B



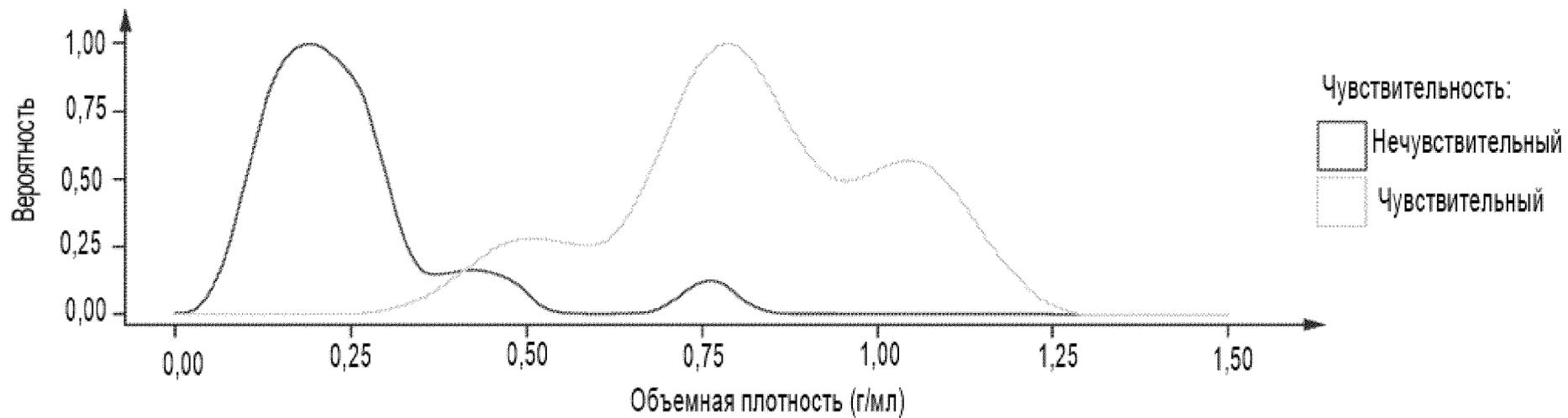
ФИГ. 5C



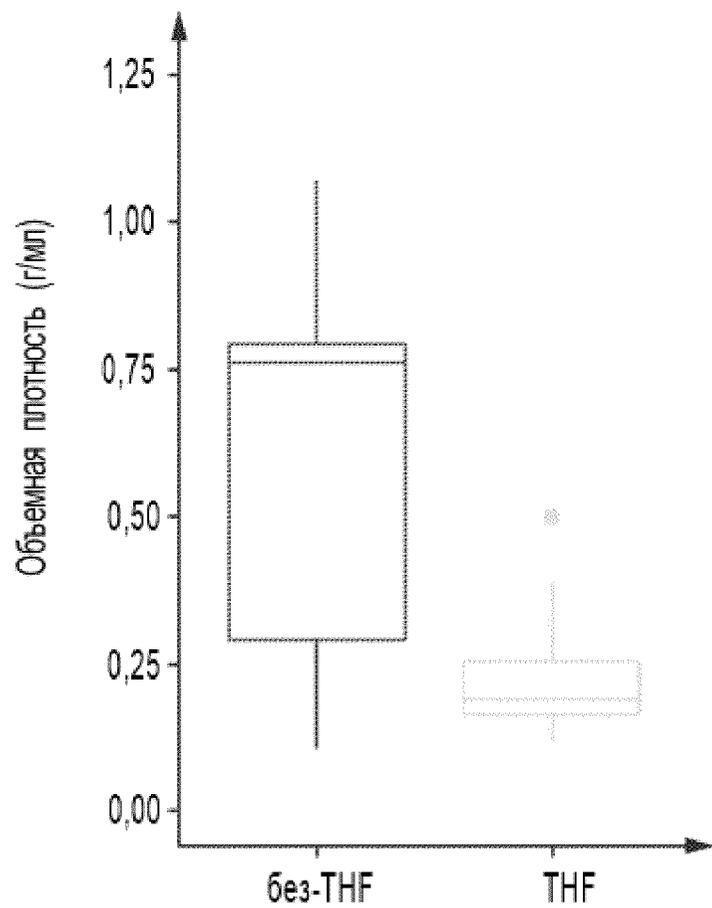
ФИГ. 5D



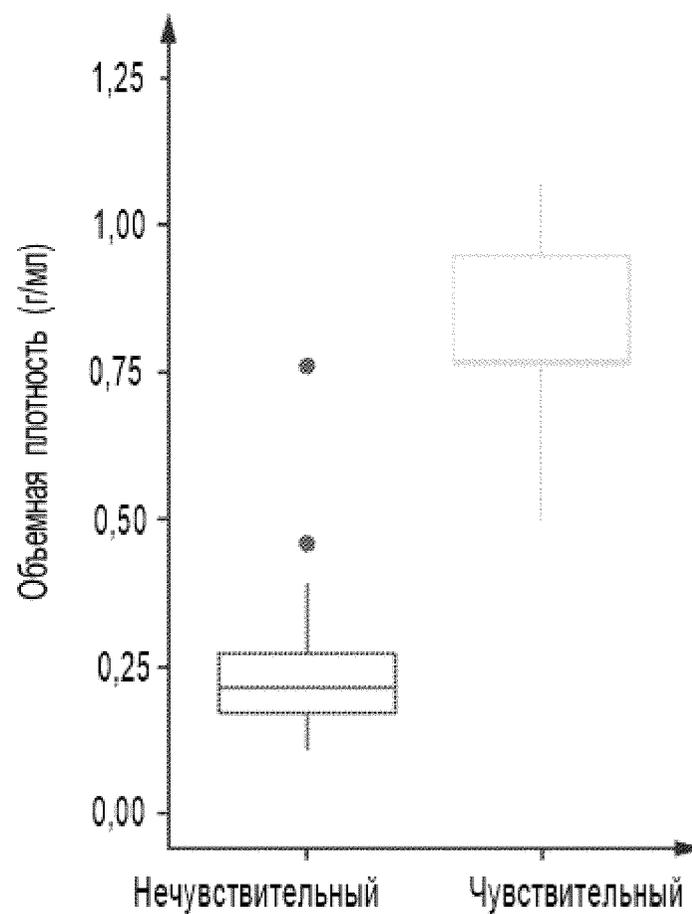
ФИГ. 5E



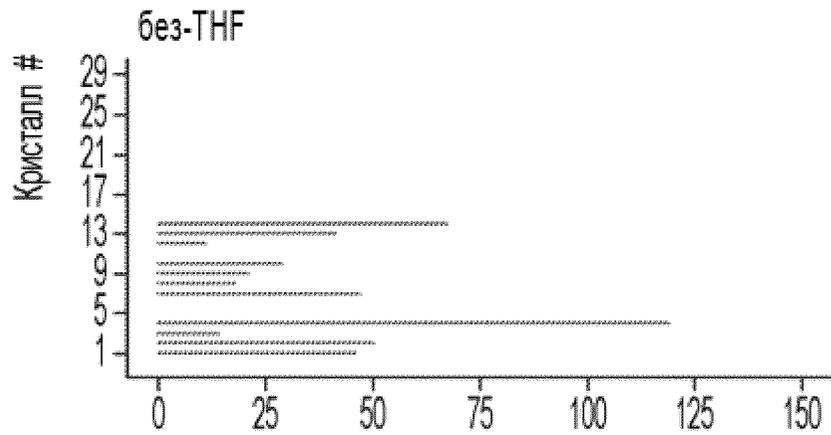
ФИГ. 5F



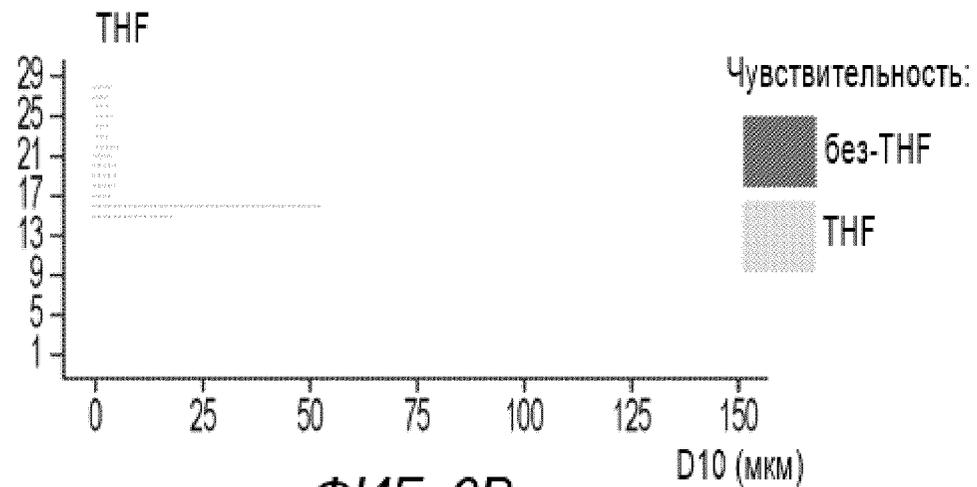
ФИГ. 5G



ФИГ. 5H

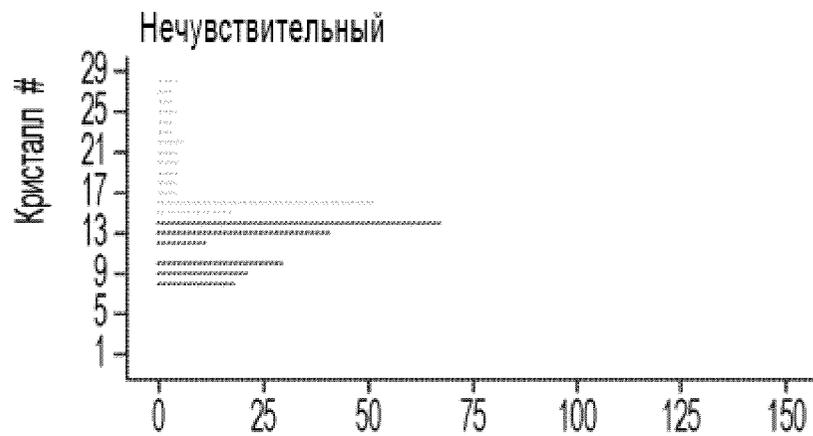


ФИГ. 6А

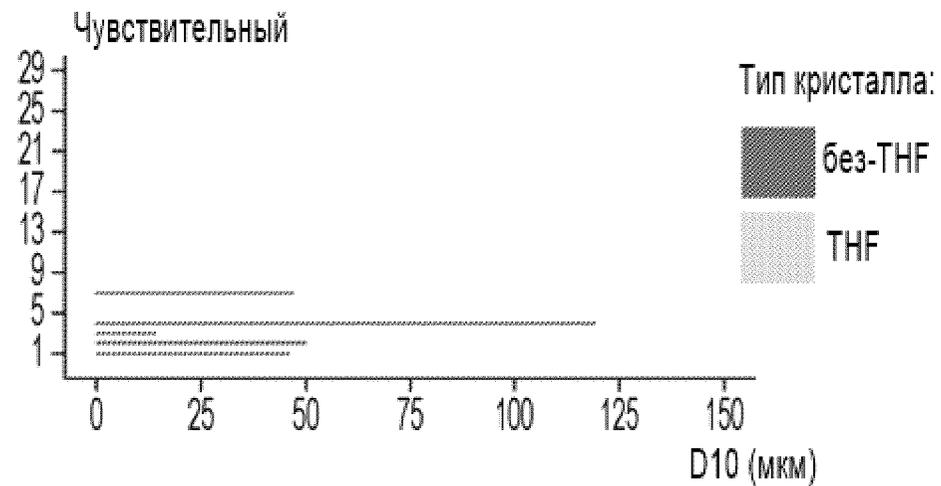


ФИГ. 6В

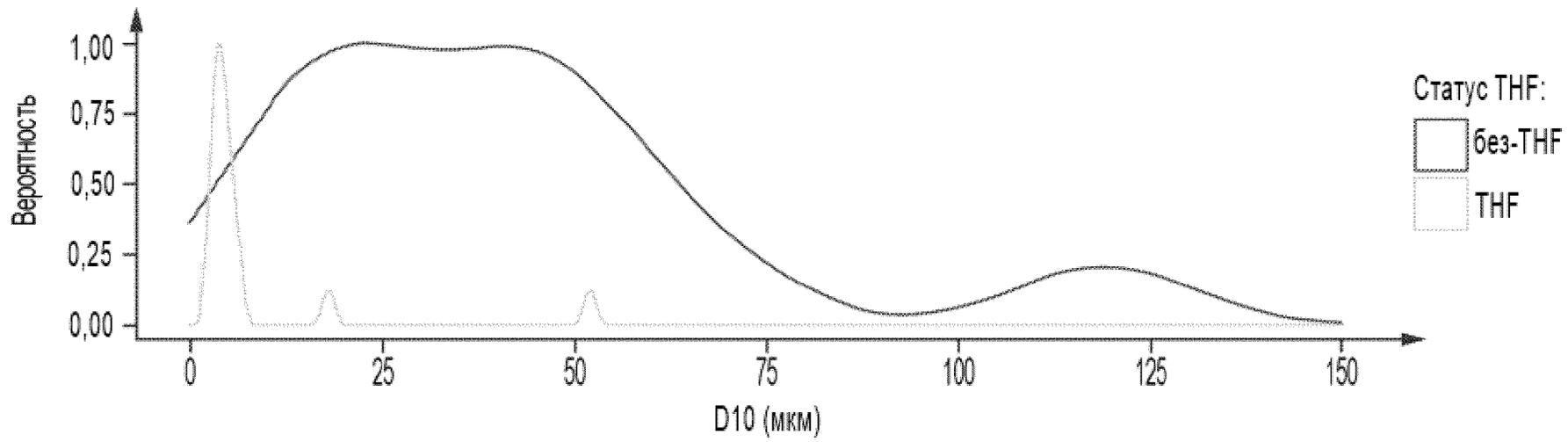
8/16



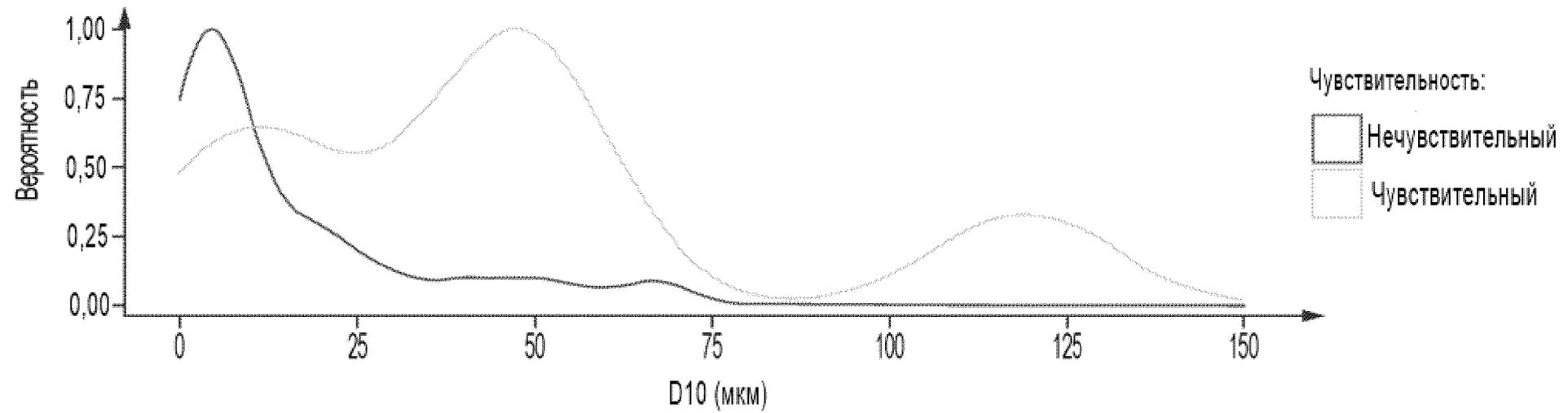
ФИГ. 6С



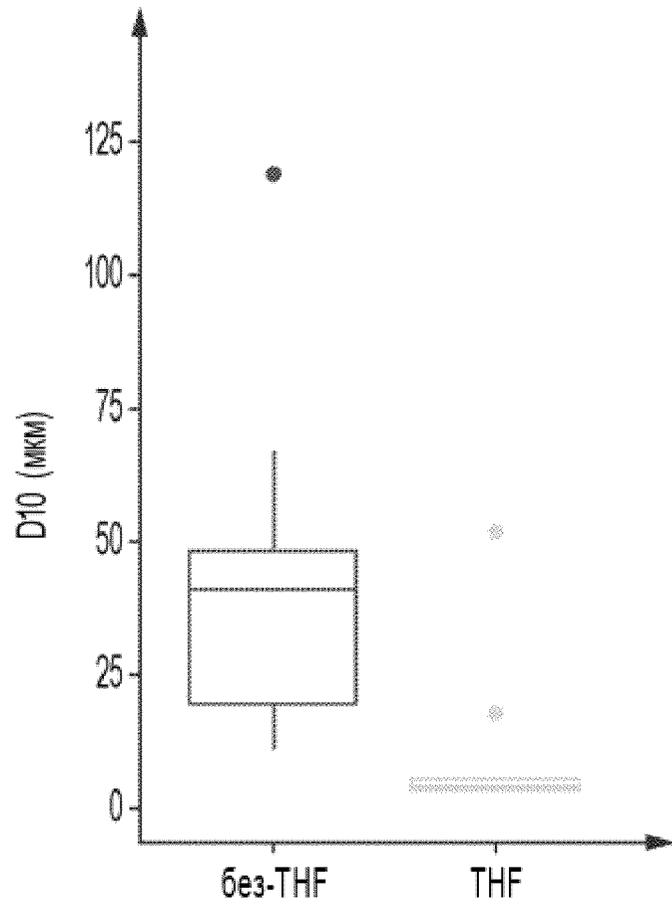
ФИГ. 6D



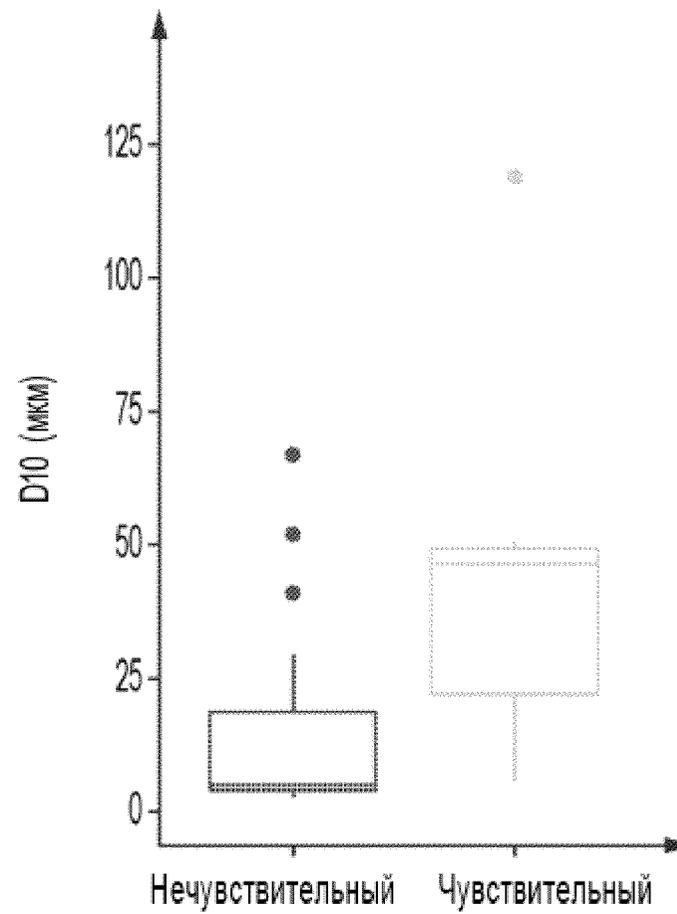
ФИГ. 6E



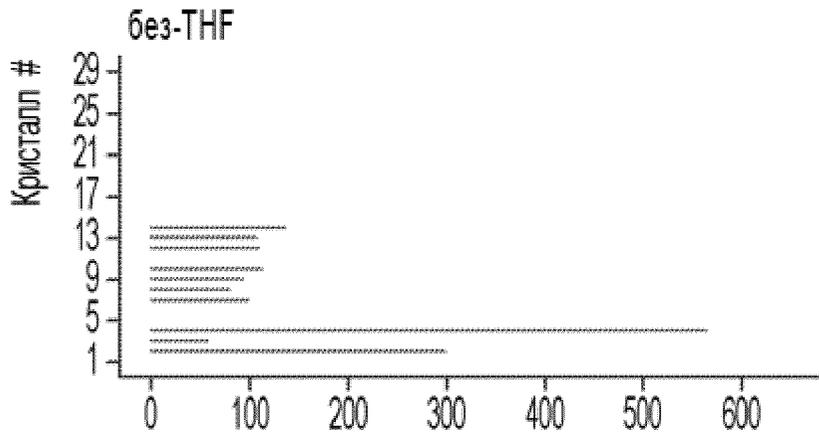
ФИГ. 6F



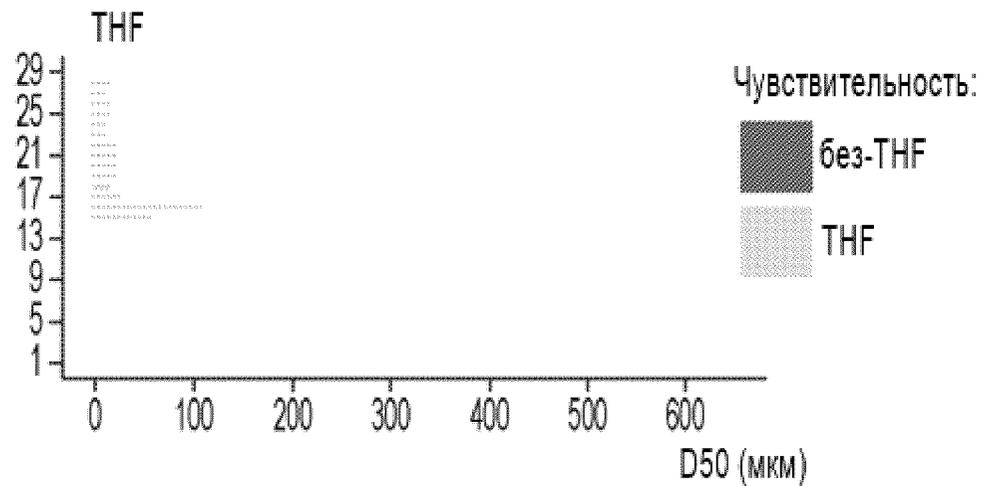
ФИГ. 6G



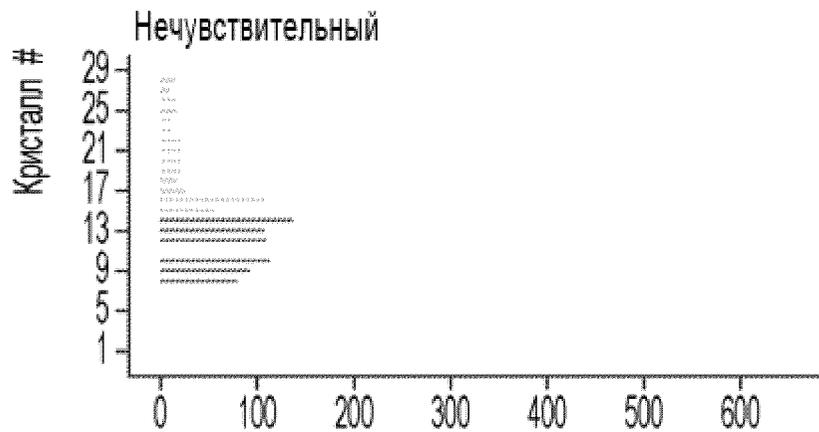
ФИГ. 6H



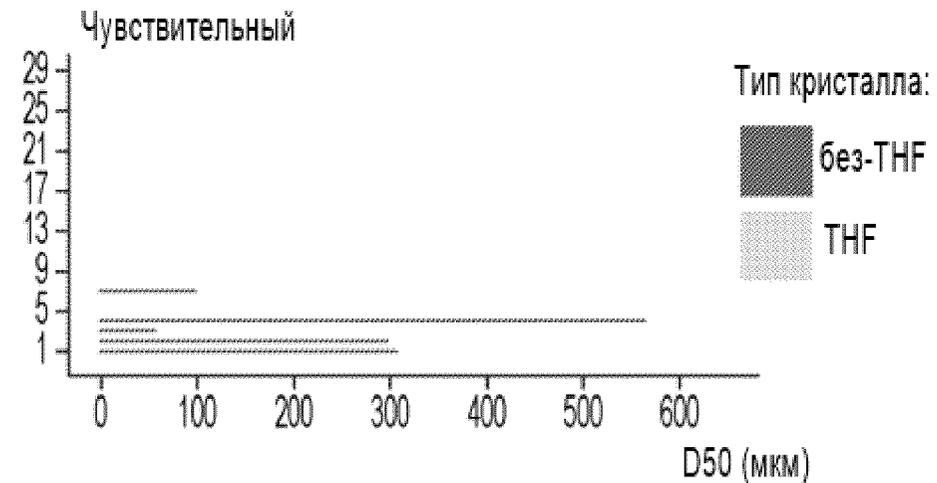
ФИГ. 7А



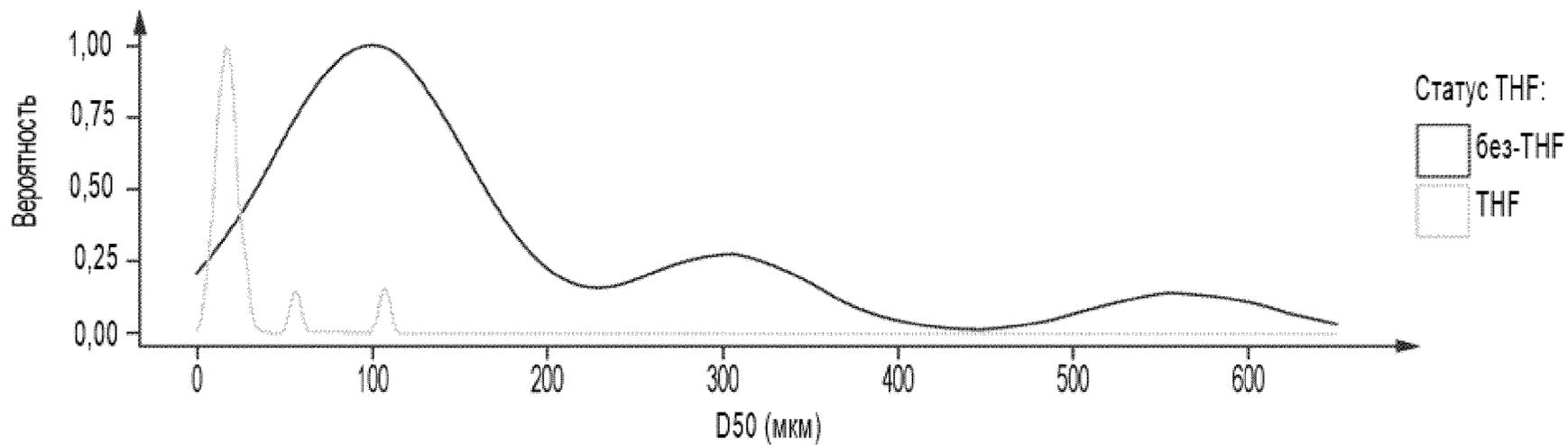
ФИГ. 7В



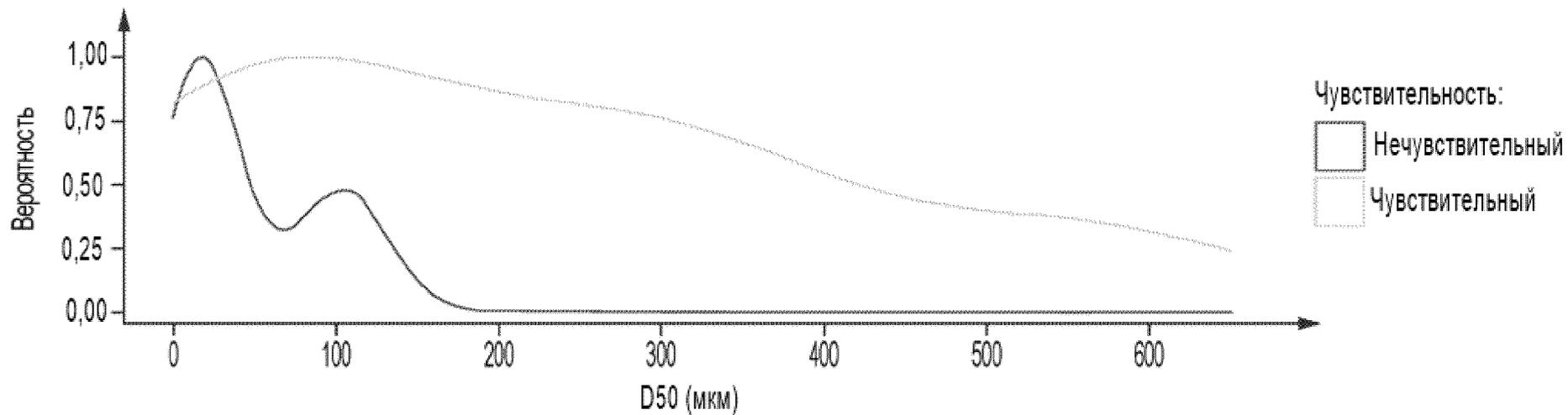
ФИГ. 7С



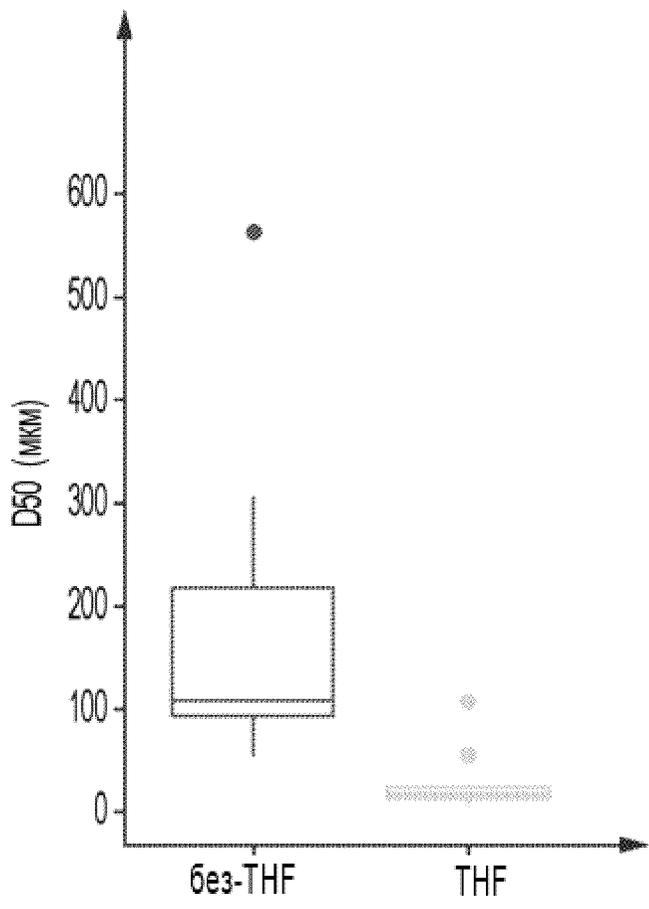
ФИГ. 7D



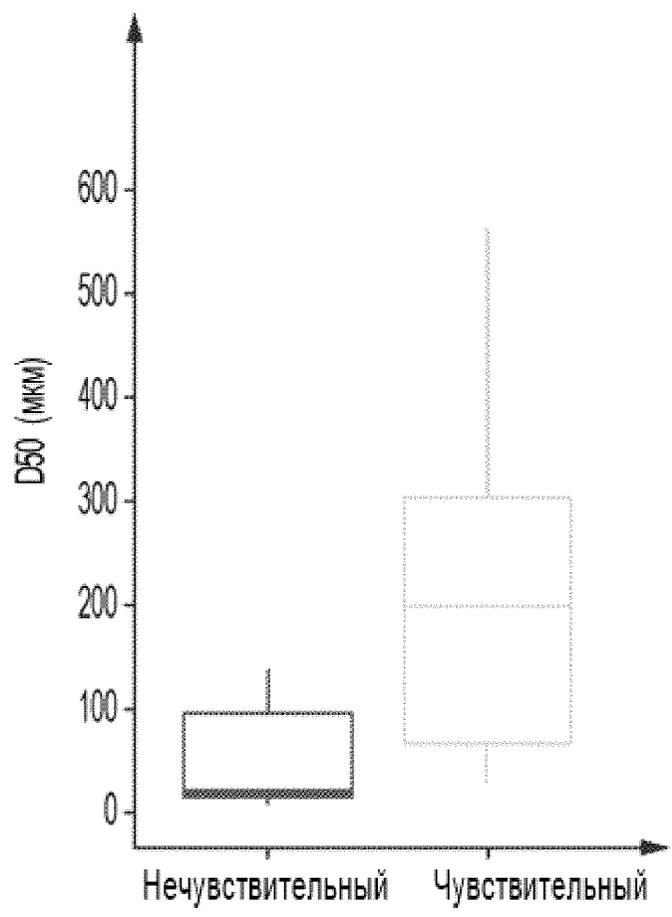
ФИГ. 7E



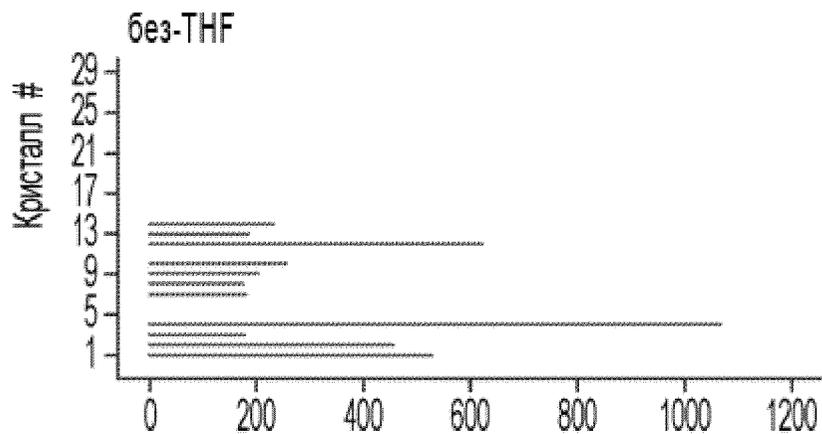
ФИГ. 7F



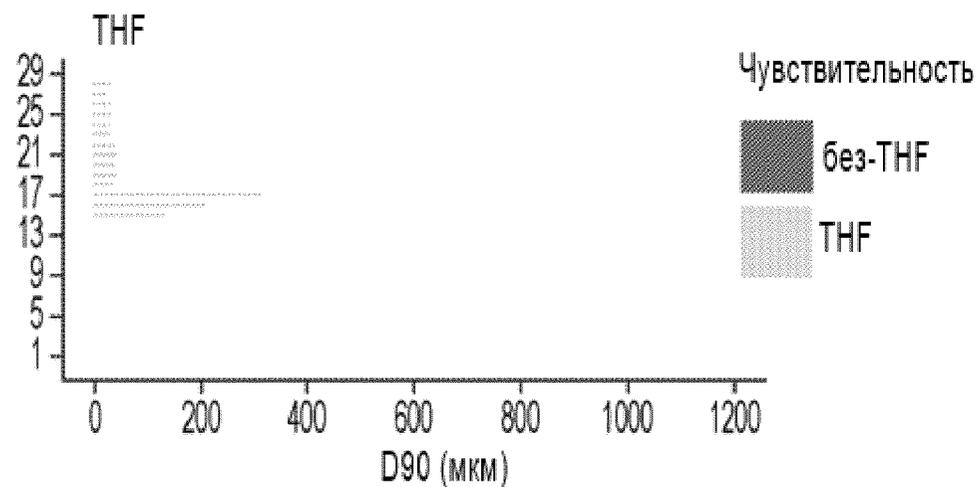
ФИГ. 7G



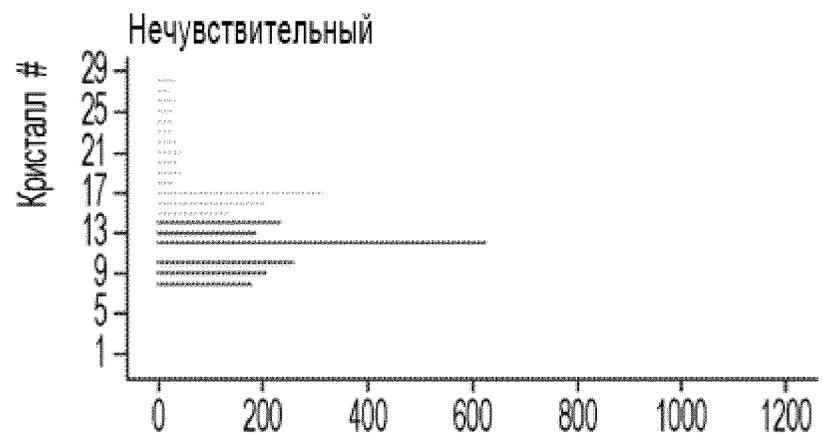
ФИГ. 7H



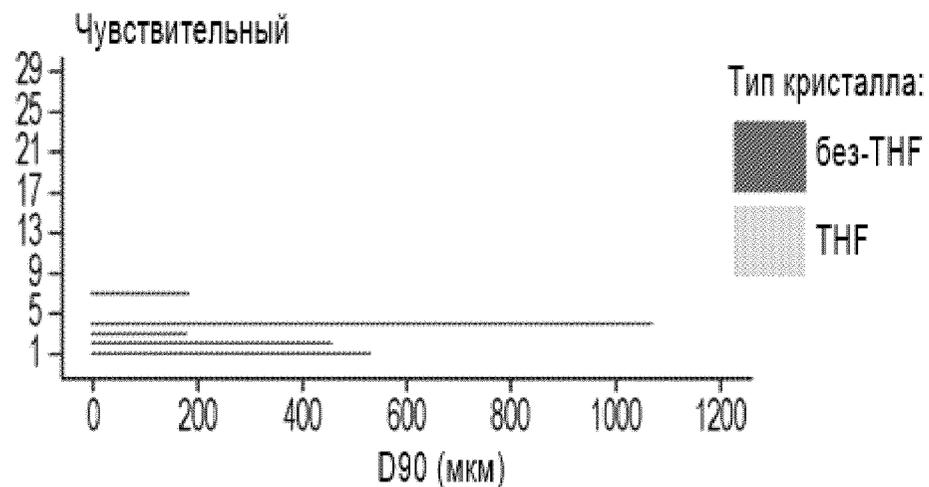
ФИГ. 8А



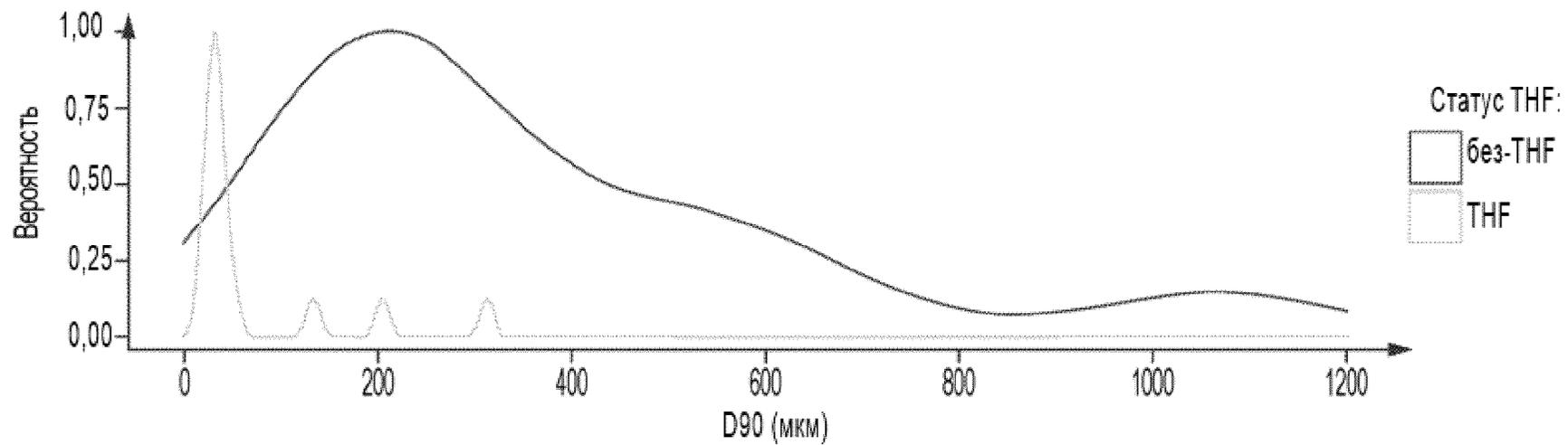
ФИГ. 8В



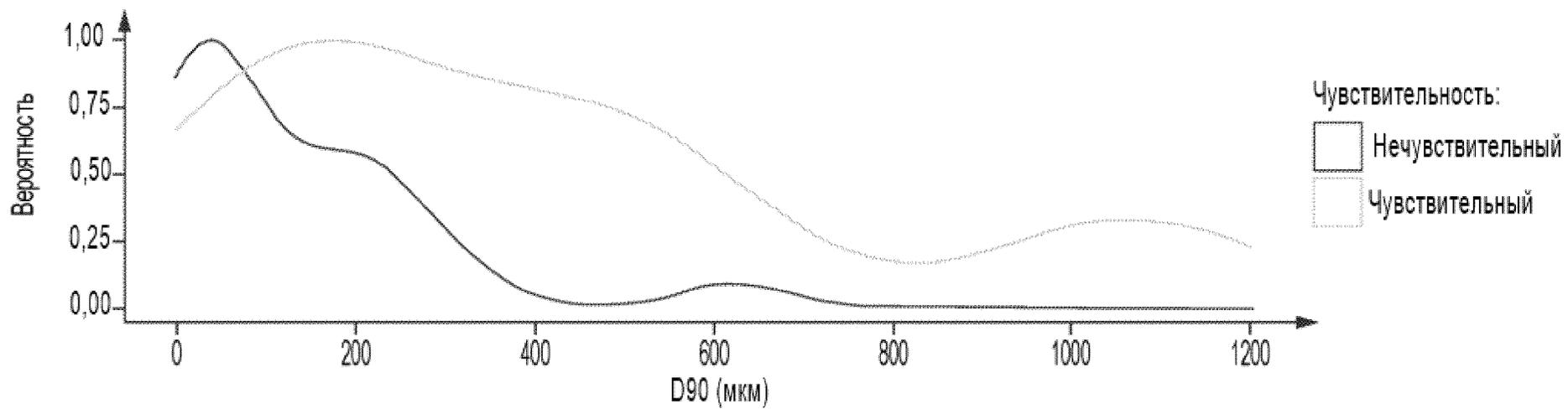
ФИГ. 8С



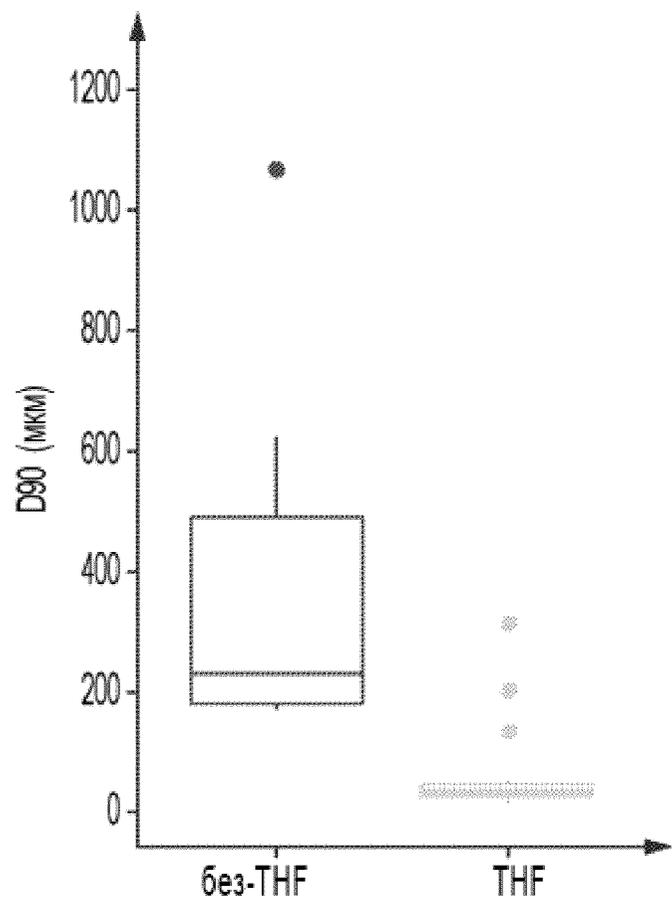
ФИГ. 8D



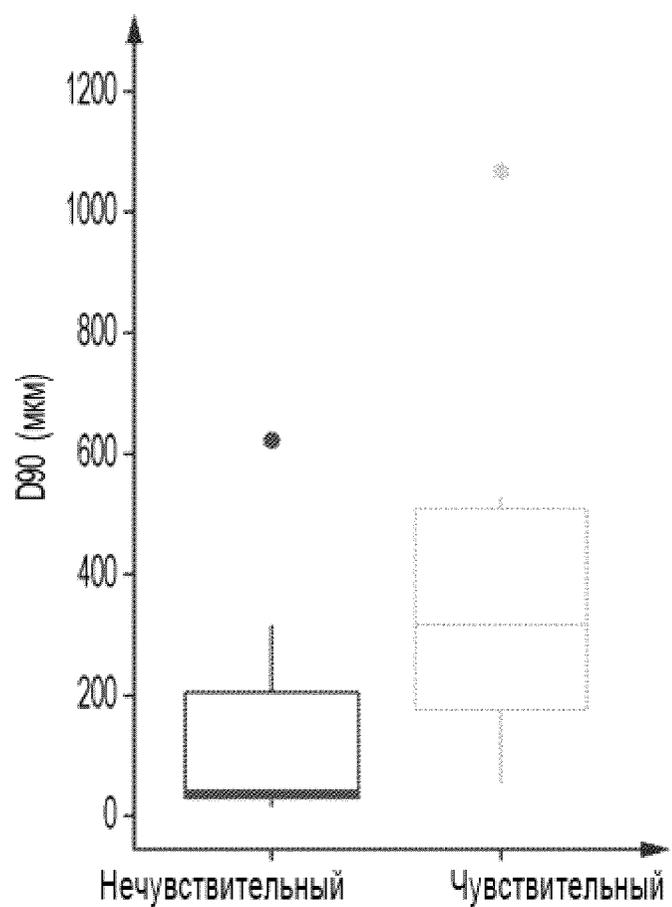
ФИГ. 8E



ФИГ. 8F



ФИГ. 8G



ФИГ. 8H