

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490326 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.01

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.27

(51) Int. Cl. C07J 43/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61K 31/58 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕЙРОАКТИВНОГО СТЕРОИДА

(31) 63/226,374

(32) 2021.07.28

(33) US

(86) PCT/US2022/038459

(87) WO 2023/009584 2023.02.02

(71) Заявитель:

СЕЙДЖ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

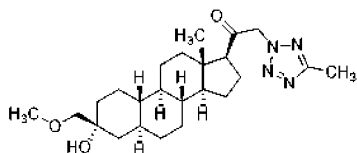
(72) Изобретатель:

Куан Шаньмин, Ли Тяньжуй (US)

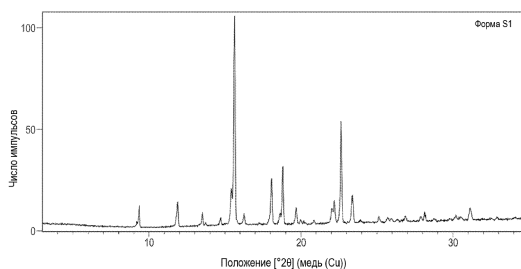
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам безводного соединения (1) и их фармацевтическим композициям. В данном документе также раскрыты способы получения кристаллических твердых форм соединения (1) и способы применения кристаллических форм соединения (1) и их фармацевтических композиций для модуляции активности ГАМК (например, положительной аллостерической модуляции активности ГАМК) и лечения расстройств, связанных с ЦНС.



(1)



A1

202490326

202490326

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580237EA/061

### КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕЙРОАКТИВНОГО СТЕРОИДА ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная РСТ заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/226,374, поданной 28 июля 2021 г., все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к твердым (например, кристаллическим) формам нейроактивного стероида, которые полезны для модуляции (например, селективной модуляции) активности определенных рецепторов ГАМК и лечения или снижения тяжести расстройств, связанных с ЦНС, у пациентов, а также профилактического предотвращения или снижения частоты возникновения симптомов расстройств, связанных с ЦНС, у пациентов.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Возбудимость мозга определяют как уровень возбуждения животного, континуум, который варьируется от комы до судорог и регулируется различными нейромедиаторами. В общем, нейромедиаторы несут ответственность за регулирование проводимости ионов через мембраны нейронов. В состоянии покоя нейрональная мембрана обладает потенциалом (или мембранным напряжением) примерно -70 мВ, причем внутренняя часть клетки отрицательна по отношению к внешней стороне клетки. Потенциал (напряжение) является результатом баланса ионов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , органические анионы) через полупроницаемую мембрану нейронов. Нейромедиаторы хранятся в пресинаптических пузырьках и высвобождаются под влиянием потенциалов действия нейронов. При попадании в синаптическую щель возбуждающий химический передатчик, такой как ацетилхолин, вызывает деполяризацию мембраны (изменение потенциала от -70 мВ до -50 мВ). Этот эффект опосредуется постсинаптическими никотиновыми рецепторами, которые стимулируются ацетилхолином для увеличения проницаемости мембран для ионов  $Na^+$ . Пониженный мембранный потенциал стимулирует возбудимость нейронов в виде постсинаптического потенциала действия.

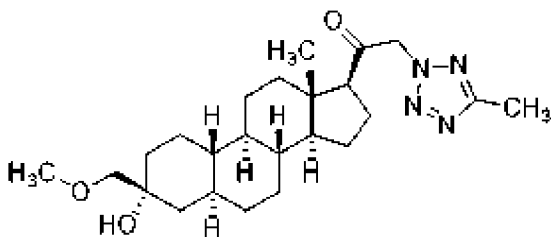
[0004] В случае рецепторного комплекса  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (GRC) влияние на возбудимость мозга опосредуется нейромедиатором  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК оказывает сильное влияние на общую возбудимость мозга, потому что до 40% нейронов в головном мозге используют ГАМК в качестве нейромедиатора. ГАМК регулирует возбудимость отдельных нейронов, регулируя проводимость ионов хлора через мембрану нейронов. ГАМК взаимодействует со своим сайтом распознавания на GRC, чтобы облегчить поток ионов хлора вниз по электрохимическому градиенту GRC в клетку. Внутриклеточное повышение уровней этого аниона вызывает гиперполяризацию трансмембранного потенциала, делая нейрон менее восприимчивым к возбуждающим воздействиям (т.е. снижает возбудимость нейрона). Другими словами, чем выше

концентрация хлорид-иона в нейроне, тем ниже возбудимость мозга( уровень возбуждения).

[0005] Необходимы новые и улучшенные кристаллические формы нейроактивных стероидов, которые действуют как модулирующие агенты возбудимости мозга, а также как агенты для профилактики и лечения заболеваний, связанных с ЦНС. Кристаллические формы такого нейроактивного стероида, описанные в данном документе, направлены на достижение этой цели.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предложена кристаллическая форма соединения (1), где соединение (1) представлено следующей структурной формулой:



соединение (1), причем кристаллическая форма представляет собой кристаллическое безводное соединение (1).

[0007] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,3$ ,  $15,6 \pm 0,3$ ,  $18,1 \pm 0,3$ ,  $18,8 \pm 0,3$  и  $22,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,4 \pm 0,3$ ,  $11,9 \pm 0,3$ ,  $22,2 \pm 0,3$  и  $23,4 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0008] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,4 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$  и  $23,4 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0009] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около  $146 \text{ }^\circ\text{C}$  до около  $157 \text{ }^\circ\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ , начиная с температуры около  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ .

[0010] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $200,0 \pm 0,3$  м.д.,  $164,3 \pm 0,3$  м.д.,  $81,3 \pm 0,3$  м.д.,  $70,5 \pm 0,3$  м.д. и  $62,2 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $60,9 \pm 0,3$  м.д.,  $60,0 \pm 0,3$  м.д.,  $56,7 \pm 0,3$  м.д.,  $47,8 \pm 0,3$  м.д. и  $45,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В других

вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $42,6 \pm 0,3$  м.д.,  $39,3 \pm 0,3$  м.д.,  $38,3 \pm 0,3$  м.д.,  $35,5 \pm 0,3$  м.д.,  $25,8 \pm 0,3$  м.д. и  $22,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

[0011] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,3$ ,  $14,6 \pm 0,3$ ,  $16,4 \pm 0,3$ ,  $18,0 \pm 0,3$  и  $20,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $11,6 \pm 0,3$ ,  $15,0 \pm 0,3$ ,  $17,4 \pm 0,3$ ,  $21,2 \pm 0,3$  и  $29,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,6 \pm 0,3$ ,  $12,9 \pm 0,3$  и  $29,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $11,6 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,4 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$  и  $29,0 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$  и  $29,6 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0013] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около  $160$  °C до около  $166$  °C при нагревании со скоростью  $10$  °C/мин, начиная с температуры около  $30$  °C. В других вариантах осуществления кристаллическая форма (или Соединение (1)) разлагается при температуре около  $200$  °C или выше.

[0014] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $200,2 \pm 0,3$  м.д.,  $199,1 \pm 0,3$  м.д.,  $162,8 \pm 0,3$  м.д.,  $82,9 \pm 0,3$  м.д.,  $82,1 \pm 0,3$  м.д. и  $12,6 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $70,4 \pm 0,3$  м.д.,  $63,6 \pm 0,3$  м.д.,  $49,7 \pm 0,3$  м.д.,  $35,5 \pm 0,3$  м.д. и  $15,5 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $62,9 \pm 0,3$  м.д.,  $61,4 \pm 0,3$  м.д.,  $60,6 \pm 0,3$  м.д.,  $45,4 \pm 0,3$  м.д. и  $37,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

[0015] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения (1) является практически чистой. Например, кристаллическая форма практически не содержит примесей (например, содержит менее, чем около 30 мас.% примесей, менее, чем

около 25 мас.% примесей, менее, чем около 10 мас.% примесей, менее, чем около 5 мас.% примесей, менее, чем около 1 мас.% примесей, менее, чем около 0,5 мас.% примесей, менее, чем около 0,1 мас.% примесей или менее, чем около 0,05 мас.% примесей).

[0016] В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество

[0017] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ модуляции рецептора ГАМК<sub>A</sub> у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы, описанной в данном документе или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0018] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ модуляции расстройства ЦНС, опосредованного рецептором ГАМК<sub>A</sub> у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы, описанной в данном документе, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0019] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, связанного с ЦНС, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы, описанной в данном документе, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0020] В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожное расстройство, расстройство памяти и/или когнитивных функций, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивных веществ и/или синдром отмены, шум в ушах или эпилептический статус. Например, расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство настроения. В других примерах расстройство настроения представляет собой депрессию. Например, депрессия представляет собой послеродовую депрессию. В других случаях депрессия представляет собой серьезное депрессивное расстройство. Например, большое депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство средней степени тяжести. И в других примерах большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[0021] В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой тремор (например, эссенциальный тремор).

[0022] В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой конвульсию.

[0023] В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой эпилепсию.

[0024] В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой эпилептический статус. Например, эпилептический статус представляет собой судорожный эпилептический статус или бессудорожный эпилептический статус. В некоторых случаях эпилептический статус представляет собой судорожный эпилептический статус, выбранный из раннего эпилептического статуса, установленного эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса и свехрефрактерного эпилептического статуса. В других случаях эпилептический статус представляет собой бессудорожный эпилептический статус, выбранный из генерализованного эпилептического статуса и частичного сложного эпилептического статуса.

[0025] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции седативного эффекта и/или анестезии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, описанной в данном документе или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0026] Следующие фигуры представлены в качестве примера и не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения.

[0027] На фигуре 1 представлена иллюстративная дифрактограмма РПД формы S1 соединения (1).

[0028] На фигуре 2 представлена иллюстративная термограмма термического анализа ТГА/ДСК формы S1 соединения (1), включая кривую ТГ и кривую ДСК.

[0029] На фигуре 3 представлен иллюстративный  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр твердого тела формы S1 соединения (1).

[0030] На фигуре 4 представлен иллюстративный график изотермы ДСП формы S1 соединения (1) при 25°C.

[0031] На фигуре 5 представлена иллюстративная дифрактограмма РПД формы S4 соединения (1).

[0032] На фигуре 6 представлена иллюстративная дифрактограмма РПД формы S1 (вверху) и формы S4 (внизу) соединения (1).

[0033] На фигуре 7 представлена иллюстративная термограмма термического анализа ТГА/ДСК формы S4 соединения (1), включая кривую ТГ и кривую ДСК.

[0034] На фигуре 8 представлена диаграмма энантиотропии, иллюстрирующая взаимосвязь между формой S1 и формой S4 соединения (1).

[0035] На фигуре 9 представлен иллюстративный  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр твердого тела формы S4 соединения (1).

[0036] На фигуре 10 показано наложение иллюстративных спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР твердого тела для формы S1 (сплошные линии) и формы S4 (пунктирные линии) соединения (1).

[0037] На фигуре 11 представлен иллюстративный график изотермы ДСП формы S4 соединения (1) при 25°C.

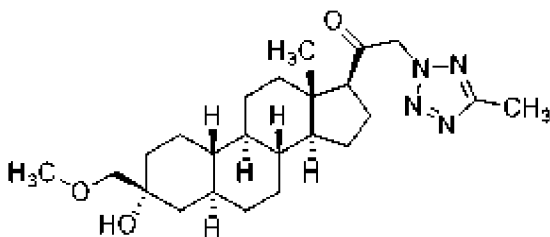
[0038] На фигуре 12 представлена диаграмма, иллюстрирующая условия взаимного превращения формы S1 и формы S4 соединения (1).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0039] Настоящее изобретение в целом относится к кристаллическим формам (например, безводным кристаллическим формам) соединения (1), его фармацевтически приемлемым составам, способам получения таких кристаллических форм соединения (1) и использованию таких кристаллических форм для модуляции активности рецептора ГАМК (например, положительной аллостерической модуляции) и/или лечения расстройств, связанных с ЦНС.

#### [0040] I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0041] В контексте данного документа термин «соединение (1)» относится к соединению, имеющему структуру (или структурную формулу):



Соединение (1).

[0042] В контексте данного документа термин «РПД» относится к рентгеновской порошковой дифрактометрии.

[0043] В контексте данного документа термин «ПТ-РПД» относится к РПД с переменной температурой.

[0044] В контексте данного документа термин «РПД дифрактограмма» и «рентгеновская порошковая дифрактограмма» используются взаимозаменяемо и относятся к графику интенсивности рентгеновских лучей, рассеянных образцом под разными углами.

[0045] В контексте данного документа термин «ИПС» относится к изопропиловому спирту.

[0046] В контексте данного документа термин «ТГА» относится к термогравиметрическому анализу.

[0047] В контексте данного документа термин «ДСК» относится к дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0048] В контексте данного документа термин «ЯМР» относится к ядерному магнитному резонансу.

[0049] В контексте данного документа термин «ДСП» относится к динамической сорбции паров.

[0050] В контексте данного документа термин «ДХМ» относится к дихлорметану

[0051] В контексте данного документа термин «EtOAc» относится к этилацетату.

[0052] В контексте данного документа термин «MeOH» относится к метанолу.

[0053] В контексте данного документа термин «МТБЭ» относится к метил-трет-

бутиловому эфиру.

[0054] В контексте данного документа термин «ОВ» относится к относительной влажности.

[0055] В контексте данного документа термин «КТ» относится к комнатной температуре.

[0056] В контексте данного документа термин «ВЭЖХ» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[0057] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к твердому веществу, имеющему высокорегулярную химическую структуру, т.е. имеющему дальний структурный порядок в кристаллической решетке. Молекулы расположены регулярным, периодическим образом в трехмерном пространстве решетки. Для целей настоящей заявки термины «кристаллическая форма», «монокристаллическая форма», «кристаллическая твердая форма» и «твердая форма» являются синонимами и используются взаимозаменяемо; эти термины различают кристаллы, которые имеют различные свойства (например, различные РПД дифрактограммы, различные спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ, различные результаты сканирования ДСК и/или различные результаты сканирования ТГА).

[0058] Термин «по существу кристаллический» относится к формам, которые могут быть кристаллическими, по меньшей мере, на определенный массовый процент. Конкретные массовые проценты составляют 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент от 70% до 100%. В определенных вариантах осуществления конкретный массовый процент кристалличности составляет по меньшей мере 90%. В определенных других вариантах осуществления конкретный массовый процент кристалличности составляет по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления соединение (1) может представлять собой по существу кристаллический образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе, (например, форм S1 и S4).

[0059] Термин «практически чистый» относится к композиции конкретной кристаллической твердой формы соединения (1) (например, формы S2 или формы S4), которая практически не содержит каких-либо примесей и/или любой другой кристаллической или твердой форме соединения (1). В некоторых примерах практически чистая кристаллическая (или твердая) форма соединения (1) (например, форма S1 или форма S4) или ее образец составляет по меньшей мере 90% масс., по меньшей мере 92% масс., по меньшей мере 94% масс. по меньшей мере 95% мас., по меньшей мере 96% мас., по меньшей мере 97% мас., по меньшей мере 98% мас., по меньшей мере 99% мас. или по меньшей мере 99,5% мас. чистоты. В некоторых вариантах осуществления соединение (1) может представлять собой практически чистый образец любой из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе. (например, формы S1 и S4). В некоторых вариантах осуществления соединение (1) может представлять собой практически чистую форму S1. В некоторых вариантах осуществления соединение (1) может представлять



собой практически чистую форму S4.

[0060] В контексте данного документа термин «безводный» или «ангидрат», когда речь идет о кристаллической форме соединения (**1**), означает, что никакие молекулы растворителя, включая молекулы воды, не образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Тем не менее, образец безводной кристаллической формы может содержать молекулы растворителя, которые не образуют часть элементарной ячейки безводной кристаллической формы, например, остаточные растворители, оставшиеся после получения кристаллической формы. В предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,5% по массе от общего состава образца в безводной форме. В более предпочтительном варианте осуществления растворитель может составлять 0,2% по массе от общего состава образца в безводной форме. В некоторых вариантах осуществления образец безводной кристаллической формы соединения (**1**) не содержит (или содержит очень низкий уровень) молекул растворителя, например, не содержит обнаруживаемого количества растворителя.

[0061] В контексте данного документа термин «сольват», когда речь идет о кристаллической форме соединения (**1**), означает, что молекулы растворителя, например, органических растворителей и/или воды, образуют часть элементарной ячейки кристаллической формы. Сольваты, которые содержат воду в качестве растворителя, также называются в данном документе «гидратами».

[0062] В контексте данного документа термин «изоморфный», когда речь идет о кристаллической форме соединения (**1**), означает, что форма может содержать разные химические компоненты, например, содержать разные молекулы растворителя в элементарной ячейке, но иметь идентичные РПД дифрактограммы. Изоморфные кристаллические формы иногда называются в данном документе «изоморфами».

[0063] Кристаллическая безводная форма соединения (**1**), описанная в данном документе, например, форма S1 или форма S4, может претерпевать один или несколько переходов (например, плавиться или плавиться и кристаллизоваться в другую кристаллическую форму) при определенной температуре или в диапазоне температур. Такая конкретная температура или диапазон температур могут быть представлены одним или несколькими эндотермами (каждая эндотерма представлена температурой начала ( $T_{\text{начала}}$ )) на кривой ДСК кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления при такой температуре начала образец кристаллической формы соединения (**1**) плавится и подвергается одновременно протекающему побочному процессу, например, кристаллизации или химическому разложению. В некоторых вариантах осуществления при такой температуре начала кристаллическая форма соединения (**1**) плавится в отсутствие других одновременно протекающих процессов.

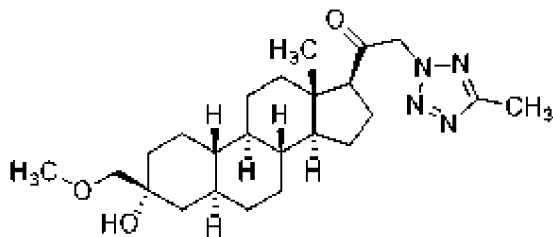
[0064] Термин «характеристические пики», когда речь идет о пиках на дифрактограмме РПД кристаллической формы соединения (**1**), относится к совокупности определенных пиков, значения  $2\theta$  которых в диапазоне 0-40°, в целом, однозначно относятся к одной из кристаллических форм соединения (**1**).

## [0065] II. КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ (ТВЕРДЫЕ) ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ (1)

[0066] В одном аспекте в настоящем изобретении предложены кристаллические формы соединения (1), как показано аналитическими способами, изложенными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы соединения (1) являются безводными (например, формы S1 и S4). Соединение (1) и способы получения соединения (1) описаны в публикации заявки на патент США № US 20160083417 и публикации заявки РСТ №. WO 2014169831.

[0067] А. Форма S1

[0068] В настоящем изобретении предложена форма S1 соединения (1),



(соединение 1),

которое представляет собой стабильную безводную кристаллическую форму соединения (1).

[0069] В некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,3$ ,  $15,6 \pm 0,3$ ,  $18,1 \pm 0,3$ ,  $18,8 \pm 0,3$  и  $22,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,4 \pm 0,3$ ,  $11,9 \pm 0,3$ ,  $22,2 \pm 0,3$  и  $23,4 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,3$ ,  $15,6 \pm 0,3$ ,  $18,1 \pm 0,3$ ,  $18,8 \pm 0,3$ ,  $22,6 \pm 0,3$ ,  $9,4 \pm 0,3$ ,  $11,9 \pm 0,3$ ,  $22,2 \pm 0,3$  и  $23,4 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0070] В некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$  и  $22,6 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,4 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$  и  $23,4 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$  и  $23,4 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0071] И в некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей все или практически все пики, представленные на дифрактограмме РПД, изображенной на фигуре 1. Например, форма S1

характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющий по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30) из 33 характеристических пиков, представленных в таблице 2 ниже.

[0072] В некоторых вариантах осуществления форма S1 имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около 146 °С до около 157 °С (например, от около 147 °С до около 156 °С, от около 148 °С до около 156 °С, от около 149 °С до около 156 °С или от около 150 °С до около 156 °С) при нагревании со скоростью от около 2 °С/мин до около 15 °С/мин (например, от около 5 °С/мин до 12 °С/мин, от около 7 °С/мин до около 10 °С/мин), начиная с температуры около 30 °С. В некоторых вариантах осуществления форма S1 имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около 146 °С до около 157 °С (например, от около 147 °С до около 156 °С, от около 148 °С до около 156 °С, от около 149 °С до около 156 °С или от около 150 °С до около 156 °С) при нагревании со скоростью около 10 °С/мин, начиная с температуры около 30 °С.

[0073] В некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 200,0±0,3 м.д., 164,3 ± 0,3 м.д., 81,3 ± 0,3 м.д., 70,5 ± 0,3 м.д. и 62,2 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S1 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 60,9 ± 0,3 м.д., 60,0 ± 0,3 м.д., 56,7 ± 0,3 м.д., 47,8 ± 0,3 м.д. и 45,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S1 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 42,6 ± 0,3 м.д., 39,3 ± 0,3 м.д., 38,3 ± 0,3 м.д., 35,5 ± 0,3 м.д., 25,8 ± 0,3 м.д. и 22,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S1 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 200,0 ± 0,3 м.д., 164,3 ± 0,3 м.д., 81,3 ± 0,3 м.д., 70,5 ± 0,3 м.д., 62,2 ± 0,3 м.д., 60,9 ± 0,3 м.д., 60,0 ± 0,3 м.д., 56,7 ± 0,3 м.д., 47,8 ± 0,3 м.д. и 45,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S1 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 42,6 ± 0,3 м.д., 39,3 ± 0,3 м.д., 38,3 ± 0,3 м.д., 35,5 ± 0,3 м.д., 25,8 ± 0,3 м.д. и 22,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма S1 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 200,0 ± 0,3 м.д., 164,3 ± 0,3 м.д., 81,3 ± 0,3 м.д., 70,5 ± 0,3 м.д., 62,2 ± 0,3 м.д., 60,9 ± 0,3 м.д., 60,0 ± 0,3 м.д., 56,7 ± 0,3 м.д., 47,8 ± 0,3 м.д., 45,9 ± 0,3 м.д., 42,6 ± 0,3 м.д., 39,3 ± 0,3 м.д., 38,3 ± 0,3 м.д., 35,5 ± 0,3 м.д., 25,8 ± 0,3 м.д. и 22,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. И в некоторых вариантах осуществления форма S1 характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ, имеющим все или практически все пики, представленные на фигуре 3. Например, форма S1 характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ, имеющим по меньшей мере 13 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 17, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 22) из 24 характеристических пиков, представленных в таблице 3 ниже.

[0074] В. Форма S4

[0075] В настоящем изобретении предложена форма S4 соединения (1), которая представляет собой стабильную безводную кристаллическую форму соединения (1).

[0076] В некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,3$ ,  $14,6 \pm 0,3$ ,  $16,4 \pm 0,3$ ,  $18,0 \pm 0,3$  и  $20,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма S4 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $11,6 \pm 0,3$ ,  $15,0 \pm 0,3$ ,  $17,4 \pm 0,3$ ,  $21,2 \pm 0,3$  и  $29,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма S4 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,6 \pm 0,3$ ,  $12,9 \pm 0,3$ , и  $29,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,3$ ,  $14,6 \pm 0,3$ ,  $16,4 \pm 0,3$ ,  $18,0 \pm 0,3$ ,  $20,0 \pm 0,3$ ,  $11,6 \pm 0,3$ ,  $15,0 \pm 0,3$ ,  $17,4 \pm 0,3$ ,  $21,2 \pm 0,3$  и  $29,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0077] В некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$  и  $20,0 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма S4 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $11,6 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,4 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$  и  $29,0 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма S4 дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,6 \pm 0,2$ ,  $12,9 \pm 0,2$ , и  $29,6 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме. В некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $11,6 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,4 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$  и  $29,0 \pm 0,2$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

[0078] А в некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей все или практически все пики, представленные на фигуре 5. Например, форма S4 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 15) из 18 характеристических пиков, представленных в таблице 4 ниже.

[0079] В некоторых вариантах осуществления форма S4 имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $166\text{ }^{\circ}\text{C}$  (например, от около  $161\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $166\text{ }^{\circ}\text{C}$ , от около  $162\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $166\text{ }^{\circ}\text{C}$  или от около  $163\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) при нагревании со скоростью от около  $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до около  $15\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  (например, от около  $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до  $12\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  или от около  $7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до около  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ ), начиная с температуры от около  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления форма S4 имеет эндотерму при

температуре  $T_{\text{начала}}$  от около 160 °С до около 166 °С (например, от около 161 °С до около 166 °С, от около 162 °С до около 166 °С или от около 163 °С до около 165 °С) при нагревании со скоростью около 10 °С/мин, начиная с температуры около 30 °С. И в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма разлагается при температуре около 200 °С или выше.

[0080] В некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 200,2 ± 0,3 м.д., 199,1 ± 0,3 м.д., 162,8 ± 0,3 м.д., 82,9 ± 0,3 м.д., 82,1 ± 0,3 м.д. и 12,6 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 70,4 ± 0,3 м.д., 63,6 ± 0,3 м.д., 49,7 ± 0,3 м.д., 35,5 ± 0,3 м.д. и 15,5 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. В других вариантах осуществления кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими 62,9 ± 0,3 м.д., 61,4 ± 0,3 м.д., 60,6 ± 0,3 м.д., 45,4 ± 0,3 м.д. и 37,9 ± 0,3 м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ. И в некоторых вариантах осуществления форма S4 характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ, имеющим все или практически все пики, представленные на фигуре 9. Например, форма S4 характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ, имеющим по меньшей мере 12 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25) из 34 характеристических пиков, представленных в таблице 5 ниже.

### [0081] III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ СОЕДИНЕНИЯ (1)

[0082] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической безводной формы соединения (1), включающий (а) растворение соединения (1) в полярном органическом растворителе; (b) замену полярного органического растворителя неполярным органическим растворителем с получением суспензии; (c) нагревание суспензии до температуры от около 50 °С до менее 70 °С (например, от около 55 °С до около 65 °С); (d) охлаждение суспензии до температуры окружающей среды (например, от около 20 °С до около 30 °С) с образованием охлажденной суспензии; и (e) фильтрование кристаллического соединения (1) из охлажденной суспензии с получением формы S1 соединения (1).

[0083] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической безводной формы соединения (1), включающий (а) растворение соединения (1) в полярном органическом растворителе; (b) замену полярного органического растворителя неполярным органическим растворителем с получением суспензии; (c) нагревание суспензии до температуры 70 °С или выше; (d) охлаждение суспензии до температуры окружающей среды (например, от около 20 °С до около 30 °С) с образованием охлажденной суспензии; и (e) фильтрование кристаллического соединения (1) из охлажденной суспензии с получением формы S4 соединения (1).

[0084] В некоторых вариантах осуществления этих способов стадия замены (b) включает удаление полярного органического растворителя посредством частичной вакуумной перегонки и добавление неполярного растворителя, при этом общий объем

смеси растворителя(ей) и соединения (1) остается практически неизменным (например, общий объем смеси изменяется не более чем на около  $\pm 20\%$ , не более чем на около  $\pm 15\%$ , не более чем на около  $\pm 10\%$  или не более чем на около  $\pm 5\%$  во время замены растворителя).

[0085] В некоторых вариантах осуществления этих способов полярный органический растворитель включает тетрагидрофуран, изопропилацетат, этилацетат, дихлорметан или любую их комбинацию.

[0086] В некоторых вариантах осуществления этих способов неполярный растворитель содержит н-гептаны, циклогексан, пентан или любую их комбинацию.

[0087] Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают выдерживание (или старение) охлажденной суспензии в течение периода не более, чем около 5 часов (например, не более, чем около 5 часов, не более, чем около 3 часов, не более, чем около 2 часов, не более, чем около 1 часа или не более, чем около 0,5 часа) перед выполнением фильтрации на этапе (e).

#### [0088] IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0089] В другом аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения по настоящему изобретению (т.е. соединение (1)), также называемого «активным ингредиентом», «активным фармацевтическим ингредиентом» или «АФИ» и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит профилактически эффективное количество активного ингредиента.

[0090] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить различными путями, включая сублингвальный, буккальный путями, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, трансдермальное введение, внутривенное введение, интратекальное введение, подкожное (SC) введение, внутримышечное (IM) введение, сублингвальное/буккальное, глазное, оральное, вагинальное, а также интраназальное или ингаляционное введение.

[0091] Обычно твердые формы соединения (1), представленные в данном документе, вводят в эффективном количестве. Количество фактически вводимых твердых форм соединения (1) обычно определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое количество вводимого соединения, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

[0092] При использовании для предотвращения развития расстройства ЦНС твердые формы соединения (1), представленные в данном документе, назначают субъекту, подверженному риску развития заболевания, как правило, по рекомендации и под

наблюдением врача, в дозах, описанных выше. Субъекты, подверженные риску развития конкретного патологического состояния, как правило, включают тех, которые имеют семейную историю состояния, либо тех, которые, как было определено с помощью генетического анализа или скрининга, являются особенно восприимчивыми к развитию патологического состояния.

[0093] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции также можно вводить хронически («хроническое введение»). Хроническое введение относится к введению твердой формы соединения (1) или его фармацевтической композиции в течение длительного периода времени, например, в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т. п., или может продолжаться неопределенно долго, например, до конца жизни субъекта. В определенных вариантах осуществления хроническое введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения (1) в крови или головном мозге, например, в пределах терапевтического окна в течение длительного периода времени.

[0094] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно дополнительно доставлять с использованием различных способов дозирования. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде инъекции, например, для повышения концентрации соединения (1) в крови до эффективного уровня. Выбор дозы инъекции зависит от желаемого системного уровня активного ингредиента в организме, например, внутримышечная или подкожная инъекция обеспечивает медленное высвобождение активного ингредиента.

[0095] Композиции для перорального введения могут иметь форму жидких растворов или суспензий в больших объемах или порошков в больших объемах. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т. п. в случае твердых композиций. В подобных композициях твердая форма соединения (1) обычно представляет собой второстепенный компонент (от около 0,1 до около 50% по массе или предпочтительно от около 1 до около 40% по массе), а остальная часть представляет собой различные носители или вспомогательные вещества и технологические добавки, необходимые для формирования желаемой лекарственной формы.

[0096] При пероральном дозировании репрезентативными схемами являются от одной до пяти, особенно от двух до четырех и, как правило, трех пероральных доз в день. Используя эти схемы дозирования, каждая доза обеспечивает от около 0,01 до около 20

мг/кг (например, от около 0,1 до около 10 мг/кг, от около 0,2 до около 5 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,2 до примерно 0,8 мг/кг, от около 0,2 до около 0,7 мг/кг или от около 0,2 до около 0,5 мг/кг) твердой формы соединения (1), представленного в данном документе. В некоторых случаях кристаллическое соединение (1) (например, форму S1 или форму S4) вводят в дозе от около 10 мг до около 70 мг (например, от около 15 мг до около 60 мг, от около 25 мг до около 55 мг или от около 30 мг до около 50 мг) на пероральную дозу в день.

[0097] Трансдермальные дозы обычно выбирают так, чтобы обеспечить аналогичные или более низкие уровни в крови, чем те, которые достигаются при использовании инъекционных доз, обычно в количестве от около 0,01 до около 20% по массе, например, резервуара лекарственного средства или резервуара адгезивного лекарственного средства для трансдермального пластыря, предпочтительно от около 0,1 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 10% по массе и более предпочтительно от около 0,5 до около 15% по массе.

[0098] Твердые композиции могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или твердую форму соединения (1) аналогичной природы: связующие, поверхностно-активные вещества, разбавители или наполнители, буферные агенты, антиадгезивы, скользящие вещества, гидрофильные или гидрофобные полимеры, замедлители действия (например, агенты замедленного высвобождения), стабилизирующие агенты или стабилизаторы, разрыхлители или суперразрыхлители, диспергаторы, антиоксиданты, пеногасители, наполнители, ароматизаторы, красители, смазочные материалы, сорбенты, консерванты, пластификаторы, покрытия или подсластители или их смеси. Например, наполнитель или наполнители могут представлять собой связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости, трагакантовая камедь или желатин; разбавитель, такой как маннит, микрокристаллическая целлюлоза, мальтодекстрин, крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, натрия крахмала гликолят (например, Primogel), кроскармеллоза натрия, кросповидон или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния, стеарилфумарат натрия или бегенат глицерина; скользящий агент, такой как коллоидный диоксид кремния или тальк; консервант, такой как сорбат калия или метилпарабен, поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия, докузат натрия, полисорбат 20, полисорбат 80, цетилтриэтиламмония бромид, сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида или Cremophor EL, антиоксидант, такой как бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, пропилгаллат, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, токоферол или токоферола ацетат, сульфит натрия или метабисульфит натрия, покрытие, содержащее один или несколько из гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта, сополимеров акрилата, ацетата целлюлозы, этилацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетатсукцината, шеллака и других, подсластитель, такой как сахароза, сукралоза, ацесульфам К, аспартам натрия или



сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат, вишневый, виноградный, лимонный или апельсиновый. Любое из хорошо известных фармацевтических вспомогательных веществ может быть включено в лекарственную форму и может быть найдено в Руководстве по неактивным ингредиентам FDA, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed. (Pharmaceutical Press, 2005); Руководстве по фармацевтическим эксципиентам, шестое изд. (Pharmaceutical Press, 2009), все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

[0099] Трансдермальные композиции обычно составляют в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент (ы). При составлении мази активные ингредиенты обычно комбинируют либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема, например, на основе крема масло в воде. Такие трансдермальные составы хорошо известны в данной области техники и обычно включают дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу и стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем, предложенный в данном документе. Представляющие интерес композиции для местного применения включают жидкие составы, такие как лосьоны (жидкости, содержащие нерастворимый материал в форме суспензии или эмульсии, предназначенные для наружного применения, включая спрей-лосьоны) и водные растворы, полутвердые составы, такие как гели (коллоиды, в которых дисперсная фаза соединена с дисперсионной средой, образуя полутвердый материал, например, желе), кремы (мягкие твердые вещества или густые жидкости) и мази (мягкие, маслянистые препараты), и твердые составы, такие как пластыри для местного применения. По существу компоненты средств доставки, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими: эмульсии типа «масло в воде» (М/В) и «вода в масле» (В/М), молочные препараты, лосьоны, кремы, мази, гели, сыворотки, порошки, маски, пакеты, спреи, аэрозоли, стики и пластыри.

[0100] Твердые формы соединения (1), представленные в данном документе, также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение можно осуществлять с использованием пластыря либо резервуарного, либо мембранного типа, либо адгезивной матрицы, либо другой разновидности матрицы. Представляющие интерес композиции для доставки включают жидкие составы, такие как лосьоны (жидкости, содержащие нерастворимый материал в форме суспензии или эмульсии, предназначенные для наружного применения, включая спрей-лосьоны) и водные растворы, полутвердые составы, такие как гели (коллоиды, в которых дисперсная фаза соединена с дисперсионной средой, образуя полутвердый материал, например, желе), кремы (мягкие твердые вещества или густые жидкости) и мази (мягкие, маслянистые препараты), и твердые составы, такие как пластыри для местного применения. По существу компоненты средств доставки, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими: эмульсии типа «масло в воде» (М/В) и «вода в

масле» (В/М), молочные препараты, лосьоны, кремы, мази, гели, сыворотки, порошки, маски, пакеты, спреи, аэрозоли, стики и пластыри. В трансдермальном пластыре слой активного вещества включает одно или несколько активных веществ, одним из которых является соединение (1). В некоторых вариантах осуществления матрица представляет собой адгезивную матрицу. Матрица может включать полимерные материалы. Подходящие полимеры для адгезивной матрицы включают, но не ограничиваются ими: полиуретаны, акрилаты, стирольные блок-сополимеры, силиконы и т.п. Например, адгезивная матрица может включать, но не ограничиваться ими, акрилатный полимер, полисилоксаны, полиизобутилен (ПИБ), полиизопрен, полибутадиен, стирольные блок-полимеры, их комбинации и т.п. Дополнительные примеры адгезивов описаны в Satas, «Acrylic Adhesives», Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, Нью-Йорк (1989), описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[0101] В некоторых вариантах осуществления слой активного вещества включает усилитель проницаемости. Усилитель проницаемости может включать, но не ограничиваться этим, следующее: алифатические спирты, такие как, но не ограничиваясь ими, насыщенные или ненасыщенные высшие спирты, имеющие от 12 до 22 атомов углерода, такие как олеиловый спирт и лауриловый спирт; жирные кислоты, такие как, но не ограничиваясь ими, линолевая кислота, олеиновая кислота, линоленовая кислота, стеариновая кислота, изостеариновая кислота и пальмитиновая кислота; сложные эфиры жирных кислот, такие как, но не ограничиваясь ими, изопропилмиристат, диизопропиладипат и изопропилпальмитат; амины спиртов, такие как, но не ограничиваясь ими, триэтаноламин, триэтаноламин гидрохлорид и диизопропаноламин; алкиловые эфиры многоатомных спиртов, такие как, но не ограничиваясь ими, алкиловые эфиры многоатомных спиртов, такие как глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диглицерин, полиглицерин, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, сорбитан, сорбит, изосорбид, метилглюкозид, олигосахариды и восстанавливающие олигосахариды, где число атомов углерода алкильной группы в простых алкиловых эфирах многоатомных спиртов предпочтительно составляет от 6 до 20; простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, такие как, но не ограничиваясь ими, простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, в которых число атомов углерода фрагмента алкильной группы составляет от 6 до 20, а количество повторяющихся звеньев (например,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ) полиоксиэтиленовой цепи составляет от 1 до 9, такие как, но не ограничиваясь ими, полиоксиэтиленлауриловый эфир, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленстеариловый эфир и полиоксиэтиленолеиловый эфир; глицериды (например, сложные эфиры глицерина и жирных кислот), такие как, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, диглицериды, триглицериды или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления полимерная матрица включает поливинилпирролидон. Композиция может дополнительно включать один или несколько

наполнителей или один или несколько антиоксидантов. В некоторых вариантах осуществления описанные трансдермальные составы могут иметь многослойную структуру. Например, трансдермальный состав может иметь адгезивную матрицу и подложку.

[0102] Описанные выше компоненты для перорально вводимых, инъеклируемых или вводимых местно композиций являются исключительно репрезентативными. Другие материалы, а также методы обработки и т. п. изложены в Части 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, 1985, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0103] Твердую форму соединения (1) по настоящему изобретению также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или в системах доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов с замедленным высвобождением можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

#### [0104] V. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

[0105] В альтернативном варианте осуществления кристаллические формы соединения (1) также могут содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, водород может представлять собой  $^2\text{H}$  (D или дейтерий) или  $^3\text{H}$  (T или тритий); углерод может представлять собой, например,  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ ; кислород может представлять собой, например,  $^{18}\text{O}$ ; азот может представлять собой, например,  $^{15}\text{N}$  и тому подобное. В других вариантах осуществления конкретный изотоп (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$  или  $^{15}\text{N}$ ) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенный участок твердой формы соединения (1).

#### [0106] A. Фармацевтические композиции

[0107] В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения (1), описанного в данном документе (например, форму S1 или форму S4), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения (1) представлена в фармацевтической композиции в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения (1) представлена в терапевтически эффективном количестве.

[0108] В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит эффективное количество активного ингредиента. В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное

количество активного ингредиента.

[0109] Представленные в данном документе фармацевтические композиции можно вводить различными путями, включая без ограничения пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, вагинальное введение, трансдермальное введение, внутрикожное введение, интратекальное введение, подкожное (п/к) введение, внутривенное (в/в) введение, внутримышечное (в/м) введение и интраназальное введение.

[0110] Обычно твердые формы соединения (1), представленные в данном документе, вводят в эффективном количестве. Количество фактически вводимой твердой форм соединения (1) обычно определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое количество вводимого соединения, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

[0111] При применении для предотвращения возникновения ЦНС-расстройства соединения, предложенные в данном документе, будут вводить субъекту с риском развития патологического состояния, обычно по рекомендации и под наблюдением врача, при уровнях дозировки, описанных выше. Субъекты, подверженные риску развития конкретного патологического состояния, как правило, включают тех, которые имеют семейную историю состояния, либо тех, которые, как было определено с помощью генетического анализа или скрининга, являются особенно восприимчивыми к развитию патологического состояния.

[0112] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции также можно вводить хронически («хроническое введение»). Хроническое введение относится к введению соединения или его фармацевтической композиции в течение длительного периода времени, например, в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т. д., или может продолжаться неопределенно долго, например, до конца жизни субъекта. В определенных вариантах реализации хроническое введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения в крови, например, в пределах терапевтического окна в течение длительного периода времени.

[0113] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно дополнительно доставлять с использованием различных способов дозирования. Например, в определенных вариантах реализации фармацевтическую композицию могут вводить в виде болюса, например, для повышения концентрации соединения в крови до эффективного уровня. Размещение болюсной дозы зависит от требуемых системных уровней активного ингредиента во всем организме, например, внутримышечная или подкожная болюсная доза позволяет обеспечить медленное высвобождение активного ингредиента, в то время как болюс, что доставляется непосредственно в вены (например, через в/в капельницу), обеспечивает гораздо более быструю доставку, которая быстро повышает концентрацию активного ингредиента в крови до эффективного уровня. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в виде

непрерывной инфузии, например, путем в/в капельницы, чтобы обеспечить поддержание постоянной концентрации активного ингредиента в организме субъекта. Кроме того, в еще других вариантах реализации фармацевтическую композицию могут вводить сначала в виде болюсной дозы с последующей непрерывной инфузией.

[0114] Композиции для перорального введения могут иметь форму жидких растворов или суспензий в больших объемах или порошков в больших объемах. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т. п. в случае твердых композиций. В подобных композициях, соединение является обычно микрокомпонентом (от около 0,1 до около 50% по массе или предпочтительно от около 1 до около 40% по массе) с остатком, которые представляет собой различные несущие среды или эксципиенты, и вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, подходящие для образования желаемой формы дозирования.

[0115] При пероральном дозировании репрезентативными схемами являются от одной до пяти, особенно от двух до четырех и, как правило, трех пероральных доз в день. При использовании данных схем дозирования каждая доза обеспечивает от около 0,01 до около 20 мг/кг соединения, представленного в настоящем документе, с предпочтительными дозами, каждая из которых обеспечивает от около 0,1 до около 10 мг/кг, и особенно от около 1 до около 5 мг/кг.

[0116] Трансдермальные дозы обычно выбирают для обеспечения аналогичных или более низких уровней в крови, чем при инъекционных дозах, обычно в количестве от около 0,01 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 10% по массе и более предпочтительно от около 0,5 до около 15% по массе.

[0117] Уровни инъекционной дозы варьируются от около 0,1 мг/кг/час до по меньшей мере 20 мг/кг/час, все в течение от около 1 до около 120 часов и особенно от 24 до 96 часов. Болюс предварительной нагрузки от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг или более также может быть введен для достижения адекватных устойчивых уровней. Ожидается, что максимальная общая доза не превысит около 5 г/день для человека весом от 40 до 80 кг.

[0118] Подходящие для перорального введения жидкие формы могут включать подходящий водный или неводный наполнитель с буферами, суспендирующее и диспергирующее средства, красители, вкусоароматические добавки и подобное. Твердые

формы могут включать, например, из любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0119] Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном физиологическом растворе для инъекций или физиологическом растворе с фосфатным буфером или других эксципиентах для инъекций, известных в данной области. Как и раньше, активное соединение в таких композициях обычно является второстепенным компонентом, часто составляющим около от 0,05 до 10% по массе, а остальное - эксципиент для инъекций и т. п.

[0120] Трансдермальные композиции обычно составляют в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент (ы). При составлении мази активные ингредиенты обычно комбинируют либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема, например, на основе крема масло в воде. Такие трансдермальные составы хорошо известны в данной области и обычно содержат дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем, предложенный в данном документе.

[0121] Предлагаемые в данном документе соединения также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может осуществляться с использованием пластыря либо резервуарного типа, либо с пористой мембраной, либо с твердым матриксом.

[0122] Описанные выше компоненты для перорально вводимых, инъецируемых или вводимых местно композиций являются исключительно репрезентативными. Другие материалы, а также методы обработки и т. п. изложены в Части 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, 1985, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0123] Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или из систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов с замедленным высвобождением можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0124] Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты соединения по настоящему изобретению. Кислота, которую можно использовать для получения фармацевтически приемлемой соли, представляет собой кислоту, которая образует нетоксичную соль присоединения кислоты, т. е. соль, содержащую фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидроиодид,

гидробромид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, пара-толуолсульфонат и т. п.

[0125] В другом аспекте в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, например, композиция, подходящая для инъекции, например для внутривенного (IV) введения.

[0126] Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают любые и все разбавители или другие жидкие несущие среды, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, консерванты, смазывающие вещества и тому подобное, в зависимости от конкретной желаемой лекарственной формы, например, инъекции. Общие соображения по составлению и/или производству агентов фармацевтических композиций можно встретить, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[0127] Например, препараты для инъекций, такие как стерильные водные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Примеры эксципиентов, которые можно использовать, включают, помимо прочего, воду, стерильный физиологический раствор или фосфатно-солевой буферный раствор или раствор Рингера.

[0128] В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит производное циклодекстрина. Наиболее распространенными циклодекстринами являются  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины, состоящие из 6, 7 и 8  $\alpha$ -1,4-связанных звеньев глюкозы, соответственно, необязательно содержащие один или более заместителей на связанных сахарных фрагментах, которые включают, но не ограничиваются ими, замещенные или незамещенные метилированные, гидроксилалкилированные, ацилированные и сульфоалкилэфирные замещения. В определенных вариантах реализации циклодекстрин представляет собой сульфоалкиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина, например, например, сульфобутиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина, также известный как CAPTISOL®. См., например, патент США № 5,376,645. В определенных вариантах осуществления композиция содержит гексапропил- $\beta$ -циклодекстрин. В более конкретном варианте осуществления композиция содержит гексапропил- $\beta$ -циклодекстрин (10-50% в воде).

[0129] Инъекционные композиции можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[0130] Обычно соединения, предложенные в данном документе, вводят в

эффективном количестве. Количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащего лечению патологического состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения, возраста, массы, ответа индивидуального пациента, тяжести симптомов у пациента и подобное.

[0131] Композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций. В подобных композициях, соединение является обычно микрокомпонентом (от около 0,1% до около 50% по массе или предпочтительно от около 1% до около 40% по массе) с остатком, которые представляет собой различные несущие среды или носители, и вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, подходящие для образования желаемой формы дозирования.

[0132] Предлагаемые в данном документе соединения можно вводить в качестве единственного активного агента или их можно вводить в комбинации с другими активными агентами. В одном аспекте в настоящем изобретении предложена комбинация соединения по настоящему изобретению и другого фармакологически активного агента. Комбинированное введение могут осуществлять любым методом, очевидным для специалистов в данной области, включая, например, отдельное, последовательное, одновременное и чередующееся введение.

[0133] Хотя описания фармацевтических композиций, представленные здесь, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для изготовления композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо понятна, и обычно опытный ветеринарный фармаколог может проектировать и/или выполнять такую модификацию с помощью обычных экспериментов. Общие соображения по составлению и/или производству фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21-е изд., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0134] В одном аспекте предложен набор, включающий композицию (например, твердую композицию), содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1).

[0135] В. Комбинированная терапия

[0136] Кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их



комбинацию) соединения (1) можно вводить в сочетании с дополнительным лекарственным средством или терапией. Субъект, которому вводят соединение, описанное в данном документе, может иметь заболевание, расстройство или состояние или их симптомом, для которого будет полезно лечение другим лекарственным средством или терапией. Комбинированная терапия может быть достигнута путем введения двух или более лекарственных средств, каждое из которых составляют и вводят отдельно, или путем введения двух или более лекарственных средств в едином составе. В некоторых вариантах осуществления два или более лекарственных средства в комбинированной терапии можно вводить одновременно. В других вариантах осуществления два или более лекарственных средства в комбинированной терапии вводят отдельно. Например, введение первого лекарственного средства (или комбинации средств) может предшествовать введению второго лекарственного средства (или комбинации средств) на минуты, часы, сутки или недели. Таким образом, два или более лекарственных средств можно вводить в течение нескольких минут одно после другого или в течение 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часов одно после другого или в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 суток одно после другого или в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель одно после другого. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более лекарственных средства, используемые в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента одновременно, это не обязательно.

[0137] Комбинированная терапия также может включать два или более введения одного или более лекарственных средств, используемых в комбинации, с использованием различной последовательности компонентов средств. Например, если агент X и агент Y используют в комбинации, их можно вводить последовательно в любой комбинации один или несколько раз, например, в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т.д. Примеры дополнительных агентов описаны ниже.

[0138] 1. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)

[0139] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с СИОЗС. СИОЗС включают антидепрессанты, повышающие уровень серотонина в головном мозге. Примеры СИОЗС включают, но не ограничиваются ими, циталопрам (Celexa), эсциталопрам (Lexapro), флуоксетин (Prozac), флувоксамин (Luvox), пароксетин (Paxil) и сертралин (Zoloft).

[0140] 2. Ингибитор MAO (ИМАО)

[0141] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) или композиция, содержащая кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с ИМАО(ами). ИМАО включают антидепрессанты, которые ингибируют активность моноаминоксидазы в головном мозге.

Примеры ИМАО включают, но не ограничиваются ими, изокарбоксазид (Marplan), фенелзин (Nardil), селегилин (Emsam) и транилципромин (parnate).

[0142] 3. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NERI)

[0143] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с NERI. Примеры NERI включают, но не ограничиваются ими, атомоксетин (Strattera), ребоксетин (Edronax, Vestra), бупропион (Wellbutrin, Zyban), дулоксетин, дезипрамин (Norpramin), амедалин (UK-3540-1), даледалин (UK-3557-15), эдивоксетин (LY-2216684), эсребоксетин, лорталамин (LM-1404), низоксетин (LY-94,939), талопрам (тасулопрам) (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946) и виллоксазин (Vivalan).

[0144] 4. Нейролептики

[0145] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с нейролептическим лечебным средством(ами). К нейролептикам относятся антагонисты D2, снижающие дофаминергическую нейротрансмиссию в дофаминовых путях. Примеры нейролептиков включают, но не ограничиваются ими, азенапин (Saphris), арипипразол (Abilify), карипразин (Vrayar), клозапин (Clozaril), дроперидол, флуперлапин, мезоридазин, кветиапина гемифумарат, раклоприд, спиперон, сульпирид, гидрохлорид триметобензамида, дигидрохлорид трифлуоперазина, луразидон (Latuda), оланзапин (Zyprexa), кветиапин (Seroquel), зотепин, рисперидон (Risperdal), зипразидон (Geodon), мезотидазин, хлорпромазина гидрохлорид и галоперидол (Haldol).

[0146] 5. Каннабиноиды

[0147] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с каннабиноидом(ами). Примеры каннабиноидов включают, но не ограничиваются ими, каннабидиол (Epidiolex), тетрагидроканнабиоловую кислоту, тетрагидроканнабинол, каннабидоловую кислоту, каннабинол, каннабигерол, каннабихромен, тетрагидроканнабиварин и каннабидиварин.

[0148] 6. Антагонисты рецепторов NMDA

[0149] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с антагонистами рецепторов NMDA. Антагонисты рецептора NMDA представляют собой класс лекарственных средств, которые ингибируют действие рецептора N-метил-d-аспартата. Примеры антагонистов

NMDA включают, но не ограничиваются ими, кетамин, эскетамин, кетобемидон, ифендоприл, 5,7-дихлоркинуреновую кислоту, ликостинел, мемантин, гавестинел, фенциклидин, декстрометорфан, ремацемид, сельфотел, тилетамин, декстропропоксифен, аптиганел, дексанабинол и амантадин. Антагонисты рецептора NMDA также включают опиоиды, такие как метадон, декстропропоксифен, петидин, леворфанол, трамадол, нерамексан и кетобемидон.

[0150] 7. Агонисты рецепторов ГАМК

[0151] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с агонистом(ами) рецепторов ГАМК (например, агонистами рецепторов ГАМК<sub>A</sub>). Агонист рецептора ГАМК представляет собой класс лекарственных средств, или соединений которые являются агонистами одного или более рецепторов ГАМК. Примеры агонистов рецептора ГАМК включают, но не ограничиваются ими, клобазам, топирамат, мусцимол, прогабид, рилузол, баклофен, габапентин, вигабатрин, вальпроевую кислоту, тиагабин, ламотриджин, прегабалин, фенилоин, карбамазепин, тиопентал, тиамилал, пентобарбитал, секобарбитал, гексобарбитал, бутобарбитал, амобарбитал, барбитал, мефобарбитал, фенобарбитал, примидон, мидазолам, триазолам, лометазепам, флутазолам, нитразепам, флуриказепам, ниметазепам, диазепам, медазепам, оксазолам, празеам, тофизопам, рилмазафоно, лоразепам, темазепам, оксазепам, флуидазепам, хлордизазепоксид, клоксазолам, флутопразепам, алпразолам, эстазолам, бромазепам, флуразепам, клоразепат калия, галоксазолам, этиллофлазепат, казепам, клоназепам, мексазолам, этизолам, бротизолам, клотизаепам, пропофол, фосфпропофол, золпидем, зопиклон, эксзопиклон, мусцимол, TFQP/габоксадол, изогувацин, койевый амин, ГАМК, гомотаурин, гомогипотаурин, транс-аминоциклопентан-3-карбоновую кислоту, транс-амино-4-кротоновую кислоту, б-гуанидинопропионовую кислоту, гомо-б-пролин, изонипекотиновую кислоту, 3-((аминоиминометил)тио)-2-пропенную кислоту (ZAP A), имидазолуксусную кислоту и пиперидин-4-сульфоновую кислоту (P4S).

[0152] 8. Ингибиторы холинэстеразы

[0153] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят в сочетании с ингибитором(ами) холинэстеразы. Как правило, холинергические средства представляют собой соединения, имитирующие действие ацетилхолина и/или бутирилхолина. Ингибиторы холинэстеразы представляют собой класс лекарственных средств, предотвращающих расщепление ацетилхолина. Примеры ингибиторов холинэстеразы включают, но не ограничиваются ими, донепезил (Aricept), такрин (Cognex), ривастигмин (Exelon, Exelon Patch), галантамин (Razadyne, Reminyl), мемантин/донепезил (Namzaric), амбеноний (Mytelase), неостигмин (Bloxivert),

пиридостигмин (Mestinon Timespan, Regonol) и галантамин (Razadyne).

[0154] В настоящем изобретении также предложено, среди прочего, введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, которому ранее вводили лечебное средство, выбранное из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное лекарственное средство вводят субъекту перед введением кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) и дополнительный агент, выбранный из группы, состоящей из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода, антитела и антибактериального средства. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят субъекту совместно с лечебным средством, выбранным из релаксанта бронхиальных мышц/дыхательных путей, противовирусного средства, кислорода и антибактериального средства.

[0155] С. Способы применения и лечения

[0156] В одном из аспектов кристаллическая форма (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) или композиция, включающая кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1), может быть полезной в качестве одного или нескольких терапевтических средств для лечения расстройства, связанного с ЦНС (например, расстройства сна, расстройства настроения, например, депрессии, расстройства шизофренического спектра, судорожное расстройство, эпилептогенез, расстройство памяти и/или познания, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, травматическое повреждение мозга, сосудистое заболевание, расстройство злоупотребления психоактивными веществами и/или синдром отмены, или шум в ушах) у субъекта, нуждающегося в этом (например, субъекта с синдромом Ретта, синдромом Фрагиле X или синдромом Ангельмана). Примеры состояния ЦНС, связанные с модуляцией ГАМК, включают, но не ограничиваются ими, расстройства сна [например, бессонницу], расстройства настроения [например, депрессию (например, большое депрессивное расстройство (БДР)), дистимическое расстройство (например, легкую степень депрессии), биполярное расстройство (например, I и/или II), тревожные расстройства (например, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное тревожное расстройство), терапевтически резистентную депрессию (ТРД), стресс, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), компульсивные расстройства

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

[0157] В определенных вариантах осуществления расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожное расстройство, расстройство памяти и/или познания, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, травматическое повреждение мозга, сосудистое заболевание, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, и/или синдром отмены, шум в ушах или эпилептический статус. В определенных вариантах реализации расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой депрессию. В определенных вариантах реализации расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой послеродовую депрессию. В определенных вариантах реализации расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой большое депрессивное расстройство. В определенных вариантах реализации большое депрессивное расстройство представляет собой умеренное большое депрессивное расстройство. В определенных вариантах реализации большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

[0158] В одном аспекте предложен способ облегчения или предотвращения судорожной активности у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). В некоторых вариантах реализации способ облегчает или предотвращает эпилептогенез.

[0159] В еще одном аспекте предложена комбинация кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) и другого фармакологически активного средства. Предлагаемые в данном документе соединения можно вводить в качестве единственного активного агента или их можно вводить в комбинации с другими агентами. Комбинированное введение могут осуществлять любым

методом, очевидным для специалистов в данной области, включая, например, раздельное, последовательное, одновременное и чередующееся введение.

[0160] В другом аспекте предложен способ лечения или профилактики возбудимости мозга у субъекта, подверженного или страдающего состоянием, связанным с возбудимостью мозга, предусматривающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1).

[0161] В еще одном аспекте предложен способ лечения или профилактики стресса или тревоги у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или его фармацевтической композиции.

[0162] В еще одном аспекте предложен способ облегчения или профилактики бессонницы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или его фармацевтической композиции.

[0163] В еще одном аспекте предложен способ вызывания сна и поддержания по существу уровня стадии быстрого сна, который наблюдается при нормальном сне, при котором не вызывается существенная рикошетная бессонница, включающий введение эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1).

[0164] В еще одном аспекте предложен способ облегчения или профилактики предменструального синдрома (ПМС) или послеродовой депрессии (ПРД) у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1).

[0165] В еще одном аспекте предложен способ лечения или профилактики расстройств настроения у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). В определенных вариантах реализации расстройство настроения представляет собой депрессию.

[0166] В еще одном аспекте предложен способ улучшения когнитивных функций или лечения расстройства памяти путем введения субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). В определенных вариантах реализации заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В определенных вариантах реализации расстройство представляет собой синдром Ретта.

[0167] В еще одном аспекте предложен способ лечения расстройств внимания путем введения субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). В определенных вариантах реализации расстройство внимания представляет собой ADHD.

[0168] Воспаление центральной нервной системы (ЦНС) (нейровоспаление) признано признаком всех неврологических расстройств. Основные воспалительные неврологические расстройства включают рассеянный склероз (характеризующийся иммуноопосредованным ответом на белки миелина) и менингоэнцефалит (когда инфекционные агенты вызывают воспалительную реакцию). Дополнительные научные данные свидетельствуют о потенциальной роли воспалительных механизмов в других неврологических состояниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, инсульт и черепно-мозговые травмы. В одном варианте осуществления кристаллическая форма (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) полезна при лечении нейровоспаления. В другом варианте осуществления кристаллические формы по настоящему изобретению применимы для лечения воспаления при неврологических состояниях, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, инсульт и черепно-мозговые травмы.

[0169] В определенных вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят субъекту хронически. В определенных вариантах реализации соединение вводят субъекту перорально, подкожно, внутримышечно или внутривенно.

#### [0170] 1. Нейроэндокринные расстройства и дисфункции

[0171] В данном документе предложены способы, которые можно применять для лечения нейроэндокринных нарушений и дисфункций. В контексте данного документа термины «нейроэндокринное расстройство» или «нейроэндокринная дисфункция» относятся к множеству состояний, вызванных дисбалансом выработки гормонов в организме, непосредственно связанных с мозгом. Нейроэндокринные расстройства связаны с взаимодействием нервной и эндокринной систем. Поскольку гипоталамус и гипофиз представляют собой две области мозга, которые регулируют выработку гормонов, повреждение гипоталамуса или гипофиза, например, в результате черепно-мозговой травмы, может повлиять на выработку гормонов и другие нейроэндокринные функции мозга. В некоторых вариантах реализации нейроэндокринное расстройство или дисфункция связано с расстройством или патологическим состоянием здоровья женщины (например, расстройством или патологическим состоянием здоровья женщины, описанным в данном документе). В некоторых вариантах реализации нейроэндокринное расстройство или дисфункция связаны с расстройством здоровья женщины или патологическое состояние представляет собой синдром поликистозных яичников.

[0172] Симптомы нейроэндокринного расстройства включают, но не ограничиваются ими, поведенческие, эмоциональные симптомы и симптомы, связанные со сном, симптомы, связанные с репродуктивной функцией, и соматические симптомы; включая, но не ограничиваясь ими, усталость, плохую память, беспокойство, депрессию, увеличение или уменьшение веса, эмоциональную лабильность, недостаток концентрации, проблемы с вниманием, потерю либидо, бесплодие, аменорею, потерю

мышечной массы, увеличение жира на животе, низкое кровяное давление, снижение частоты сердечных сокращений, выпадение волос, анемию, запор, непереносимость холода и сухой кожи.

[0173] 2. Нейродегенеративные заболевания и расстройства

[0174] Описанные в данном документе способы можно применять для лечения нейродегенеративных заболеваний и расстройств. Термин «нейродегенеративное заболевание» включает заболевания и расстройства, которые связаны с прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов или гибелью нейронов. Нейродегенеративные заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (включая сопутствующие симптомы легкого, умеренного или тяжелого когнитивного нарушения); боковой амиотрофический склероз (ALS); аноксические и ишемические травмы; атаксию и судороги (в том числе для лечения, профилактики и предотвращения припадков, вызванных шизоаффективным расстройством или лекарствами, используемыми для лечения шизофрении); доброкачественную забывчивость; отек мозга; мозжечковую атаксию, включая синдром нейроакантоцитоза МакЛеода (MLS); закрытую травму головы; кому; ушибы (например, травму спинного мозга и черепно-мозговая травма); деменции, включая мультиинфарктную деменцию и старческое слабоумие; нарушения сознания; синдром Дауна; паркинсонизм, вызванный лекарствами или лекарствами (например, острую акатизию, вызванную нейролептиками, острую дистонию, паркинсонизм или позднюю дискинезию, злокачественный нейролептический синдром или постуральный тремор, вызванный лекарствами); эпилепсию; синдром ломкой X-хромосомы; синдром Жилия де ла Туретта; травму головы; нарушение и потеря слуха; болезнь Хантингтона; синдром Леннокса; дискинезию, вызванную леводопой; умственную отсталость; двигательные расстройства, включая акинезию и акинетические (ригидные) синдромы (включая кальцификацию базальных ганглиев, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, комплекс паркинсонизм-ALS, деменцию, болезнь Паркинсона, постэнцефалитный паркинсонизм и прогрессирующий надъядерный паралич); мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая хорею (например, доброкачественную наследственную хорею, лекарственную хорею, гемибаллизм, болезнь Хантингтона, нейроакантоцитоз, хорею Сиденхама и симптоматическую хорею), дискинезию (включая тики, такие как сложные тики, простые тики и симптоматические тики), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и очаговый циклоклонус), тремор (например, тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор) и дистонию (включая аксиальную дистонию, дистонический писательский спазм, гемиплегическую дистонию, пароксизмальную дистонию и очаговую дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярную дистонию и спазмодиколлисфонию); повреждение нейронов, включая повреждение глаза, ретинопатию или дегенерацию желтого пятна глаза; нейротоксическое повреждение, которое следует за церебральным инсультом, тромбоэмболическим инсультом, геморрагическим инсультом, церебральной ишемией, церебральным



вазоспазмом, гипогликемией, амнезией, гипоксией, аноксией, перинатальной асфиксией и остановкой сердца; болезнь Паркинсона; захват; эпилептический статус; инсульт; шум в ушах; тубулярный склероз и нейродегенерацию, вызванную вирусной инфекцией (например, вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и энцефалопатиями). Нейродегенеративные заболевания также включают, но не ограничиваются этим, нейротоксическое повреждение, которое следует за церебральным инсультом, тромбоэмболическим инсультом, геморрагическим инсультом, церебральной ишемией, церебральным вазоспазмом, гипогликемией, амнезией, гипоксией, аноксией, перинатальной асфиксией и остановкой сердца. Способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания также включают лечение или предотвращение потери нейрональной функции, характерной для нейродегенеративного расстройства.

[0175] 3. Расстройства настроения

[0176] В настоящем документе также предложены способы лечения расстройства настроения, например клинической депрессии, послеродовой депрессии или послеродовой депрессии, перинатальной депрессии, атипичной депрессии, меланхолической депрессии, большой психотической депрессии, кататонической депрессии, сезонного аффективного расстройства, дистимии, двойной депрессии, депрессивного расстройства личности, повторяющейся кратковременной депрессии, малого депрессивного расстройства, биполярного расстройства или маниакально-депрессивного расстройства, депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, резистентной к лечению депрессии, рефрактерной депрессии, суицидальности, суицидальных мыслей или суицидального поведения. В некоторых вариантах реализации описанный в данном документе способ обеспечивает терапевтический эффект для субъекта, страдающего депрессией (например, умеренной или тяжелой депрессией). В некоторых вариантах реализации расстройство настроения связано с заболеванием или расстройством, описанным в данном документе (например, нейроэндокринными заболеваниями и расстройствами, нейродегенеративными заболеваниями и расстройствами (например, эпилепсией), двигательными расстройствами, тремором (например, болезнью Паркинсона), расстройствами или состояниями здоровья женщин).

[0177] Клиническая депрессия также известна как большая депрессия, большое депрессивное расстройство (MDD), тяжелая депрессия, униполярная депрессия, униполярное расстройство и рекуррентная депрессия и относится к психическому расстройству, характеризующемуся повсеместным и стойким плохим настроением, которое сопровождается низкой самооценкой и потерей интереса или удовольствия от обычно приятных занятий. У некоторых людей с клинической депрессией возникают проблемы со сном, они теряют вес и в целом чувствуют возбуждение и раздражительность. Клиническая депрессия влияет на то, как человек чувствует, думает и ведет себя, и может привести к различным эмоциональным и физическим проблемам. У людей с клинической депрессией могут быть проблемы с повседневными делами, и у них может возникнуть чувство, будто жизнь не стоит того, чтобы жить.

[0178] Послеродовая депрессия относится к депрессии во время беременности. Симптомы включают раздражительность, плач, чувство беспокойства, проблемы со сном, крайнее истощение (эмоциональное и/или физическое), изменения аппетита, трудности с концентрацией внимания, повышенное беспокойство и/или беспокойство, чувство оторванности от ребенка и/или плода и потерю интереса к ранее существовавшим приятным занятиям.

[0179] Послеродовая депрессия (PND) также называется послеродовой депрессией (PPD), и относится к типу клинической депрессии, которая поражает женщин после родов. Симптомы могут включать печаль, усталость, изменения в привычках сна и питания, снижение полового влечения, приступы плача, беспокойство и раздражительность. В некоторых вариантах реализации PND представляет собой устойчивую к лечению депрессию (например, устойчивую к лечению депрессию, как описано в данном документе). В некоторых вариантах реализации PND представляет собой рефрактерную депрессию (например, рефрактерную депрессию, как описано в данном документе).

[0180] В некоторых вариантах реализации субъект, страдающий PND, также испытал депрессию или симптом депрессии во время беременности. Эта депрессия называется в данном документе перинатальной депрессией. В одном из вариантов реализации субъект, страдающий перинатальной депрессией, имеет повышенный риск развития PND.

[0181] Атипичная депрессия (AD) характеризуется реактивностью настроения (например, парадоксальной ангедонией) и позитивностью, значительным увеличением веса или повышенным аппетитом. Пациенты, страдающие AD, также могут иметь чрезмерный сон или сонливость (гиперсомнию), ощущение тяжести в конечностях и значительные социальные нарушения как следствие гиперчувствительности к предполагаемому межличностному отторжению.

[0182] Меланхолическая депрессия характеризуется потерей удовольствия (ангедония) от большинства или всех видов деятельности, неспособностью реагировать на приятные стимулы, более выраженным депрессивным настроением, чем горе или потеря, чрезмерной потерей веса или чрезмерным чувством вины.

[0183] Большая психотическая депрессия (PMD) или психотическая депрессия относится к серьезному депрессивному эпизоду, в частности меланхолической природы, когда человек испытывает психотические симптомы, такие как бред и галлюцинации.

[0184] Кататоническая депрессия относится к большой депрессии, включающей нарушения двигательного поведения и другие симптомы. Человек может неметь и впадать в ступор; он либо неподвижен, либо демонстрирует бесцельные или причудливые движения.

[0185] Сезонное аффективное расстройство (SAD) относится к типу сезонной депрессии, при которой у человека есть сезонные модели депрессивных эпизодов, наступающих осенью или зимой.

[0186] Дистимия относится к состоянию, связанному с униполярной депрессией,

при котором очевидны те же физические и когнитивные проблемы. Они не такие серьезные и, как правило, служат дольше (например, по меньшей мере 2 года).

[0187] Двойная депрессия относится к довольно подавленному настроению (дистимия), которое длится менее 2 лет и перемежается периодами глубокой депрессии.

[0188] Депрессивное расстройство личности (DPD) относится к расстройству личности с депрессивными особенностями.

[0189] Рецидивирующая краткая депрессия (RBD) относится к состоянию, при котором у людей случаются приступы депрессии около одного раз в месяц, каждый эпизод длится 2 недели или меньше и обычно менее 2-3 дней.

[0190] Незначительное депрессивное расстройство или незначительная депрессия относится к депрессии, при которой по меньшей мере 2 симптома присутствуют в течение 2 недель.

[0191] Биполярное расстройство или маниакально-депрессивное расстройство вызывает резкие перепады настроения, которые включают эмоциональные подъемы (мания или гипомания) и спады (депрессия). В периоды мании человек может чувствовать себя или вести себя ненормально счастливым, энергичным или раздражительным. Они часто принимают плохо продуманные решения, не обращая внимания на последствия. Потребность во сне обычно снижается. В периоды депрессии может наблюдаться плач, плохой зрительный контакт с окружающими и негативное отношение к жизни. Риск самоубийства среди людей с этим расстройством высок и превышает 6% в течение 20 лет, в то время как членовредительство происходит в 30-40%. Другие проблемы психического здоровья, такие как тревожное расстройство и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, обычно связаны с биполярным расстройством.

[0192] Депрессия, вызванная хроническими заболеваниями, относится к депрессии, вызванной хроническими заболеваниями, такими как рак или хроническая боль, химиотерапия, хронический стресс.

[0193] Устойчивая к лечению депрессия относится к состоянию, при котором люди лечились от депрессии, но симптомы не улучшаются. Например, антидепрессанты или психологическое консультирование (психотерапия) не облегчают симптомы депрессии у людей с устойчивой к лечению депрессией. В некоторых случаях у людей с устойчивой к лечению депрессией симптомы улучшаются, но они возвращаются. Рефрактерная депрессия встречается у пациентов, страдающих депрессией, которые устойчивы к стандартным фармакологическим способам лечения, включая трициклические антидепрессанты, ИМАО, СИОЗС, ингибиторы двойного и тройного захвата и/или анксиолитические препараты, а также к немедикаментозным способам лечения (например, психотерапии, электросудорожной терапии, блуждающему нерву, нервной стимуляции и/или транскраниальной магнитной стимуляции).

[0194] Послеоперационная депрессия относится к чувству депрессии, которое возникает после хирургической процедуры (например, в результате необходимости противостоять своей смертности). Например, люди могут постоянно чувствовать грусть

или пустое настроение, потерю удовольствия или интереса к хобби и занятиям, которыми обычно занимаются, или постоянное чувство никчемности или безнадежности.

[0195] Расстройство настроения, связанное с состояниями или расстройствами здоровья женщины, относится к расстройствам настроения (например, депрессия), связанным (например, в результате) с состоянием или расстройством здоровья женщины (например, как описано в настоящем документе).

[0196] Суицидальность, суицидальные мысли, суицидальное поведение относятся к склонности человека к самоубийству. Суицидальные мысли связаны с мыслями о самоубийстве или необычной озабоченностью им. Диапазон суицидальных мыслей сильно варьируется, от, например, мимолетных мыслей до обширных мыслей, подробного планирования, ролевой игры, неполных попыток. Симптомы включают разговоры о самоубийстве, поиск средств для совершения самоубийства, отказ от социальных контактов, озабоченность смертью, ощущение ловушки или безнадежности в отношении ситуации, увеличение употребления алкоголя или наркотиков, выполнение рискованных или саморазрушающих действий, прощание с людьми как будто их больше не увидят.

[0197] Симптомы депрессии включают стойкие тревожные или грустные чувства, чувство беспомощности, безнадежности, пессимизма, никчемности, низкой энергии, беспокойства, проблем со сном, бессонницу, раздражительность, утомляемость, двигательные проблемы, потерю интереса к приятным занятиям или хобби, потерю концентрации, потерю энергии, низкую самооценку, отсутствие позитивных мыслей или планов, чрезмерный сон, переедание, потерю аппетита, бессонницу, членовредительство, мысли о самоубийстве и попытки самоубийства. Наличие, тяжесть, частота и продолжительность симптомов могут варьироваться от случая к случаю. Симптомы депрессии и их облегчение могут быть установлены врачом или психологом (например, путем обследования психического состояния).

[0198] В некоторых вариантах осуществления способ включает наблюдение за субъектом с помощью известной шкалы для оценки депрессии, например шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D), шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI) и шкалы для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект может быть определен по снижению общего балла депрессии Гамильтона (HAM-D), выставленного субъектом. Снижение общего балла HAM-D может произойти в течение 4, 3, 2 или 1 дня; или 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. Терапевтический эффект можно оценить в течение определенного периода лечения. Например, терапевтический эффект можно определить по снижению общего балла HAM-D по сравнению с исходным уровнем после введения кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) (например, через 12, 24 или 48 часов после введения; или через 24, 48, 72 или 96 часов или более; или через 1 день, 2 дня, 14 дней, 21 день или 28 дней; или через 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели; или через 1 месяц, 2 месяца, 6 месяцев или 10 месяцев; или через 1 год, 2 года или пожизненно).

[0199] В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется легкое депрессивное расстройство, например, большое депрессивное расстройство легкой степени. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется умеренное депрессивное расстройство, например, умеренное большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется тяжелое депрессивное расстройство, например, тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется очень тяжелое депрессивное расстройство, например, очень тяжелое большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления базовый общий балл HAM-D субъекта (т. е. до лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1)) составляет по меньшей мере 24. В некоторых вариантах реализации базовый общий балл субъекта по шкале HAM-D составляет по меньшей мере 18. В некоторых вариантах реализации базовый общий балл HAM-D субъекта составляет от 14 до 18 включительно. В некоторых вариантах реализации базовый общий балл HAM-D субъекта составляет от 19 до 22 включительно. В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D субъекта до лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) превышает или равен 23. В некоторых вариантах реализации исходный балл составляет по меньшей мере 10, 15 или 20. В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D субъекта после лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет от около 0 до 10 (например, менее 10; от 0 до 10, от 0 до 6, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или 1,8). В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D после обработки кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет менее 10, 7, 5 или 3. В некоторых вариантах осуществления, снижение общего балла HAM-D составляет от базового балла от около 20 до 30 (например, от 22 до 28, от 23 до 27, от 24 до 27, от 25 до 27, от 26 до 27) до общего балла HAM-D от около 0 до 10 (например, менее 10; от 0 до 10, от 0 до 6, от 0 до 4, от 0 до 3, от 0 до 2 или 1,8) после обработки кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления снижение базового общего балла HAM-D до общего балла HAM-D после лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50 или 100 раз. В некоторых вариантах осуществления процентное снижение базового общего балла HAM-D до общего балла HAM-D после лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет по меньшей мере 50% (например, 60%, 70%, 80% или 90%). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект измеряют как уменьшение общего балла HAM-D после лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) по сравнению с базовым общим баллом HAM-D (например, через 12, 24, 48 часов после введения; или через 24, 48, 72, 96 часов или более; или через 1

день, 2 дня, 14 дней или более) по меньшей мере на 10, 15 или 20 баллов.

[0200] В некоторых вариантах реализации способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый по снижению балла депрессии Гамильтона (НАМ-D)) в течение 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дня, или 24, 20, 16, 12, 10 или 8 часов или меньше. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, определяемый статистически значимым снижением общего балла НАМ-D) в течение первого или второго дня лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например, большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, определяемый статистически значимым снижением общего балла НАМ-D) в течение менее или равного 14 дням с момента начала. лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например, большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, определяемый статистически значимым снижением общего балла НАМ-D) в течение менее или равного 21 дню с момента начала. лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например, большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект (например, определяемый статистически значимым снижением общего балла НАМ-D) в течение менее или равного 28 дням с момента начала. лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект представляет собой снижение общего балла НАМ-D по сравнению с базовым общим баллом после лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) один раз в день в течение 14 дней. В некоторых вариантах осуществления общий балл НАМ-D субъекта до лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет по меньшей мере 24. В некоторых вариантах осуществления общий балл НАМ-D субъекта до лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) составляет по меньшей мере 18. В некоторых вариантах осуществления общий балл НАМ-D субъекта до лечения кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) находится между 14 и 18, включительно. В некоторых вариантах осуществления снижение общего балла НАМ-D после лечения субъекта кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) по сравнению с базовым общим баллом НАМ-D составляет по меньшей мере 10. В некоторых вариантах осуществления снижение общего

балла HAM-D после лечения субъекта кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1) по сравнению с базовым общим баллом HAM-D составляет по меньшей мере 15 (например, по меньшей мере 17). В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D, связанный с лечением субъекта кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1), составляет не более числа, находящегося в диапазоне от 6 до 8. В некоторых вариантах осуществления общий балл HAM-D, связанный с лечением субъекта кристаллической формой (например, формой S1, формой S4 или любой их комбинацией) соединения (1), составляет не более 7.

[0201] В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением по шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI)) в течение 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дня, или 24, 20, 16, 12, 10 или 8 часов или менее. В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС представляет собой депрессивное расстройство, например, большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например, большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект в течение второго дня периода лечения. В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект представляет собой снижение по сравнению с исходным уровнем показателя CGI в конце периода лечения (например, через 14 дней после введения).

[0202] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый снижением баллов по шкале Монтгомери - Асберга для оценки депрессии (MADRS)) в течение 14, 10, 4, 3, 2 или 1 дня или 24, 20, 16, 12, 10 или 8 часов или менее. В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС представляет собой депрессивное расстройство, например, большое депрессивное расстройство. В некоторых вариантах осуществления способ лечения депрессивного расстройства, например, большого депрессивного расстройства, обеспечивает терапевтический эффект в течение второго дня периода лечения. В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект представляет собой снижение по сравнению с исходным уровнем показателя MADRS в конце периода лечения (например, через 14 дней после введения).

[0203] Терапевтический эффект при большом депрессивном расстройстве можно определить по уменьшению баллов по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), проявляемому субъектом. Например, балл MADRS может быть снижен в течение 4, 3, 2 или 1 дня; или 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. Шкала для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) представляет собой диагностический опросник из десяти пунктов (в отношении явной печали, грусти, о которой сообщается, внутреннего напряжения, недостаточного сна, снижения аппетита, проблем с концентрацией внимания, утомления, неспособности чувствовать, пессимистических мыслей и суицидальных мыслей), которые психиатры используют для измерения тяжести депрессивных эпизодов у пациентов с расстройствами настроения.

[0204] В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый по снижению Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии (EPDS)) в течение 4, 3, 2, 1 дня; 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше. В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект представляет собой улучшение, измеренное EPDS.

[0205] В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает терапевтический эффект (например, измеряемый по уменьшению 7-позиционной шкалы генерализованного тревожного расстройства (GAD-7)) в течение 4, 3, 2, 1 дня; 24, 20, 16, 12, 10, 8 часов или меньше.

[0206] 4. Тревожное расстройство

[0207] В настоящем документе предложены способы лечения тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, фобии, посттравматического стрессового расстройства). Тревожное расстройство представляет собой общий термин, охватывающий несколько различных форм ненормального и патологического страха и беспокойства. Современные психиатрические диагностические критерии распознают широкий спектр тревожных расстройств.

[0208] Генерализованное тревожное расстройство представляет собой распространенное хроническое расстройство, характеризующееся длительным беспокойством, которое не сосредоточено на каком-либо одном объекте или ситуации. Люди, страдающие генерализованной тревогой, испытывают неспецифический стойкий страх и беспокойство и чрезмерно озабочены повседневными делами. Генерализованное тревожное расстройство представляет собой наиболее распространенное тревожное расстройство, которым подвержены пожилые люди.

[0209] При паническом расстройстве человек страдает кратковременными приступами сильного ужаса и опасения, часто сопровождающимися дрожью, тряской, замешательством, головокружением, тошнотой, затрудненным дыханием. Эти панические атаки, определяемые АРА как страх или дискомфорт, которые внезапно возникают и достигают пика менее чем через десять минут, могут длиться несколько часов и могут быть вызваны стрессом, страхом или даже физическими упражнениями; хотя конкретная причина не всегда очевидна. Помимо повторяющихся неожиданных панических атак, для диагностики панического расстройства также необходимо, чтобы указанные атаки имели хронические последствия: либо беспокойство о возможных последствиях атак, либо постоянный страх перед атаками в будущем, либо значительные изменения в поведении, связанные с атаками. Соответственно, люди, страдающие паническим расстройством, испытывают симптомы даже за пределами конкретных панических эпизодов. Часто люди, страдающие паникой, замечают нормальные изменения сердцебиения, что заставляет их думать, что с их сердцем что-то не так, или что у них вот-вот начнется паническая атака. В некоторых случаях повышенная осведомленность (гипербдительность) о функционировании организма возникает во время панических атак, когда любое



воспринимаемое физиологическое изменение интерпретируется как возможное опасное для жизни заболевание (например, крайняя ипохондрия).

[0210] Обсессивно-компульсивное расстройство представляет собой тип тревожного расстройства, в первую очередь характеризующийся повторяющимися навязчивыми идеями (тревожные, постоянные и навязчивые мысли или образы) и компульсиями (побуждениями к выполнению определенных действий или ритуалов). Образ мыслей OCD можно сравнить с суевериями, поскольку он включает в себя веру в причинную связь, в которой на самом деле человека не существует. Часто процесс совершенно нелогичен; например, принуждение к ходьбе по определенному образцу может быть использовано для облегчения навязчивой идеи нависшего вреда. И во многих случаях принуждение совершенно необъяснимо, это просто побуждение завершить ритуал, вызванный нервозностью. В меньшинстве случаев люди, страдающие OCD, могут испытывать только навязчивые идеи, без явных побуждений; гораздо меньшее количество пациентов испытывают только компульсии.

[0211] Самая большая категория тревожных расстройств представляет собой фобию, которая включает все случаи, когда страх и тревога вызываются конкретным стимулом или ситуацией. Больные обычно ожидают ужасных последствий от встречи с объектом своего страха, которым может быть что угодно, от животного до места или биологической жидкости.

[0212] Посттравматическое стрессовое расстройство или PTSD тревожное расстройство, возникшее в результате травмирующего опыта. Посттравматический стресс может возникнуть в результате чрезвычайной ситуации, такой как драка, изнасилование, взятие в заложники или даже серьезная авария. Это также может быть результатом длительного (хронического) воздействия серьезного стрессора, например, у солдат, которые выдерживают отдельные сражения, но не могут справиться с непрерывным боем. Общие симптомы включают вспышки воспоминаний, избегающее поведение и депрессию.

#### [0213] 5. Расстройства здоровья у женщин

[0214] В настоящем документе предложены способы лечения патологических состояний или расстройств, связанных со здоровьем у женщин. Состояния или расстройства, связанные со здоровьем женщин, включают, но не ограничиваются ими, гинекологическое здоровье и расстройства (например, предменструальный синдром (PMS), предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD)), проблемы с беременностью (например, выкидыш, аборт), бесплодие и связанные с ним расстройства (например, синдром поликистозных яичников (PCOS)), другие расстройства и состояния и проблемы, связанные с общим состоянием здоровья и самочувствием женщин (например, менопауза).

[0215] Гинекологическое здоровье и расстройства, затрагивающие женщин, включают менструальный цикл и нарушения менструального цикла; здоровье мочевыводящих путей, включая недержание мочи и заболевания тазового дна; и такие

заболевания, как бактериальный вагиноз, вагинит, фибромиома матки и вульводиния.

[0216] Предменструальный синдром (PMS) относится к физическим и эмоциональным симптомам, которые возникают за одну-две недели до начала менструации. Симптомы различаются, но могут включать кровотечение, перепады настроения, болезненность груди, тягу к еде, усталость, раздражительность, угри и депрессию.

[0217] Предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD) представляет собой тяжелую форму PMS. Симптомы PMDD похожи на PMS, но более серьезны и могут мешать работе, социальной активности и отношениям. Симптомы PMDD включают перепады настроения, подавленное настроение или чувство безнадежности, выраженный гнев, усиление межличностных конфликтов, напряжение и беспокойство, раздражительность, снижение интереса к обычным занятиям, трудности с концентрацией внимания, утомляемость, изменение аппетита, чувство неконтролируемости или подавленности, проблемы со сном, физические проблемы (например, вздутие живота, болезненность груди, отек, головные боли, боль в суставах или мышцах).

[0218] Проблемы, связанные с беременностью, включают наблюдение перед зачатием и дородовое наблюдение, потерю беременности (выкидыш и мертворождение), преждевременные роды и преждевременные роды, синдром внезапной детской смерти (СВДС), грудное вскармливание и врожденные дефекты.

[0219] Выкидыш представляет собой беременность, которая заканчивается сама по себе в течение первых 20 недель беременности.

[0220] Аборт относится к преднамеренному прерыванию беременности, которое может быть выполнено в течение первых 28 недель беременности.

[0221] Бесплодие и связанные с ним расстройства включают фибромиому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз и первичную недостаточность яичников.

[0222] Синдром поликистозных яичников (PCOS) относится к расстройству эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста. PCOS представляет собой набор симптомов, вызванных повышенным уровнем мужского гормона у женщин. У большинства женщин с PCOS на яичниках вырастает множество маленьких кист. Симптомы PCOS включают нерегулярные менструации или их отсутствие, обильные менструации, избыток волос на теле и лице, прыщи, боль в области таза, трудности с беременностью и участки толстой, темной, бархатистой кожи. PCOS может быть связано с такими состояниями, как диабет 2 типа, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, болезни сердца, расстройства настроения и рак эндометрия.

[0223] Другие расстройства и состояния, которые поражают только женщин, включают синдром Тернера, синдром Ретта, а также рак яичников и шейки матки.

[0224] Проблемы, связанные с общим здоровьем и самочувствием женщин, включают насилие в отношении женщин, женщин с ограниченными возможностями и их уникальные проблемы, остеопороз и здоровье костей, а также менопаузу.

[0225] Менопауза относится к 12 месяцам после последней менструации женщины

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

[0226] 6. Эпилепсия

[0227] Кристаллические формы (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) или его фармацевтически приемлемая композиция могут быть использованы в способе, описанном в данном документе, например, при лечении расстройства, описанного в данном документе, такого как эпилепсия, эпилептический статус или судороги.

[0228] Эпилепсия представляет собой заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися приступами с течением времени. Типы эпилепсии могут включать, но не ограничиваться этим, генерализованную эпилепсию, например, детскую абсансную эпилепсию, ювенильную миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, частичную эпилепсию, например, эпилепсию височной доли, эпилепсию лобной доли, доброкачественную фокальную эпилепсию детского возраста.

[0229] 7. Эпилептогенез

[0230] Кристаллические формы (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) и способы, описанные в данном документе, можно использовать для лечения или профилактики эпилептогенеза. Эпилептогенез представляет собой постепенный процесс, при котором в нормальном мозге развивается эпилепсия (хроническое состояние, при котором возникают судороги). Эпилептогенез возникает в результате повреждения нейронов, вызванного первоначальным поражением (например, эпилептический статус).

[0231] 8. Эпилептический статус (SE)

[0232] Эпилептический статус (SE) может включать, например, судорожный эпилептический статус, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, сверхрефрактерный эпилептический статус; бессудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный частичный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные разряды. Судорожный эпилептический статус характеризуется наличием судорожных эпилептических припадков и может включать ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, сверхрефрактерный эпилептический статус. Ранний

эпилептический статус обрабатывали терапией первой линии. Установленный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение с использованием терапии первой линии и терапии второй линии. Рефрактерный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение первой и второй линий, и обычно назначается общий анестетик. Суперрефрактерный эпилептический статус характеризуется статусными эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение терапией первой линии, терапией второй линии и общим наркозом в течение 24 часов или более.

[0233] Неконвульсивный эпилептический статус может включать, например, очаговый неконвульсивный эпилептический статус, например, сложный частичный неконвульсивный эпилептический статус, простой частичный неконвульсивный эпилептический статус, тонкий неконвульсивный эпилептический статус; генерализованный неконвульсивный эпилептический статус, например, неконвульсивный статус с поздним началом, атипичный неконвульсивный эпилептический статус или типичный неконвульсивный эпилептический статус.

[0234] Кристаллические формы (например, форма S1, форма S4 или любая их комбинация) соединения (1) или его фармацевтически приемлемую композицию также можно вводить в качестве профилактического средства субъекту, имеющему расстройство ЦНС, например, черепно-мозговую травму, эпилептический статус, например, судорожный эпилептический статус, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, суперрефрактерный эпилептический статус; бессудорожный эпилептический статус, например, генерализованный эпилептический статус, сложный парциальный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные разряды; до начала припадка.

#### [0235] 9. Припадки

[0236] Припадок представляет собой физические признаки или изменения в поведении, которые происходят после эпизода аномальной электрической активности в головном мозге. Термин «припадок» часто используется как взаимозаменяемый с термином «судороги». Судороги - это когда тело человека быстро и неконтролируемо трясется. Во время судорог мышцы человека многократно сокращаются и расслабляются.

[0237] В зависимости от типа поведения и активности мозга судороги делятся на две широкие категории: генерализованные и частичные (также называемые местными или очаговыми). Классификация типа припадков помогает врачам диагностировать, есть ли у пациента эпилепсия.

[0238] Генерализованные припадки вызываются электрическими импульсами, протекающими по всему мозгу, тогда как частичные припадки вызываются (в меньшей степени вначале) электрическими импульсами в относительно небольшой части мозга. Часть мозга, вызывающую припадки, иногда называют фокусом.

[0239] Есть шесть типов генерализованных припадков. Наиболее частым и драматичным, а потому и наиболее известным, является генерализованная судорога, также называемая «grand-mal» эпилепсия. При этом типе припадка пациент теряет сознание и обычно теряет сознание. Потеря сознания сопровождается генерализованным окоченением тела (так называемая «тоническая» фаза припадка) на 30-60 секунд, затем резкими рывками («клоническая» фаза) в течение 30-60 секунд, после чего пациент переходит в глубокий сон («постиктальная» или послеродовая фаза). Во время судорожных припадков могут возникнуть травмы и несчастные случаи, например, прикусывание языка и недержание мочи.

[0240] Припадки абсанса вызывают кратковременную потерю сознания (всего несколько секунд) с небольшими симптомами или без них. Пациент, чаще всего ребенок, обычно прерывает занятие и тупо смотрит. Эти припадки начинаются и заканчиваются внезапно и могут происходить несколько раз в день. Пациенты обычно не осознают, что у них приступ, за исключением того, что они могут осознавать «потерю времени».

[0241] Миоклонические приступы состоят из спорадических толчков, обычно с обеих сторон тела. Иногда пациенты описывают судороги как кратковременное поражение электрическим током. При сильном приступе эти припадки могут привести к падению или произвольному бросанию предметов.

[0242] Клонические припадки представляют собой повторяющиеся ритмичные толчки, которые затрагивают обе стороны тела одновременно.

[0243] Тонические приступы характеризуются ригидностью мышц.

[0244] Атонические припадки представляют собой внезапную общую потерю мышечного тонуса, особенно в руках и ногах, что часто приводит к падению.

[0245] Описанные в данном документе припадки могут включать эпилептические припадки; острые повторяющиеся припадки; кластерные припадки; непрерывные припадки; непрекращающиеся судороги; длительные судороги; рецидивирующие припадки; припадки эпилептического статуса, например рефрактерный конвульсивный эпилептический статус, припадки неконвульсивного эпилептического статуса; рефрактерные судороги; миоклонические припадки; тонические припадки; тонико-клонические припадки; простые парциальные припадки; сложные парциальные припадки; вторично генерализованные судороги; атипичные абсансы; абсансы; атонические припадки; доброкачественные роландические припадки; фебрильные судороги; эмоциональные припадки; фокальные припадки; геластические приступы; приступы с генерализованным началом; детские спазмы; джексоновские припадки; массивные двусторонние миоклонические приступы; мультифокальные припадки; неонатальные приступы; ночные припадки; судороги затылочной доли; посттравматические припадки; тонкие припадки; сильвановские припадки; зрительно-рефлекторные припадки; или припадки отмены. В некоторых вариантах реализации припадок является генерализованным припадком, связанным с синдромом Драве, синдромом Леннокса-Гасто, комплексом tuberозного склероза, синдромом Ретта или женской детской

эпилепсией PCDH19.

[0246] 10. Двигательные расстройства

[0247] В данном документе также описаны способы лечения двигательного расстройства. В контексте данного документа «двигательные расстройства» относятся к множеству заболеваний и расстройств, которые связаны с гиперкинетическими двигательными расстройствами и связанными с ними нарушениями мышечного контроля. Примеры двигательных нарушений включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона и паркинсонизм (определяемый, в частности, брадикинезией), дистонию, хорею и болезнь Хантингтона, атаксию, тремор (например, эссенциальный тремор), миоклонус и испуг, тики и синдром Туретта, синдром беспокойных ног, синдром скованности и нарушения походки.

[0248] Описанные в данном документе способы можно использовать для лечения тремора, например, кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) можно использовать для лечения мозжечкового тремора или интенционного тремора, дистонического тремора, эссенциального тремора, ортостатического тремора, паркинсонического тремора, физиологического тремора, психогенного тремора или рубрального тремора. Тремор включает наследственные, дегенеративные и идиопатические расстройства, такие как болезнь Вильсона, болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор соответственно; метаболические заболевания (например, парацитарная железа, заболевания печени и гипогликемия); периферические невропатии (связанные с Шарко-Мари-Туттом, Русси-Леви, сахарным диабетом, комплексным региональным болевым синдромом); токсины (никотин, ртуть, свинец, СО, марганец, мышьяк, толуол); лекарственные (нарколептики, трициклики, литий, кокаин, алкоголь, адреналин, бронходилататоры, теофиллин, кофеин, стероиды, вальпроат, амиодарон, гормоны щитовидной железы, винкристин); и психогенные расстройства. Клинический тремор можно разделить на физиологический тремор, усиленный физиологический тремор, синдромы эссенциального тремора (включая классический эссенциальный тремор, первичный ортостатический тремор и тремор, зависящий от задачи и положения), дистонический тремор, паркинсонический тремор, тремор мозжечка, тремор Холмса (т. е., рубральный тремор), небный тремор, невропатический тремор, токсический или лекарственно-индуцированный тремор и психогенный тремор.

[0249] Тремор представляет собой непроизвольное, иногда ритмичное сокращение и расслабление мышц, которое может включать колебания или подергивание одной или более частей тела (например, кистей, рук, глаз, лица, головы, голосовых связок, туловища, ног).

[0250] Мозжечковый тремор или намеренный тремор представляет собой медленный широкий тремор конечностей, возникающий после целенаправленного движения. Тремор мозжечка вызывается поражением или повреждением мозжечка в результате, например, опухоли, инсульта, или заболевания (например, рассеянного

склероза, наследственного дегенеративного заболевания).

[0251] Дистонический тремор возникает у людей, страдающих дистонией, двигательным расстройством, при котором устойчивые непроизвольные сокращения мышц вызывают скручивание и повторяющиеся движения и/или болезненные и ненормальные позы или положения. Дистонический тремор может затронуть любую мышцу тела. Дистонический тремор возникает нерегулярно и часто может купироваться полным отдыхом.

[0252] Эссенциальный тремор или доброкачественный эссенциальный тремор представляет собой наиболее распространенный тип тремора. Эссенциальный тремор может быть легким и непрогрессирующим у некоторых, и может быть медленно прогрессирующим, начиная с одной стороны тела, но затрагивая обе стороны в течение 3 лет. Чаще всего поражаются кисти, но также могут поражаться голова, голос, язык, ноги и туловище. Частота тремора может уменьшаться с возрастом, но его тяжесть может увеличиваться. Повышенные эмоции, стресс, лихорадка, физическое истощение или низкий уровень сахара в крови могут вызвать тремор и/или усилить его силу. Симптомы обычно развиваются со временем и могут быть как видимыми, так и стойкими после появления.

[0253] Ортостатический тремор характеризуется быстрыми (например, более 12 Гц) ритмическими сокращениями мышц, которые возникают в ногах и туловище сразу после вставания. Ощущаются судороги в бедрах и ногах, и пациент может бесконтрольно трястись, когда его просят встать на одно место. Ортостатический тремор может возникать у пациентов с эссенциальным тремором.

[0254] Паркинсонический тремор вызывается повреждением структур головного мозга, контролирующих движения. Паркинсонический тремор часто является предвестником болезни Паркинсона и обычно рассматривается как «перекачивание пилуль» руками, которое также может влиять на подбородок, губы, ноги и туловище. Паркинсонический тремор обычно начинается после 60 лет. Движение начинается в одной конечности или на одной стороне тела и может прогрессировать, включая другую сторону.

[0255] Физиологический тремор может возникать у здоровых людей и не имеет клинического значения. Это можно увидеть во всех произвольных группах мышц. Физиологический тремор может быть вызван некоторыми лекарствами, алкогольной абстиненцией или заболеваниями, включая гиперактивность щитовидной железы и гипогликемию. Обычно тремор имеет частоту около 10 Гц.

[0256] Психогенный тремор или истерический тремор могут возникать в покое, во время постуральных или кинетических движений. Пациент с психогенным тремором может иметь конверсионное расстройство или другое психическое заболевание.

[0257] Рубральный тремор характеризуется грубым медленным тремором, который может присутствовать в покое, в позе и при намерении. Тремор связан с состояниями, которые влияют на красное ядро среднего мозга, классическими необычными ударами.

[0258] Болезнь Паркинсона поражает нервные клетки головного мозга, вырабатывающие дофамин. Симптомы включают ригидность мышц, тремор, изменения речи и походки. Паркинсонизм характеризуется тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной нестабильностью. Паркинсонизм имеет те же симптомы, что и болезнь Паркинсона, но представляет собой комплекс симптомов, а не прогрессирующее нейродегенеративное заболевание.

[0259] Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими аномальные, часто повторяющиеся движения или позы. Дистонические движения могут быть шаблонными, скручивающими и дрожащими. Дистония часто возникает или усугубляется произвольными действиями и связана с активацией переполненных мышц.

[0260] Хорея представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся резкими непроизвольными движениями, обычно поражающими плечи, бедра и лицо. Болезнь Хантингтона представляет собой наследственное заболевание, вызывающее истощение нервных клеток головного мозга. Симптомы включают неконтролируемые движения, неуклюжесть и проблемы с равновесием. Болезнь Хантингтона может мешать ходить, говорить и глотать.

[0261] Атаксия означает потерю полного контроля над движениями тела и может поражать пальцы, кисти, руки, ноги, тело, речь и движения глаз.

[0262] Миоклонус и испуг представляет собой реакцию на внезапный и неожиданный раздражитель, который может быть акустическим, тактильным, визуальным или вестибулярным.

[0263] Тики представляют собой непроизвольные движения, обычно начинающиеся внезапно, краткие, повторяющиеся, но неритмичные, обычно имитирующие нормальное поведение и часто возникающие на фоне нормальной активности. Тики можно разделить на моторные или вокальные, моторные тики связаны с движениями, а вокальные тики связаны со звуком. Тики можно охарактеризовать как простые и сложные. Например, простые двигательные тики затрагивают только несколько мышц, ограниченных определенной частью тела. Синдром Туретта представляет собой наследственное психоневрологическое расстройство с началом в детстве, характеризующееся множественными моторными тиками и по меньшей мере одним вокальным тиком.

[0264] Синдром беспокойных ног представляет собой неврологическое сенсомоторное расстройство, характеризующееся непреодолимым желанием пошевелить ногами в состоянии покоя.

[0265] Синдром оцепенения представляет собой прогрессирующее двигательное расстройство, характеризующееся непроизвольными болезненными спазмами и ригидностью мышц, обычно затрагивающих нижнюю часть спины и ноги. Это обычно приводит к походке с жесткими ногами с чрезмерным поясничным гиперлордозом.



Обычно наблюдается характерная аномалия на записях ЭМГ с непрерывной активностью двигательных единиц параспинальных осевых мышц. Разновидности включают "синдром жестких конечностей", при котором возникает очаговая ригидность, обычно поражающая дистальные отделы ног и стоп.

[0266] Нарушения походки относятся к отклонениям в манере или стиле ходьбы, которые возникают в результате нервно-мышечных, артритных или других изменений тела. Походка классифицируется в соответствии с системой, ответственной за ненормальную передвижение, и включает гемиплегическую походку, диплегическую походку, невропатическую походку, миопатическую походку, паркинсоническую походку, хореиформную походку, атаксическую походку и сенсорную походку.

#### [0267] 11. Анестезия/Седация

[0268] Анестезия представляет собой фармакологически индуцированное и обратимое состояние амнезии, аналгезии, потери ответа, потери рефлексов скелетных мышц, снижения реакции на стресс или всего этого одновременно. Эти эффекты могут быть получены от одного лекарства, которое само по себе обеспечивает правильную комбинацию эффектов, или иногда с комбинацией лекарств (например, снотворных, седативных, паралитических, аналгетических) для достижения очень специфических комбинаций результатов. Анестезия позволяет пациентам проходить хирургические операции и другие процедуры без страданий и боли, которые они в противном случае испытали бы.

[0269] Седативный эффект представляет собой уменьшение раздражительности или возбуждения путем введения фармакологического агента, как правило, для облегчения медицинской процедуры или диагностической процедуры.

[0270] Седация и аналгезия включают в себя целый ряд состояний сознания, от минимальной седации (анксиолиз) до общей анестезии.

[0271] Минимальная седация также известна как анксиолиз. Минимальная седация представляет собой состояние, вызванное приемом лекарств, во время которого пациент обычно реагирует на словесные команды. Когнитивные функции и координация могут быть нарушены. Вентиляционные и сердечно-сосудистые функции обычно не нарушаются.

[0272] Умеренная седация/аналгезия (седация в сознании) представляет собой депрессию сознания, вызванную лекарственными средствами, во время которой пациент целенаправленно реагирует на словесные команды либо самостоятельно, либо в сопровождении легкой тактильной стимуляции. Для поддержания проходимости дыхательных путей обычно не требуется никаких вмешательств. Самопроизвольной вентиляции обычно бывает достаточно. Сердечно-сосудистая функция обычно сохраняется.

[0273] Глубокая седация/аналгезия представляет собой вызванное лекарствами угнетение сознания, во время которого пациента невозможно легко разбудить, но он целенаправленно реагирует (а не рефлекторно отстранение от болезненного

раздражителя) на повторное или болезненное раздражение. Самостоятельная вентиляция может быть нарушена, и пациенту может потребоваться помощь для поддержания проходимости дыхательных путей. Самопроизвольная вентиляция может быть недостаточной. Сердечно-сосудистая функция обычно сохраняется.

[0274] Общая анестезия представляет собой вызванное лекарством потерю сознания, во время которой пациент не может разбудить даже болезненные раздражители. Способность поддерживать независимую вентиляционную функцию часто нарушается, и часто требуется помощь для поддержания проходимости дыхательных путей. Вентиляция с положительным давлением может потребоваться из-за подавленной спонтанной вентиляции или медикаментозного подавления нервно-мышечной функции. Сердечно-сосудистая функция может быть нарушена

[0275] Седация в отделении интенсивной терапии (ICU) позволяет снизить осведомленность пациентов об окружающей среде и уменьшить их реакцию на внешнюю стимуляцию. Он может играть определенную роль в уходе за тяжелобольным пациентом и включает в себя широкий спектр контроля симптомов, который будет варьироваться между пациентами и отдельными людьми на протяжении всего их заболевания. Сильную седацию в отделениях интенсивной терапии использовали для облегчения толерантности к эндотрахеальной трубке и синхронизации вентилятора, часто с нейромышечными блокаторами.

[0276] В некоторых вариантах реализации седация (например, длительная седация, непрерывная седация) индуцируется и поддерживается в отделении интенсивной терапии в течение длительного периода времени (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца). Седативные агенты длительного действия могут иметь длительный срок действия. Седативные агенты в отделении интенсивной терапии могут иметь короткий период полувыведения.

[0277] Процедура седация и анальгезия, также называемые седацией в сознании, представляют собой метод введения седативных или диссоциативных средств с анальгетиками или без них, чтобы вызвать состояние, которое позволяет субъекту переносить неприятные процедуры, сохраняя при этом кардиореспираторную функцию.

[0278] В данном документе также описаны способы облегчения одного или нескольких симптомов респираторного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0279] В одном аспекте, в данном документе предложен способ лечения субъекта, у которого проявляются один или несколько симптомов респираторного заболевания и/или диагностировано респираторное заболевание, включающий введение указанному субъекту эффективного количества кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, включающей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию)

соединения (1).

[0280] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении рассмотрен способ лечения субъекта, включающий введение указанному субъекту кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1), где субъект страдает респираторным заболеванием.

[0281] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, может привести к уменьшению тяжести одного или более симптомов респираторного заболевания или затормозить или замедлить прогрессирование одного или более симптомов респираторного заболевания.

[0282] В некоторых вариантах осуществления субъект с респираторным заболеванием проходил или проходит лечение с использованием искусственной вентиляции легких или кислорода. В некоторых вариантах осуществления субъект с респираторным заболеванием проходил или проходит лечение с помощью искусственной вентиляции легких.

[0283] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят субъекту, находящемуся или проходившему лечение с помощью искусственной вентиляции легких. В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) продолжается в течение всего курса лечения субъекта искусственной вентиляцией легких. В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) продолжается после того, как субъект завершил лечение с помощью искусственной вентиляции легких.

[0284] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) или композицию, содержащую кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) вводят субъекту, который получает или получал лечение седативным средством. В некоторых вариантах осуществления седативное средство представляет собой пропофол или бензодиазепин.

[0285] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает

введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) в количестве, достаточном для повышения насыщения крови кислородом. В некоторых вариантах осуществления насыщение крови кислородом измеряют с помощью пульсоксиметрии.

[0286] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении рассматривается способ лечения цитокинового шторма у пациента. В некоторых вариантах осуществления способ лечения цитокинового шторма, включающий этап введения пациенту кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1). В некоторых вариантах осуществления симптомом цитокинового шторма является воспаление легких. В некоторых вариантах осуществления у пациента, перенесшего цитокиновый шторм, наблюдается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

[0287] 12. Респираторное заболевание

[0288] В некоторых вариантах осуществления субъект с респираторным заболеванием страдает респираторным дистрессом. В некоторых вариантах осуществления респираторный дистресс включает острый респираторный дистресс.

[0289] В некоторых вариантах осуществления у субъекта с респираторным заболеванием может проявляться один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из гиперчувствительности дыхательных путей, воспаления легочной ткани, гиперчувствительности легких и легочной боли, связанной с воспалением.

[0290] В некоторых вариантах осуществления у субъекта с респираторным заболеванием может наблюдаться воспаление легочной ткани. В некоторых вариантах осуществления воспаление легочной ткани представляет собой бронхит или бронхоэктазию. В некоторых вариантах осуществления воспаление легочной ткани представляет собой пневмонию. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию, или пневмонию, приобретенную в больнице. В некоторых вариантах осуществления пневмония представляет собой вентиляторно-ассоциированную пневмонию.

[0291] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или его фармацевтической композиции субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к снижению тяжести респираторного дистресса у субъекта с респираторным заболеванием или тормозит или замедляет прогрессирование респираторного дистресса у субъекта с респираторным заболеванием.

[0292] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или

любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к снижению тяжести гиперреактивности дыхательных путей у субъекта с заболеванием, связанным с коронавирусом, или к торможению или замедлению прогрессирования гиперреактивности дыхательных путей у субъекта с респираторным заболеванием.

[0293] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к уменьшению тяжести воспаления легочной ткани у субъекта с респираторным заболеванием или к торможению или замедлению прогрессирования воспаления легочной ткани у субъекта с респираторным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к уменьшению тяжести пневмонии у субъекта с респираторным заболеванием или к торможению или замедлению прогрессирования пневмонии у субъекта с респираторным заболеванием.

[0294] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к снижению тяжести гиперчувствительности легких у субъекта с респираторным заболеванием или к торможению или замедлению прогрессирования гиперчувствительности легких у субъекта с респираторным заболеванием.

[0295] В некоторых вариантах осуществления введение кристаллической формы (например, формы S1, формы S4 или любой их комбинации) соединения (1) или композиции, содержащей кристаллическую форму (например, форму S1, форму S4 или любую их комбинацию) соединения (1) субъекту, проявляющему симптомы респираторного заболевания, приводит к уменьшению тяжести легочной боли, связанной с воспалением, у субъекта с респираторным заболеванием или к торможению или замедлению прогрессирования легочной боли, связанной с воспалением, у субъекта с респираторным заболеванием.

[0296] В некоторых вариантах осуществления субъект с респираторным заболеванием проходит или проходил лечение от инфекции, фиброза, фиброзного эпизода, хронического обструктивного заболевания легких, саркоидоза (или легочного саркоидоза) или астмы/воспаления, связанного с астмой.

[0297] В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляются симптомы

астмы и/или у него диагностирована астма. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает или перенес астматический приступ.

[0298] В некоторых вариантах осуществления субъект проходит или проходил лечение от фиброза или фиброзного эпизода. В некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой кистозный фиброз.

[0299] В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание является результатом и/или связано с заболеванием или состоянием, выбранным из группы, состоящей из кистозного фиброза, астмы, COPD вызванной курением, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, панкреатической недостаточности, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD), легкой болезнью легких, легочным саркоидозом, идиопатическим панкреатитом, аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA), заболеванием печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, недостаточности коагуляции фибринолиза, такой как дефицит протеина С, наследственного ангионевротического отека 1-го типа, недостаточности переработки липидов, такой как семейная гиперхолестеринемия, хиломикронемии 1-го типа, абеталипопротеинемии, лизосомных болезней накопления, I-клеточной болезни/псевдополидистрофии Гурлера, мукополисахаридозы, Сандхоффа/Тей-Сакса, Кригглера-Найяра тип II, полиэндокринопатии/гиперинсулемии, сахарного диабета, карликовости Ларона, дефицита миеопероксидазы, первичного гипопаратиреоза, меланомы, гликаноза CDG 1 типа, врожденного гипертиреоза, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, дефицита АСТ, несахарного диабета (DI), нейрофизарного DI, непрогенного DI, синдрома Шарко-Мари Тута, болезни Перлицея-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика, несколько полиглутаминовых неврологических расстройств, таких как Хантингтона, спиноцеребеллярная атаксия I типа, спинальная и бульбарная мышечная атрофия, дентато-рубро-паллидо-льюисова и миотоническая дистрофия, а также губчатые энцефалопатии, такие как наследственная болезнь Крейтцфельдта-Якоба (из-за дефекта процессинга прионного белка), болезнь Фабри, синдром Штрауслера-Шейнкера, COPD, синдром сухого глаза или болезнь Шегрена.

### [0300] 13. Инфекции

[0301] Настоящее изобретение предполагает, среди прочего, лечение субъекта, у которого есть инфекция. Настоящее изобретение предполагает, среди прочего, лечение субъекта, у которого есть заболевание, связанное с инфекцией. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию или бактериальную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой бактериальную инфекцию.

[0302] В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет

собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из коронавируса, вируса гриппа, риновируса человека, вируса парагриппа человека, метапневмовируса человека и хантавируса. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[0303] Настоящее изобретение предполагает, среди прочего, лечение субъекта, у которого есть заболевание, связанное с коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с коронавирусом, выбрано из группы, состоящей из коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с коронавирусом, выбрано из группы, состоящей из COVID-19. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и 2012-nCoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

[0304] В некоторых вариантах осуществления бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную бактериями, выбранными из группы, состоящей из *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. В некоторых вариантах осуществления *Staphylococcus aureus* представляет собой устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*

#### [0305] VI. ПРИМЕРЫ

[0306] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры, описанные в этой заявке, предложены для иллюстрации кристаллических твердых форм, представленных в данном документе, и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие их объем.

#### [0307] Общие аналитические способы.

[0308] Если в данном документе не указано иное, при анализе и характеристике твердых (т.е. кристаллических) форм соединения (1) применяли следующие аналитические способы.

#### [0309] А. Анализ РПД.

[0310] Анализы РПД проводили с использованием PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы под углом от 3 до 35° 2 $\theta$ . Твердое соединение (1) аккуратно измельчали, чтобы освободить от агломератов, и загружали в многолуночный планшет с майларовой полимерной пленкой для поддержки образца. Затем многолуночный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с использованием Cu K-излучения ( $\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$ ;  $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$ ;  $\beta=1,39225 \text{ \AA}$ ; соотношение  $\alpha_1:\alpha_2=0,5$ ), работая в режиме пропускания (размер шага 0,0130° 2 $\theta$ , время шага 18,87 с) с использованием настроек генератора 40 кВ/40 мА. Визуализацию данных и создание изображений осуществляли с помощью настольного приложения HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017). Калибровку положения 2 $\theta$  проводили ежемесячно с

использованием эталонного стандарта порошка оксида алюминия

[0311] В. Анализы ТГА/ДСК.

[0312] Данные ТГА собирали с использованием TA Q500 TGA от TA Instruments, а ДСК проводили с использованием TA Q2000 DSC от TA Instruments. Рабочие параметры ТГА и ДСК представлены в таблице 1. ТГА калибровали по никелевому эталону, а ДСК калибровали по индиевому эталону.

[0313] **Таблица 1: Параметры для анализов ТГА и ДСК.**

Параметр	ТГА	ДСК
Способ	Линейное изменение температуры	Линейное изменение температуры
Кювета для образцов	Платиновая, открыта	Алюминиевая, рифленая
Температура	КТ - желаемая температура	25°C - желаемая температура
Скорость нагрева	10°C/мин	10°C/мин или 20°C/мин*
Газ для продувки	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

\* Более высокую скорость нагрева (20°C/мин) использовали для повышения чувствительности слабых температурных переходов в экспериментах ДСК по определению температуры перехода.

[0314] С. <sup>13</sup>C ЯМР-анализ твердого тела.

[0315] Эксперименты ЯМР твердого тела (ЯМРТТ) проводили на спектрометре Bruker Avance I (Bruker, Billerica, MA), работающем на частотах 100,51 МГц для <sup>13</sup>C и 399,67 МГц для <sup>1</sup>H. Для сбора данных использовали зонд Chemagnetics APЕХ, оснащенный вращающимся под магическим углом 7-миллиметровым модулем (Revolution NMR, Fort Collins, CO). Каждый образец помещали в 7-миллиметровый циркониевый ротор. Скорость вращения под магическим углом составляла 5 кГц. Химические сдвиги <sup>13</sup>C приведены относительно метильного пика 3-метилглутаровой кислоты при 18,84 м.д. с точностью ± 0,4 м.д.

[0316] Восстановление-насыщение использовали для измерения времени релаксации <sup>1</sup>H T<sub>1</sub>. Спектры <sup>13</sup>C получали с использованием периода предварительного насыщения (<sup>1</sup>H p/2, без задержки, цикл 1x), списка переменных задержек, импульса <sup>1</sup>H p/2, а затем последовательности кросс-поляризационного полного подавления боковых полос вращения (CPTOSS) и ~63,3 кГц (3,95 мс <sup>1</sup>H p/2) <sup>1</sup>H SPINAL-64 расщепления. Для определения значений <sup>1</sup>H T<sub>1</sub> образцов использовали T1guide в программном пакете Bruker Topspin 2.1 patch level 6. Спектры высокого качества <sup>13</sup>C CPTOSS получали на частоте 5 кГц MAS с использованием последовательности CPTOSS, 624 регистрации, задержки импульса 20 секунд, времени контакта 1,5 мс, 3994 точек сбора данных (время сбора данных ~50 мс) и приблизительно 3,46 часа экспериментального времени. Сбор данных



проводили при номинальной температуре 18,5°C. Обработку данных проводили в программе Topsisin.

[0317] Е. Анализ Динамической Сорбции Паров (ДСП).

[0318] Приблизительно 10-20 мг образца помещали в сетчатую чашу весов для сорбции паров и загружали в весы для динамической сорбции паров DVS Intrinsic/Advantage компании Surface Measurement Systems. Образец подвергали воздействию изменяющегося профиля относительной влажности (ОВ) от 40 до 90% с шагом 10%, выдерживая образец на каждом шаге до достижения стабильного веса (дм/дт 0,004%, минимальная продолжительность шага 30 минут, максимальная продолжительность шага 500 минут) при температуре 25 °С. После завершения цикла сорбции образец сушили, используя ту же процедуру, до ОВ 0%, а затем проводили второй цикл сорбции обратно до относительной влажности 40%. Проводили два цикла. Изменение веса во время циклов сорбции/десорбции наносили на график, что позволило определить гигроскопичность образца. Затем проводили анализ РПД любого оставшегося твердого вещества. Микровесы калибровали ежемесячно с помощью сертифицированных калибровочных гирь, а относительную влажность при 25°C калибровали по температуре расплывания LiCl, MgCl и NaCl. Данные не корректировали с учетом исходного содержания воды в образце, и данные приведены в соответствии с сухой массой образца при относительной влажности 0%.

[0319] **Пример № 1: Получение формы S1 соединения (1).**

[0320] *Способ 1.*

[0321] Неочищенное соединение (1) (431 г) растворяют в тетрагидрофуране (3500 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Растворитель заменяют, медленно добавляя *n*-гептан (6500 мл) при перегонке в частичном вакууме, поддерживая температуру содержимого  $\leq 40$  °С, и поддерживая объем в сосуде примерно на уровне 3500 мл. Соединение (1) начинает кристаллизоваться в процессе перегонки. По окончании перегонки вакуум сбрасывают азотом до атмосферного давления, а полученную суспензию нагревают до 55-60 °С. Затем суспензию охлаждают до температуры окружающей среды (15-25 °С) и выдерживают в течение 1 часа. Безводную форму S1 соединения (1) собирают фильтрованием, а сосуд и осадок на фильтре промывают *n*-гептаном (1600 мл). Твердое вещество сушат в вакууме, поддерживая температуру ниже 40 °С.

[0322] *Способ 2.*

[0323] Неочищенное соединение (1) (431 г) растворяют либо в дихлорметане (1600 мл), либо в тетрагидрофуране (2000 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Раствор переносят через фильтр доочистки (размер пор 1 мкм или меньше) во второй сосуд. Раствор концентрируют примерно до 1000-1200 мл в частичном вакууме, поддерживая температуру содержимого  $\leq 40$  °С. Полученный раствор разбавляют 2000 мл изопропилового спирта и нагревают с обратным холодильником (45-55 °С при использовании дихлорметана или 70-75 °С при использовании тетрагидрофурана).

Растворитель с более низкой температурой кипения заменяют путем медленного добавления изопропилового спирта (5000 мл) во время перегонки, чтобы поддерживать объем содержимого в сосуде примерно на уровне 3000 мл. В конце перегонки содержимое выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником не менее 15 минут, чтобы убедиться, что все твердые вещества растворились. Прозрачный раствор охлаждают до 68-72°C и добавляют затравочные кристаллы формы S1 соединения (1) (4 г, 1% мас./мас.) для инициации кристаллизации. После выдержки в течение 1 часа для обеспечения начала кристаллизации содержимое охлаждают до 58-62 °С и выдерживают до 2 часов. Затем содержимое медленно охлаждают до 20-25 °С в течение примерно 2-3 часов, выдерживают в течение 1 часа и далее охлаждают до 0-10 °С. После выдержки в течение по меньшей мере 15 минут безводную Форму S1 соединения (1) собирают фильтрованием, а сосуд и осадок на фильтре промывают холодным изопропиловым спиртом (900 мл). Твердое вещество сушат в вакууме, поддерживая температуру ниже 40 °С.

[0324] Форму S1 соединения (1) характеризовали с помощью РПД, ТГА/ДСК, <sup>13</sup>С ЯМР твердого тела и ДСП-анализа.

[0325] 1. Анализ РПД.

[0326] На фигуре 1 представлена ненормированная рентгеновская порошковая дифрактограмма для формы S1 соединения (1). Некоторые наблюдаемые пики РПД на ненормированной рентгеновской порошковой дифрактограмме и другие данные РПД обобщены в таблице 2 ниже.

[0327] **Таблица 2: характеристика РПД формы S1 соединения (1).**

РПД Пики	Угол (2-тета ± 0,2) [°]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Относительная интенсивность [%]
1	9,2	9,61	130,30	1,82
2	9,4	9,45	734,98	10,26
3	11,9	7,45	873,59	12,19
4	13,5	6,55	477,66	6,67
5	13,7	6,45	117,77	1,64
6	14,7	6,02	277,38	3,87
7	15,4	5,75	1267,97	17,70
8	15,6	5,67	7164,28	100,00
9	16,3	5,45	396,41	5,53
10	17,3	5,13	61,38	0,86
11	18,1	4,91	1556,56	21,73
12	18,6	4,76	378,49	5,28
13	18,8	4,72	1946,22	27,17

14	19,7	4,51	541,51	7,56
15	20,0	4,44	135,32	1,89
16	20,9	4,26	117,91	1,65
17	22,0	4,04	490,09	6,84
18	22,2	4,01	757,60	10,57
19	22,6	3,93	3355,82	46,84
20	23,4	3,81	912,74	12,74
21	23,9	3,72	78,49	1,10
22	25,1	3,55	194,23	2,71
23	25,7	3,46	140,53	1,96
24	26,0	3,43	109,47	1,53
25	26,3	3,38	77,29	1,08
26	26,9	3,32	175,48	2,45
27	27,9	3,20	147,57	2,06
28	28,1	3,17	308,90	4,31
29	28,8	3,10	76,19	1,06
30	30,2	2,96	153,13	2,14
31	30,5	2,93	110,65	1,54
32	31,1	2,87	375,75	5,24
33	32,9	2,72	52,07	0,73

[0328] 2. Анализы ТГА/ДСК.

[0329] Исходя из данных фигуры 2, анализ ТГА формы S1 соединения (1) показал потерю массы 0,1% до 185°C на кривой ТГА. ДСК-анализ формы S1 соединения (1) показал переходы плавление-кристаллизация-плавление при 155 °С, 155,9 °С и 165,1 °С. Результаты этих термических анализов показывают, что форма S1 соединения (1) превращается в форму S4 в условиях нагревания.

[0330] 3. Анализ <sup>13</sup>С ЯМР твердого тела.

[0331] На фигуре 3 представлен спектр <sup>13</sup>С ЯМР твердого тела формы S1 соединения (1). Некоторые наблюдаемые пики из спектра ЯМР обобщены в таблице 3 ниже. При анализе <sup>13</sup>С ЯМР твердого тела формы S1 соединения (1) наблюдалась одна чистая фаза.

[0332] **Таблица 3: характеристика <sup>13</sup>С ЯМРТТ формы S1 соединения (1).**

Пики (м.д.)		
200	50,3	35,5
164,3	47,8	34,2
81,3	45,9	27,3

70,5	42,6	26,4
62,2	42,8	25,8
60,9	39,3	22,9
60,0	38,3	13,2
56,7	35,9	11,4

[0333] 4. Анализ РПД.

[0334] Исходя из данных фигуры 4, анализ ДСП формы S1 соединения (1) показал, что форма S1 является практически негигроскопичной по ДСП, с массовым поглощением ок. 0,6% мас. (0,14 экв. воды) при ОВ 90%. После проведения анализа ДСП не наблюдалось никаких изменений на дифрактограмме РПД образца, что указывает на то, что если образец претерпел изменение формы во время анализа ДСП, то образец вернулся к форме S1 до проведения анализа РПД.

[0335] **Пример № 2: Получение формы S4 соединения (1).**

[0336] Неочищенное соединение (1) (431 г) растворяют в тетрагидрофуране (2000 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Добавляют *n*-гептан (400 мл), затем раствор нагревают до кипения с обратным холодильником при атмосферном давлении (70-75 °С) и растворитель заменяют, медленно добавляя *n*-гептан (5000 мл), перегоняя при этом для поддержания объема в сосуде примерно 2500 мл. Соединение (1) начинает кристаллизоваться, когда температура достигает 85-90 °С. По окончании перегонки полученную суспензию охлаждают до температуры окружающей среды (15-25 °С) и выдерживают 1 час. Безводную форму S4 соединения (1) собирают фильтрованием, а сосуд и осадок на фильтре промывают *n*-гептаном (900 мл). Твердое вещество сушат в вакууме, поддерживая температуру ниже 40 °С.

[0337] Форму S4 соединения (1) характеризовали с помощью РПД, ТГА/ДСК, <sup>13</sup>С ЯМР твердого тела и ДСП-анализа.

[0338] 1. Анализ РПД.

[0339] На фигуре 5 представлена ненормированная рентгеновская порошковая дифрактограмма для формы S4 соединения (1). Некоторые наблюдаемые пики РПД на ненормированной рентгеновской порошковой дифрактограмме и другие данные РПД обобщены в таблице 4 ниже.

[0340] **Таблица 4: Характеристика РПД формы S4 соединения (1).**

РПД Пики	Угол (2-тета ± 0,2) [°]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Относительная интенсивность [%]
1	8,9	9,89316	466,84	27,36
2	9,6	9,25209	72,63	4,26
3	11,6	7,60842	175,27	10,27
4	12,9	6,84691	81,97	4,80
5	14,6	6,06120	1706,51	100,00

РПД Пики	Угол (2-тета ± 0,2) [°]	d-интервал [Å]	Высота [cts]	Относительная интенсивность [%]
6	15,0	5,90644	362,07	21,22
7	16,4	5,40247	1106,64	64,85
8	17,4	5,08518	368,31	21,58
9	18,0	4,93806	860,17	50,41
10	20,0	4,43231	1496,11	87,67
11	21,2	4,19568	124,92	7,32
12	22,5	3,95642	54,85	3,21
13	23,3	3,81774	38,36	2,25
14	25,1	3,55221	65,66	3,85
15	26,2	3,40780	85,51	5,01
16	29,0	3,07881	102,24	5,99
17	29,6	3,02273	94,84	5,56
18	30,9	2,89665	56,05	3,28

[0341] На фигуре 6 представлены расположенные на одной фигуре ненормированные рентгеновские порошковые дифрактограммы для формы S1 (вверху) и S4 (внизу) соединения (1).

[0342] 2. Анализ ТГА/ДСК

[0343] Исходя из данных фигуры 7, анализ ТГА формы S4 соединения (1) показал потерю массы 0,1% до 185°C на кривой ТГА. Анализ ДСК формы S4 соединения (1) показал эндотерму плавления при 164,8°C перед разложением.

[0344] Данные ДСК, полученные в ходе анализа ДСК формы S1 и формы S4, демонстрируют энантиотропную взаимосвязь между формой S1 и формой S4, как показано на фигуре 8.

[0345] 3. Анализ <sup>13</sup>C ЯМР твердого тела.

[0346] На фигуре 9 представлен спектр <sup>13</sup>C ЯМР твердого тела формы S4 соединения (1). Некоторые наблюдаемые пики из спектра ЯМР обобщены в таблице 5 ниже. При анализе <sup>13</sup>C ЯМР твердого тела формы S4 соединения (1) наблюдалась одна чистая фаза.

[0347] Таблица 5: Характеристика <sup>13</sup>C ЯМРТТ формы S1 соединения (1).

Пики (м.д.)		
200,2	57,5	36,2
199,1	57,2	35,5
162,8	49,9	32,3
82,9	49,7	28,1

82,1	48,4	27,5
70,4	48,1	26,8
63,6	45,4	25,9
62,9	43,8	23,3
61,4	42,6	15,5
61	40,3	12,6
60,8	37,9	
59,6	37,3	

[0348] На Фигуре 10 для сравнения представлено наложение спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ формы S1 соединения (1) и формы S4 соединения (1).

[0349] 4. Анализ ДСП

[0350] Исходя из данных фигуры 11, анализ ДСП формы S4 соединения (1) указывает, что форма S4 является негигроскопичной по ДСП с массовым поглощением ок. 0,12% мас. (0,02 экв. воды) при ОВ 90%. После проведения анализа ДСП не наблюдалось никаких изменений на дифрактограмме РПД образца, что указывает на то, что если образец претерпел изменение формы во время анализа ДСП, то образец вернулся к форме S4 до проведения анализа РПД.

[0351] **Пример 3: Суспензионное превращение формы S1 и формы S4 соединения (1).**

[0352] Для проверки температуры перехода между формой S1 и формой S4 соединения (1), рассчитанной на основе данных ДСК, были проведены конкурирующие эксперименты с суспензией формы S1 и формы S4.

[0353] В каждом эксперименте суспензии получали с использованием приблизительно равных количеств формы S1 и формы S4. Формы суспендировали в 0,3 мл растворителя в стеклянном сосуде емкостью 1,5 мл. Суспензии перемешивали (1000 об/мин) с помощью магнита в течение четырех (4) дней при заданных температурах. Оставшиеся твердые вещества выделяли центрифугированием (10000 об/мин, 3 мин) и анализировали с помощью описанного выше способа РПД анализа. Условия эксперимента и результаты обобщены в таблице 10.

[0354] **Таблица 10: Общая характеристика конкурентных экспериментов с суспензией формы S1 и формы S4.**

Эксперимент	Форма S1 (мг)	Форма S4 (мг)	Растворитель	Температура (°C)	Контрольный момент времени (ч)	Результаты
5A	10,2	10,1	ИПС	60	1	Форма S1
5B	9,9	10,1	ИПС	70	1	Форма S1
5C	10,3	10,2	ИПС	80	-	Форма S4

[0355] Как показано на фиг. 12, результаты этого эксперимента продемонстрировали, что форма S4 превращалась в форму S1 при 60°C и 70 °C, тогда как форма S1 превращалась в форму S4 при 80 °C.

### **ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ**

[0356] В тексте формулы изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Описание данного изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Описание изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых более чем один из группы членов присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

[0357] Кроме того, описание охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или более ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же основного пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описывается и любой элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда описание или аспекты описания обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты реализации изобретения или аспекты описания состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты реализации изобретения не были конкретно изложены *в тех же выражениях* в данном документе. Также отмечается, что термины «содержащий» и «состоящий из» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражаются как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах реализации изобретения, до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно следует иное.

[0358] Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между любой из

включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант реализации изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации изобретения считаются известными для специалиста в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант реализации данного изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием уровня техники.

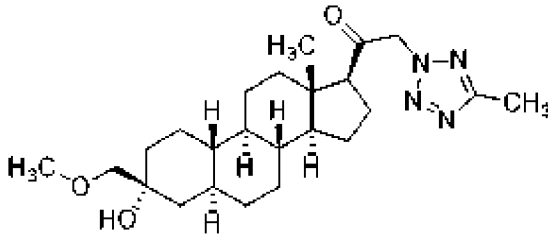
#### **ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

[0359] Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов реализации изобретения, описанных здесь. Объем данных вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен так, как в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные изменения и модификации данного описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема данного изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.



### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения (1), где соединение (1) представлено следующей структурной формулой:



Соединение (1), и

где кристаллическая форма представляет собой кристаллическое безводное соединение (1).

2. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $15,4 \pm 0,3$ ,  $15,6 \pm 0,3$ ,  $18,1 \pm 0,3$ ,  $18,8 \pm 0,3$  и  $22,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

3. Кристаллическая форма по п. 2, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,4 \pm 0,3$ ,  $11,9 \pm 0,3$ ,  $22,2 \pm 0,3$  и  $23,4 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

4. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-3, где кристаллическая форма имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около  $146^{\circ}\text{C}$  до около  $157^{\circ}\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , начиная с температуры около  $30^{\circ}\text{C}$ .

5. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-4, где кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $200,0 \pm 0,3$  м.д.,  $164,3 \pm 0,3$  м.д.,  $81,3 \pm 0,3$  м.д.,  $70,5 \pm 0,3$  м.д. и  $62,2 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

6. Кристаллическая форма по п. 5, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $60,9 \pm 0,3$  м.д.,  $60,0 \pm 0,3$  м.д.,  $56,7 \pm 0,3$  м.д.,  $47,8 \pm 0,3$  м.д. и  $45,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

7. Кристаллическая форма по п. 6, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $42,6 \pm 0,3$  м.д.,  $39,3 \pm 0,3$  м.д.,  $38,3 \pm 0,3$  м.д.,  $35,5 \pm 0,3$  м.д.,  $25,8 \pm 0,3$  м.д. и  $22,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

8. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $8,9 \pm 0,3$ ,  $14,6 \pm 0,3$ ,  $16,4 \pm 0,3$ ,  $18,0 \pm 0,3$  и  $20,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

9. Кристаллическая форма по п. 8, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $11,6 \pm 0,3$ ,  $15,0 \pm 0,3$ ,  $17,4 \pm 0,3$ ,  $21,2 \pm 0,3$  и  $29,0 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

10. Кристаллическая форма по п. 9, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими значениям 2-тета в градусах  $9,6 \pm 0,3$ ,  $12,9 \pm 0,3$  и  $29,6 \pm 0,3$  на рентгеновской порошковой дифрактограмме.

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 8-10, где кристаллическая форма имеет эндотерму при температуре  $T_{\text{начала}}$  от около  $160^{\circ}\text{C}$  до около  $166^{\circ}\text{C}$  при нагревании со скоростью  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , начиная с температуры около  $30^{\circ}\text{C}$ .

12. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 8-11, где кристаллическая форма разлагается при температуре около  $200^{\circ}\text{C}$  или выше.

13. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 8-12, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $200,2 \pm 0,3$  м.д.,  $199,1 \pm 0,3$  м.д.,  $162,8 \pm 0,3$  м.д.,  $82,9 \pm 0,3$  м.д.,  $82,1 \pm 0,3$  м.д. и  $12,6 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

14. Кристаллическая форма по п. 13, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $70,4 \pm 0,3$  м.д.,  $63,6 \pm 0,3$  м.д.,  $49,7 \pm 0,3$  м.д.,  $35,5 \pm 0,3$  м.д. и  $15,5 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

15. Кристаллическая форма по п. 14, где кристаллическая форма дополнительно характеризуется одним или несколькими пиками, соответствующими  $62,9 \pm 0,3$  м.д.,  $61,4 \pm 0,3$  м.д.,  $60,6 \pm 0,3$  м.д.,  $45,4 \pm 0,3$  м.д. и  $37,9 \pm 0,3$  м.д. в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМРТТ.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Способ модуляции рецептора ГАМК<sub>A</sub> у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16.

18. Способ лечения расстройства, связанного с ЦНС, опосредованного рецептором ГАМК<sub>A</sub>, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16.

19. Способ лечения расстройства, связанного с ЦНС, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16.

20. Способ по п. 18 или п. 19, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство сна, расстройство настроения, расстройство шизофренического спектра, судорожное расстройство, расстройство памяти и/или когнитивное расстройство, двигательное расстройство, расстройство личности, расстройство аутистического спектра, боль, черепно-мозговую травму, сосудистое заболевание, злоупотребление психоактивными веществами и/или синдром отмены, шум в ушах или эпилептический статус.

21. Способ по любому из пп. 18-20, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой расстройство настроения.

22. Способ по п. 21, в котором расстройство настроения представляет собой депрессию.

23. Способ по п. 22, в котором депрессия представляет собой послеродовую депрессию.

24. Способ по п. 22, в котором депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

25. Способ по п. 24, в котором большое депрессивное расстройство представляет собой умеренное большое депрессивное расстройство.

26. Способ по п. 24, в котором большое депрессивное расстройство представляет собой тяжелое большое депрессивное расстройство.

27. Способ по п. 18 или п. 19, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой тремор.

28. Способ по п. 27, в котором тремор представляет собой эссенциальный тремор.

29. Способ по п. 18 или п. 19, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой судороги.

30. Способ по п. 18 или п. 19, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой эпилепсию.

31. Способ по п. 18 или п. 19, в котором расстройство, связанное с ЦНС, представляет собой эпилептический статус.

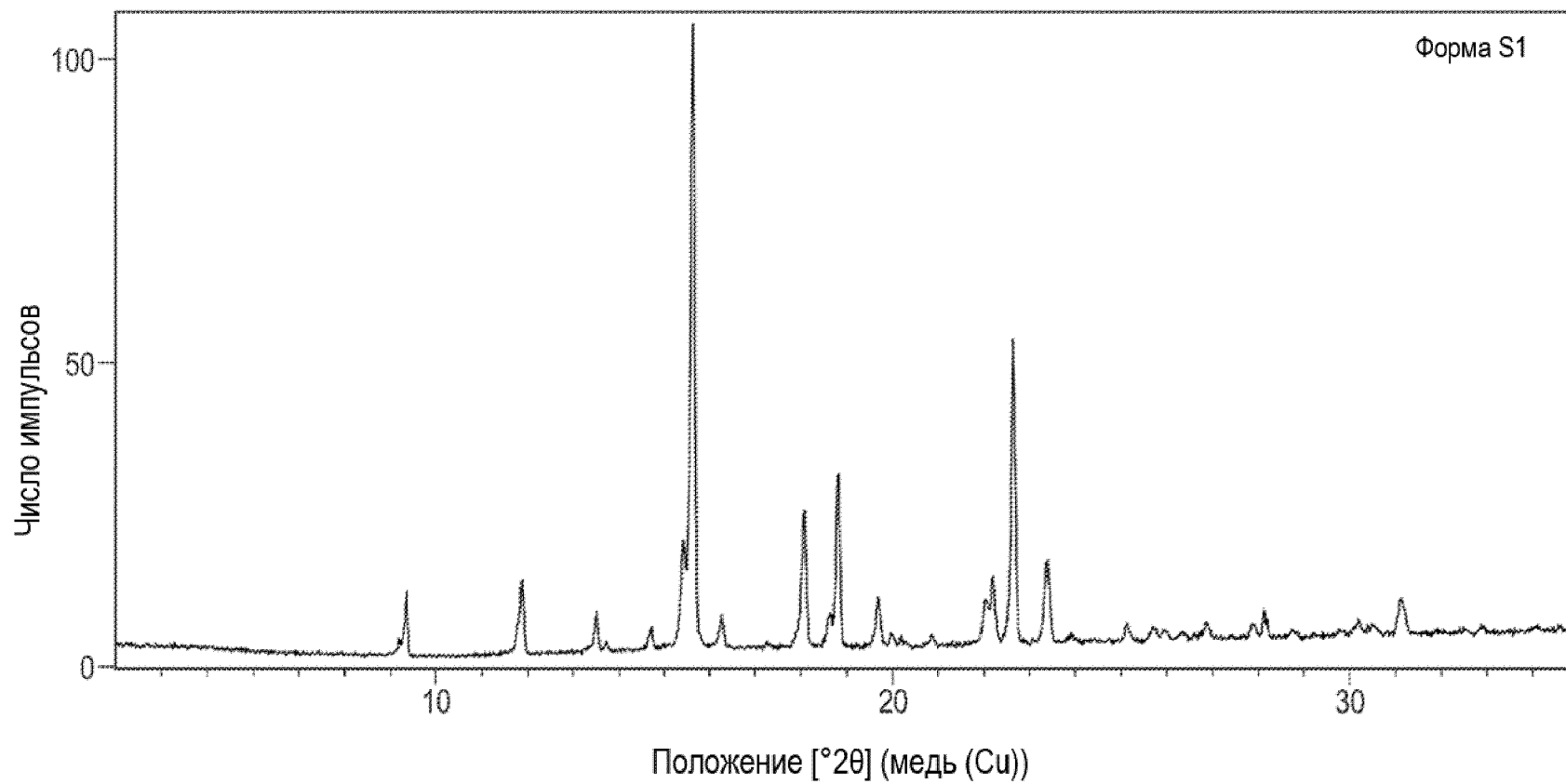
32. Способ по п. 31, в котором эпилептический статус представляет собой судорожный эпилептический статус или бессудорожный эпилептический статус.

33. Способ по п. 32, в котором эпилептический статус представляет собой судорожный эпилептический статус, выбранный из раннего эпилептического статуса, установленного эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса и сверхрефрактерного эпилептического статуса.

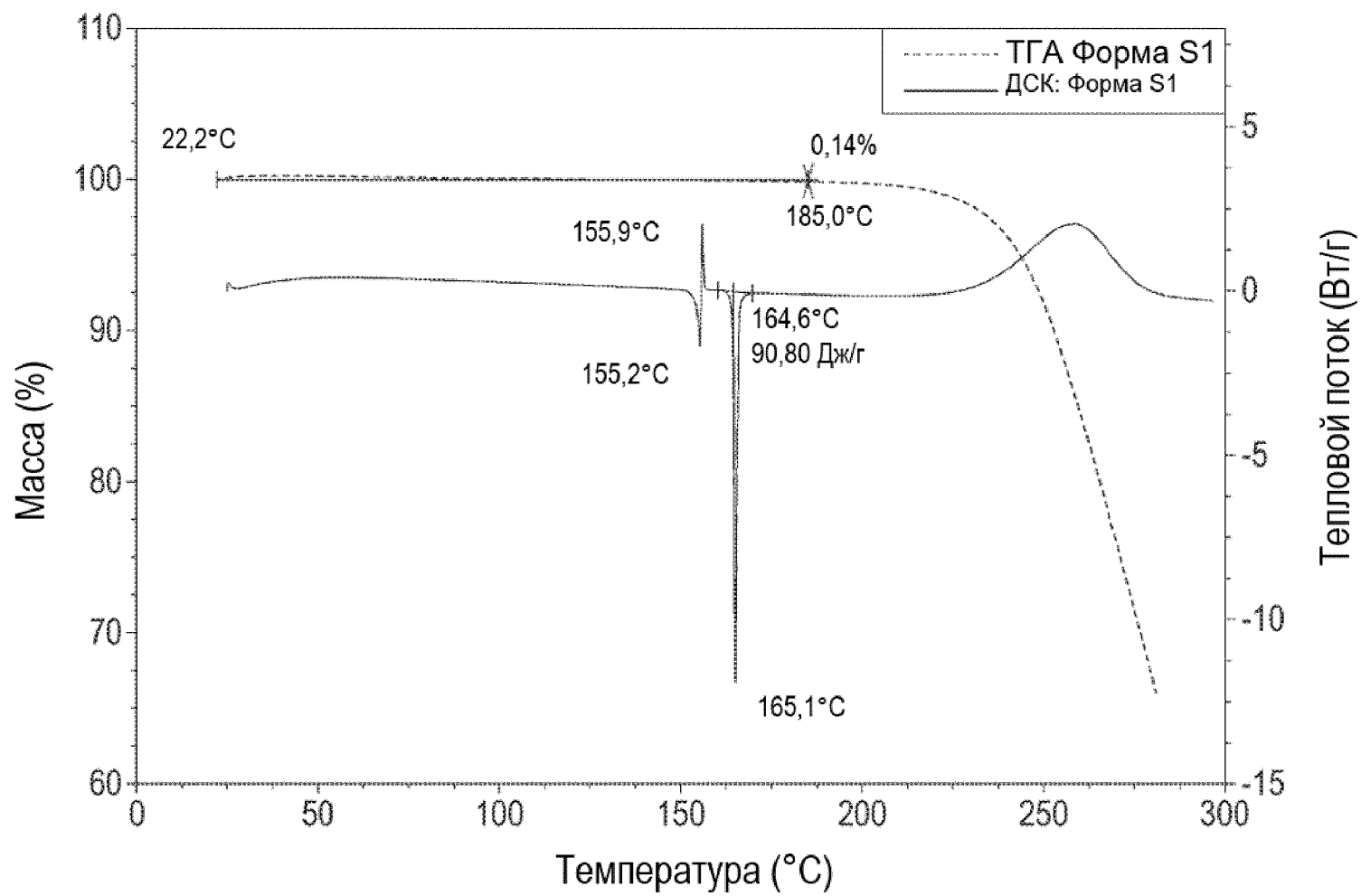
34. Способ по п. 32, в котором эпилептический статус представляет собой бессудорожный эпилептический статус, выбранный из генерализованного эпилептического статуса и частичного сложного эпилептического статуса.

35. Способ индуцирования седативного эффекта и/или анестезии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16.

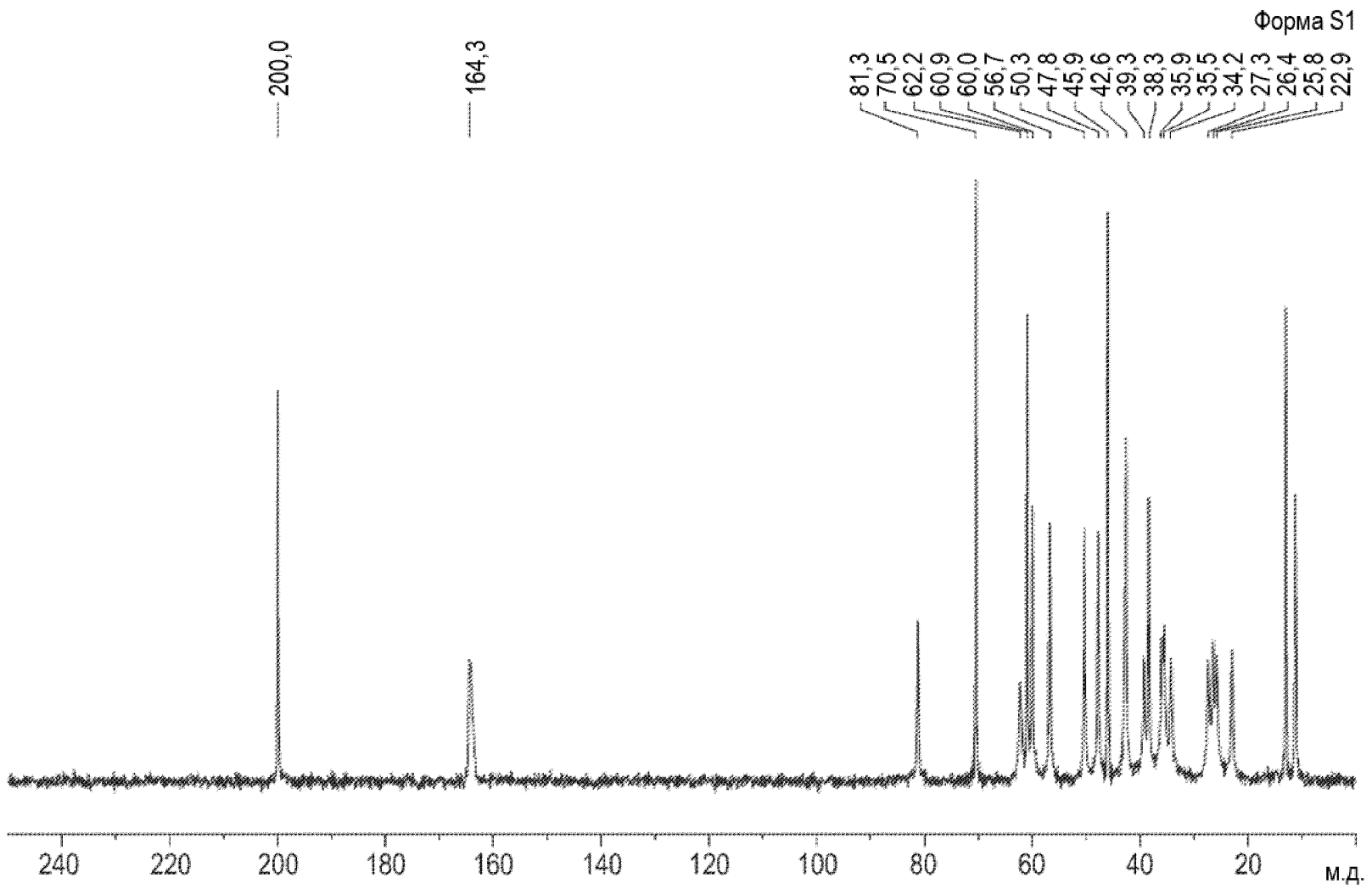
По доверенности



ФИГ. 1



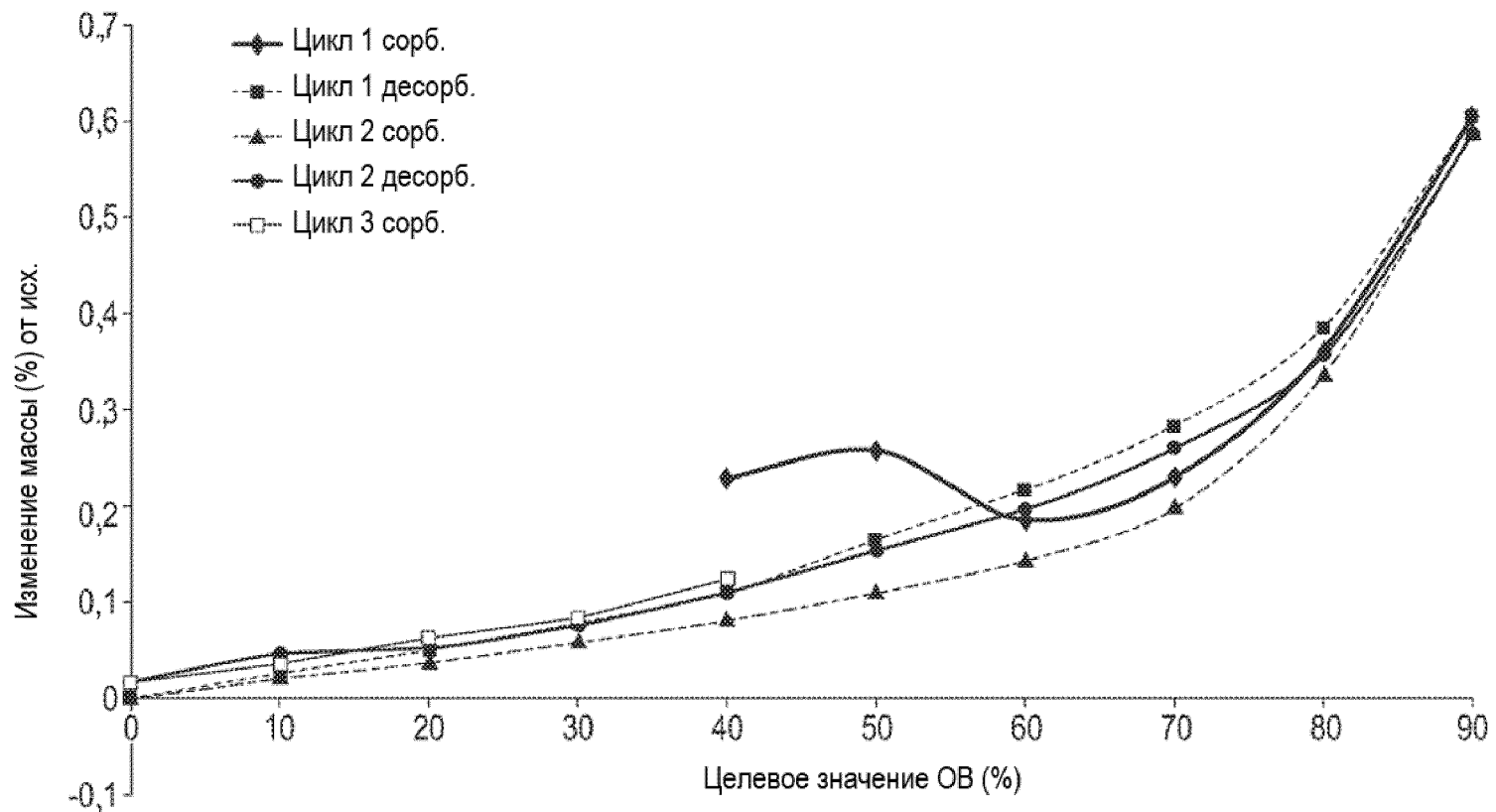
ФИГ. 2



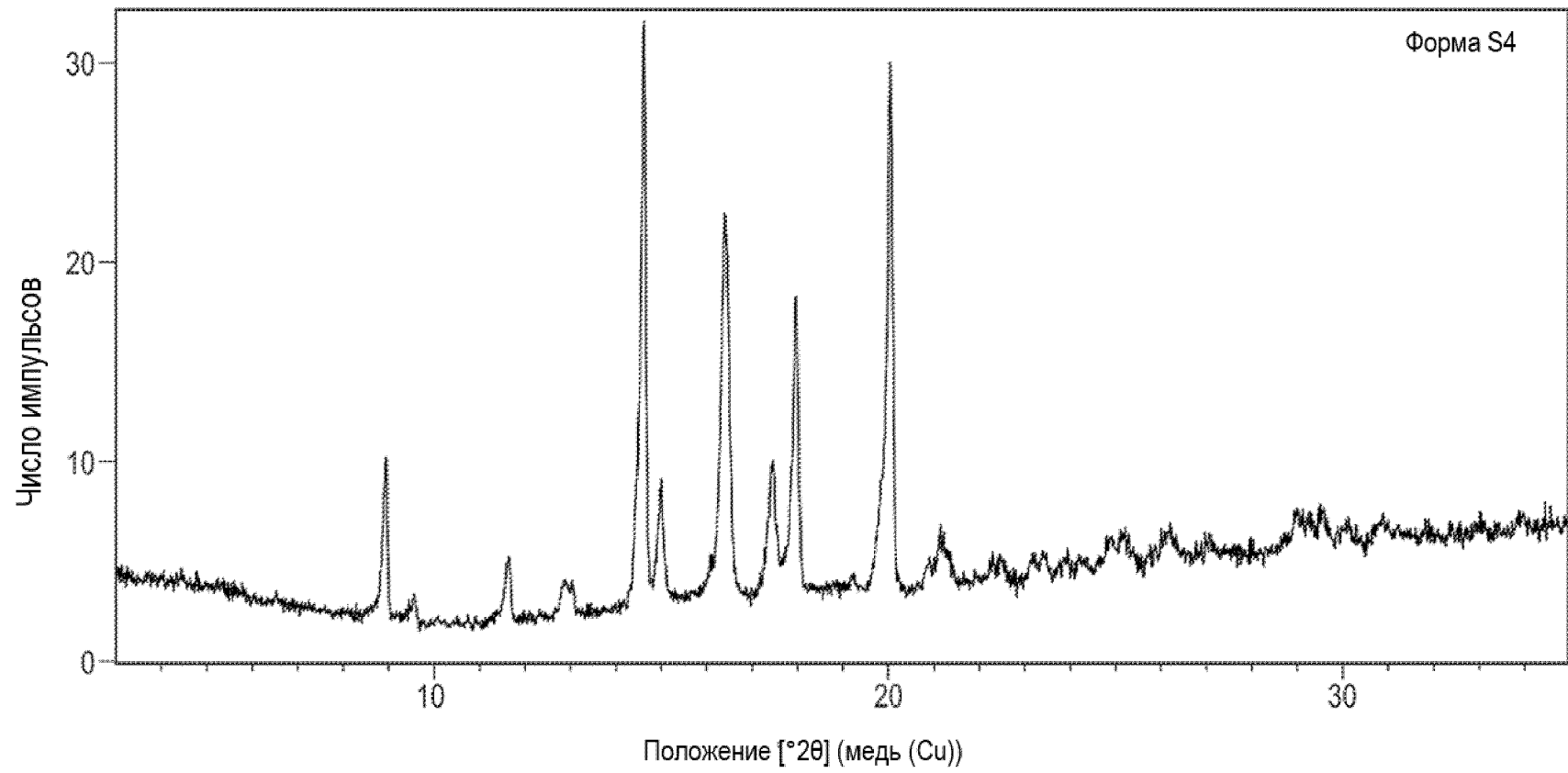
ФИГ. 3

График изотермы ДСП для формы S1

Темп.: 25,0°C  
Способ: Стандартный двойной цикл мин: 30 мин, макс: 500 мин

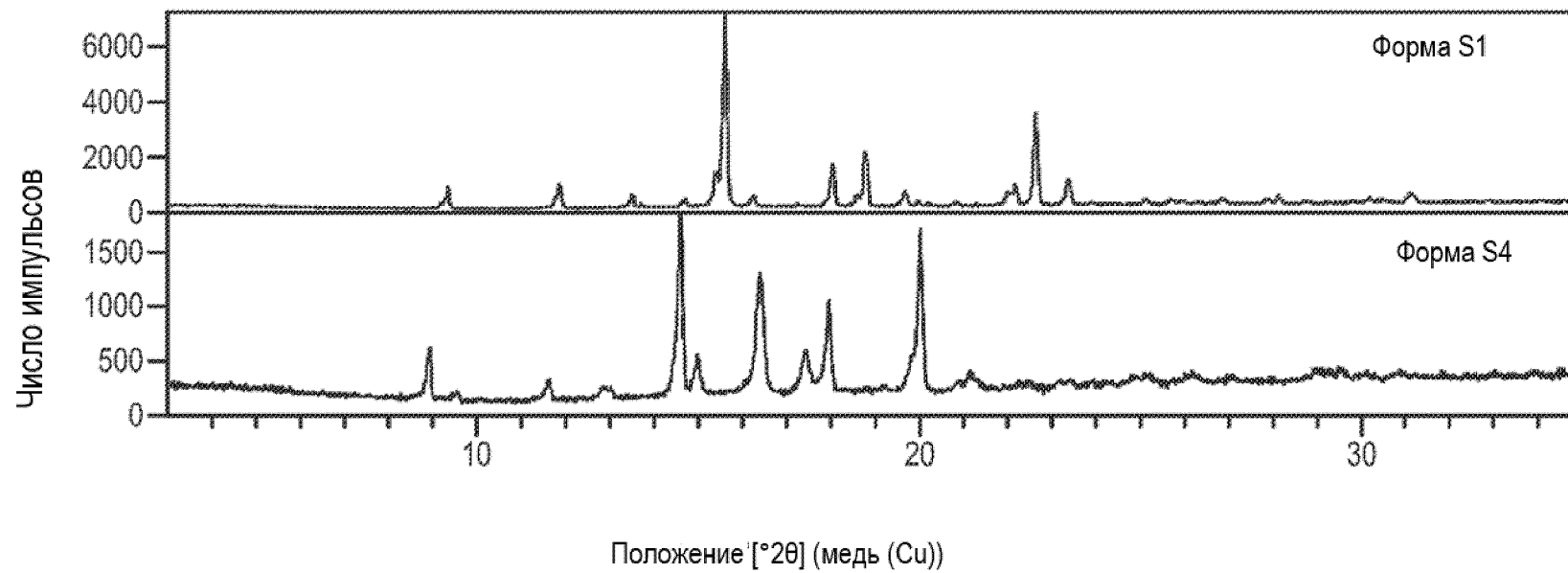


ФИГ. 4

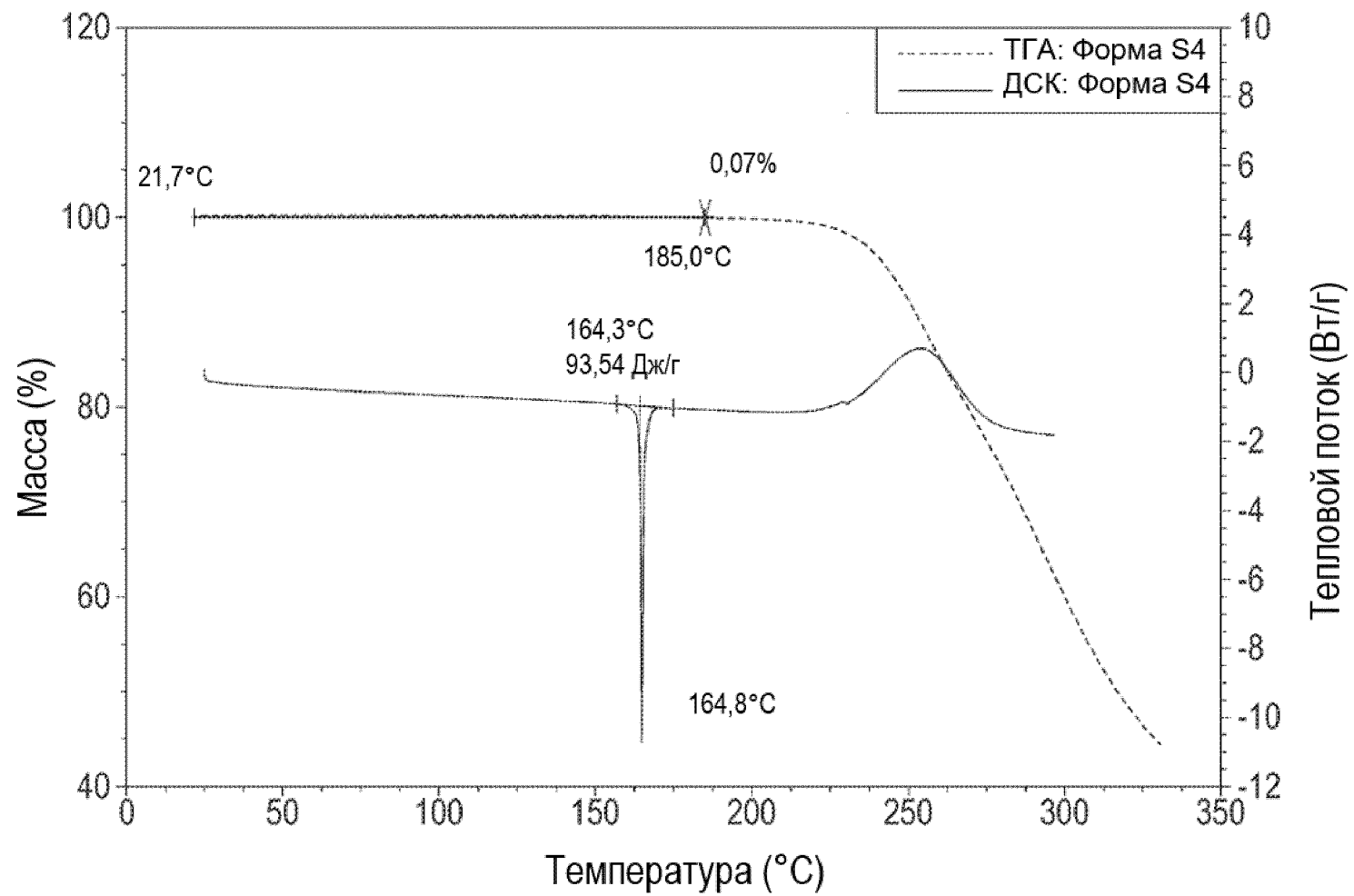


ФИГ. 5

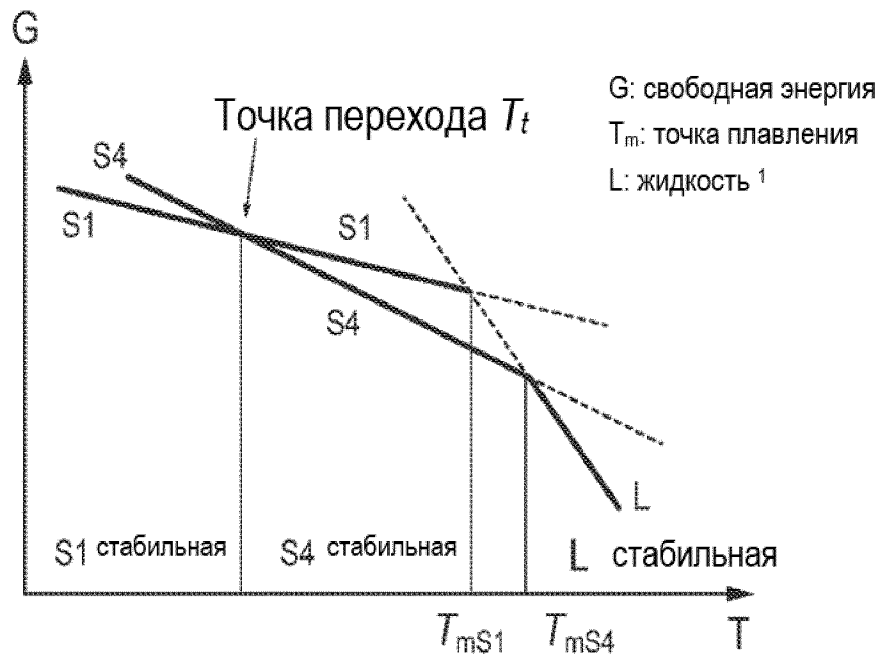




ФИГ. 6

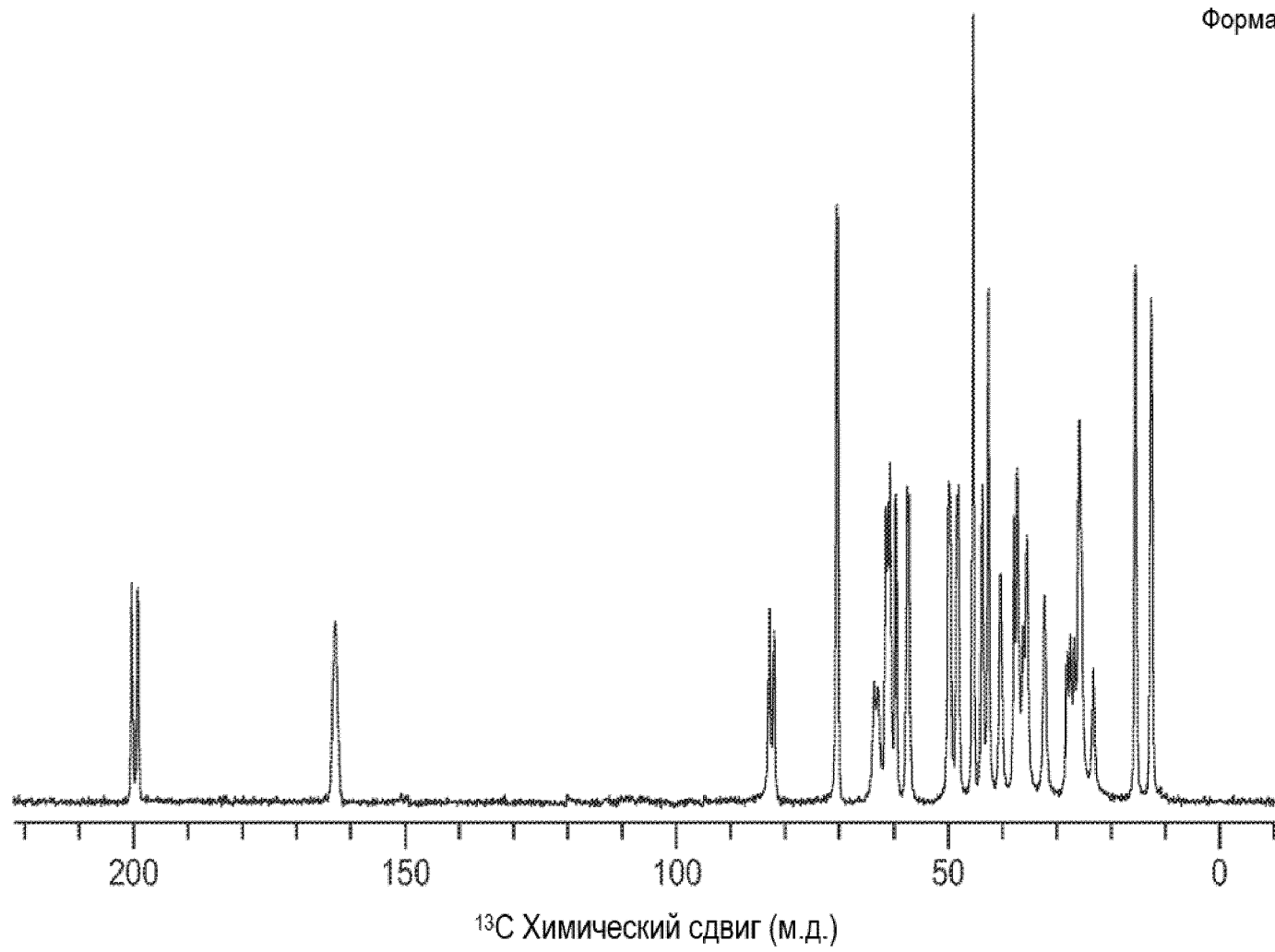


ФИГ. 7

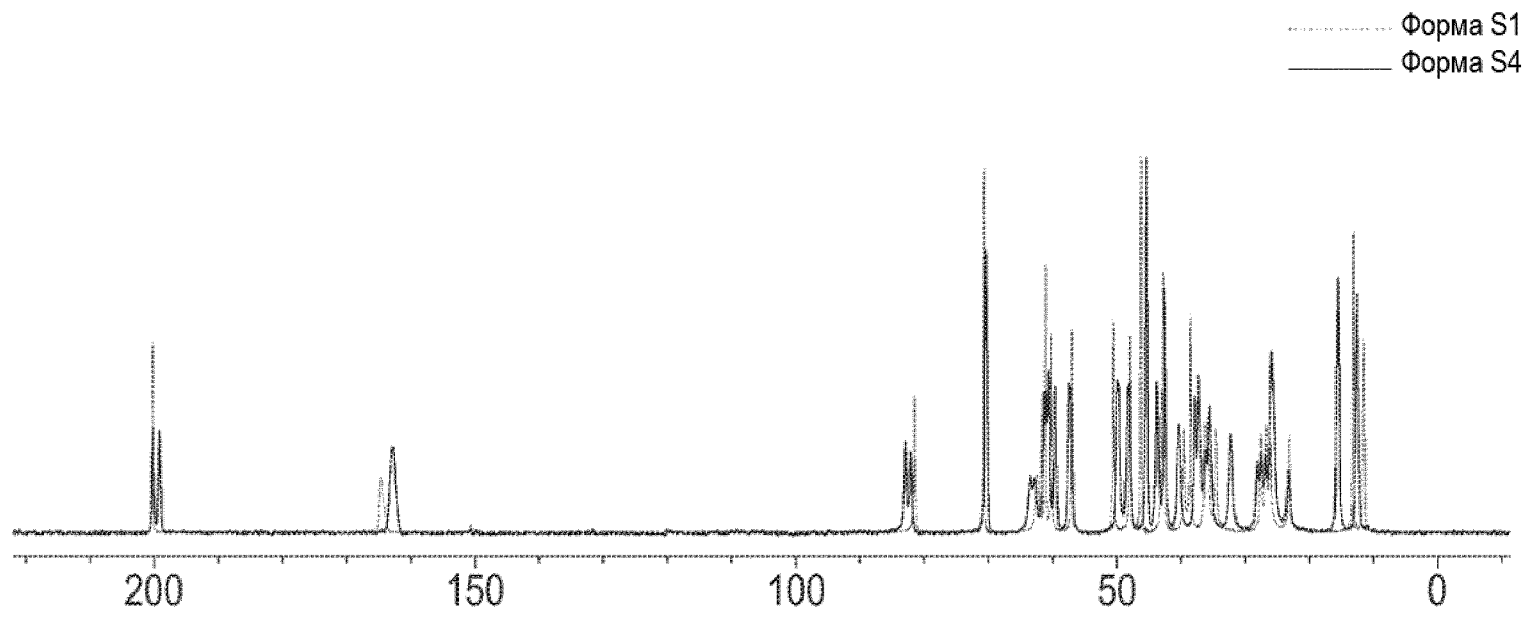
Энантиотропия

ФИГ. 8

Форма S4



ФИГ. 9

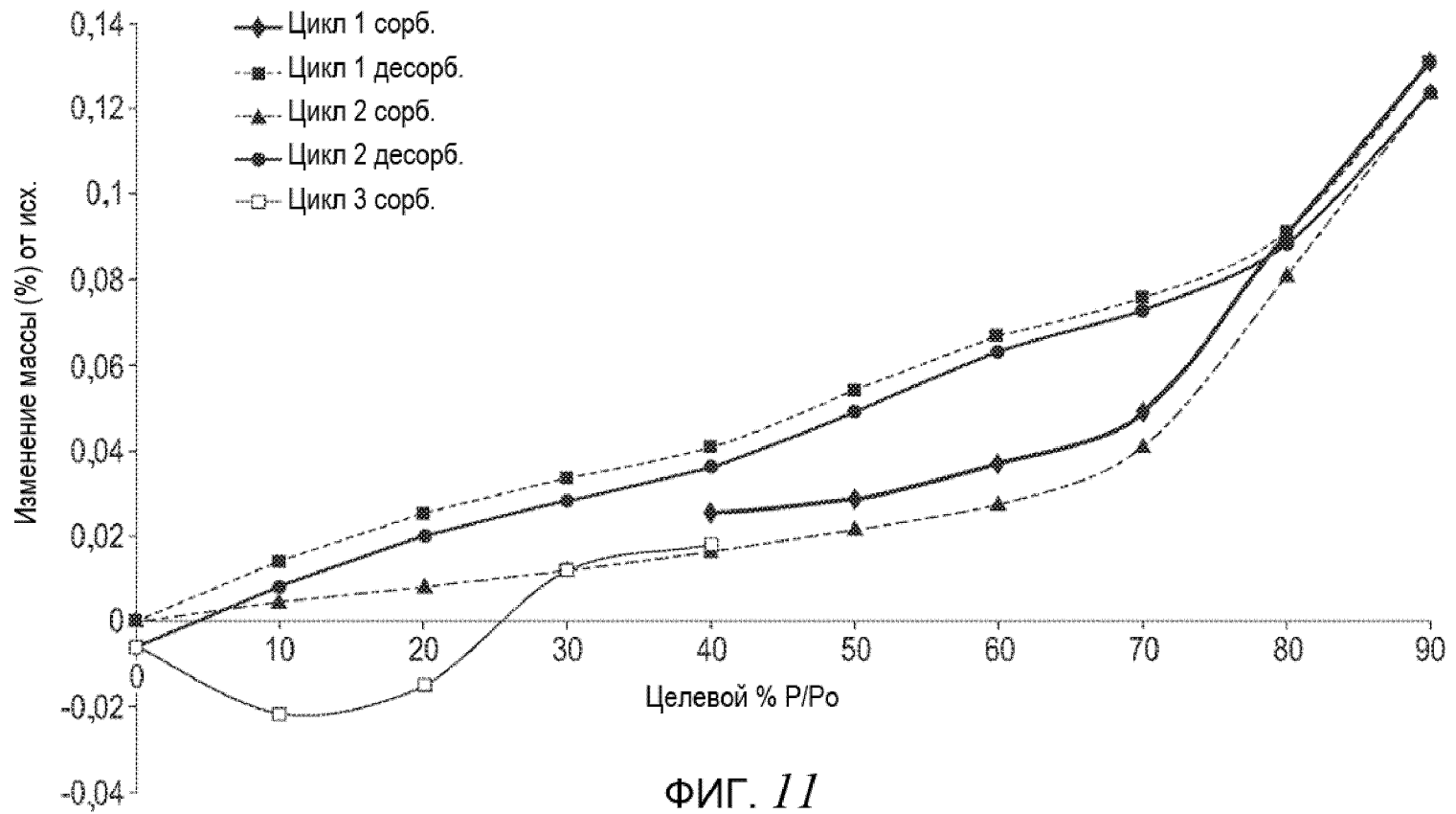


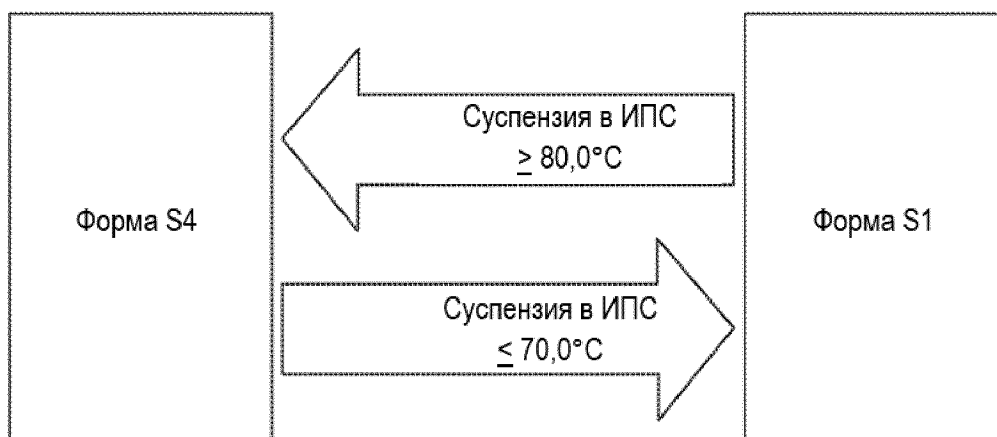
$^{13}\text{C}$  Химический сдвиг (м.д.)

**ФИГ. 10**

График изотермы ДСП для формы S4

Темп.: 25,0°C  
Способ: Стандартный двойной цикл мин: 30 мин, макс: 500 мин





ФИГ. 12