



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123534** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 09472**
(22) Дата подання заявки: **16.02.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.04.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/939,985**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.02.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.11.2016, Бюл.№ 21**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.04.2021, Бюл.№ 16**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/016052, 16.02.2015**

(72) Винахідник(и):
**Афтеб Дена Т. (US),
Газ Нейтан (US),
Лау Стивен (US),
Геміл Ноел (GB),
Вокер Трейсі (GB),
Гелбрейт Джена (GB),
Йау Саймон (US),
Ша Галід (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ЕКСЕЛІКСИС, ІНК.,
210 East Grand Avenue, South San Francisco,
CA 94080, United States of America (US)**
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2010083414 A1, 22.07.2010
WO 2012009722 A1, 19.01.2012
CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic
Compounds", TOPICS IN CURRENT
CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE,
(1998), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163
– 208**

(54) КРИСТАЛІЧНІ ТВЕРДІ ФОРМИ N-{4-[(6,7-ДИМЕТОКСИХІНОЛІН-4-ІЛ)ОКСИ]ФЕНІЛ}-N'-(4-ФЛУОРОФЕНІЛ)ЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСАМІДУ, СПОСОБИ ОТРИМАННЯ І СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Цей винахід належить до нових кристалічних твердих форм хімічної сполуки N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (сполуки 1) та його сольватів, в тому числі гідратів, які можна застосовувати для лікування раку. Також описуються фармацевтичні композиції, що містять кристалічні тверді форми, і способи отримання кристалічних твердих форм, а також способи їх застосування для лікування раку, зокрема раку щитовидної залози, раку передміхурової залози, гепатоцелюлярного раку, раку нирок і недрібноклітинної карциноми легенів. Кристалічні тверді форми можуть застосовуватися для отримання L-малатної солі кабозантинібу.

UA 123534 C2

Претензія на пріоритет

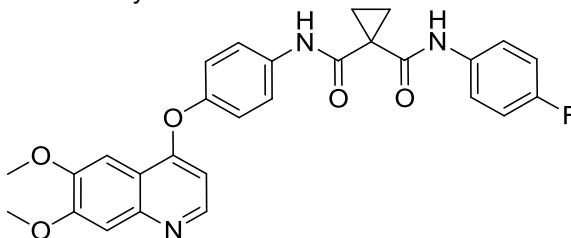
[0001] Ця заявка заявляє пріоритет за заявкою на патент США № 61/939985, що подана 14 лютого 2014 року. Повний зміст вищевказаної заявки включений в Цей документ за посиланням.

Галузь техніки

[0002] Цей винахід відноситься до нових кристалічних твердих форм хімічної сполуки N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду та її сольватів, в тому числі гідратів, які можна застосовувати для лікування раку. Також описуються фармацевтичні композиції, що містять кристалічні тверді форми, та способи отримання кристалічних твердих форм, а також способи їх застосування для лікування раку, зокрема, раку щитовидної залози, раку передміхурової залози, гепатоцелюлярного раку, раку нирок та недрібноклітинної карциноми легенів.

Рівень техніки

[0003] У публікаціях, що належать одному і тому ж правовласникові за РСТ №WO 2005/030140, включених за посиланням у цей документ у повному обсязі, розкривають нові інгібітори багатьох рецепторних тирозинкіназ (RTK), що залучаються в ріст пухлини та ангіогенез, патологічне ремоделювання кісткової тканини та метастатичне прогресування раку. Зокрема, сполука N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід безпосередньо описана в WO 2005/030140 у якості інгібітора RTK. Хімічна структура N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду представлена сполукою 1.



Сполука 1

[0004] Було виявлено, що сполука 1 характеризується величиною IC₅₀ Ret-ферменту близько 5,2 нМ (дигідрат) і величиною IC₅₀ с-Met-ферменту близько 1,3 нМ (дигідрат). Аналіз, який застосовували для вимірювання даної активності с-Met, описаний в абзаці [0458] в WO2005/030140.

[0005] В ході початкових експериментів із розробки було виявлено, що сполука 1 (вільна основа) належить до сполуки класу II по BCS, що володіє низькою розчинністю та високою проникністю. Оскільки спостерігали, що сполука 1 володіє низькою розчинністю в воді, її спочатку розглядали як таку, що не підходить для розробки твердої пероральної форми дозування, і через це розробка фармацевтичного препарату була направлена на пошук солі з відповідними гігроскопічністю, термостабільністю, хімічною стабільністю, фізичною стабільністю та розчинністю.

[0006] Потім була ідентифікована малатна сіль сполуки 1, яка описана в WO 2010/083414, повний зміст якого включено у цей документ за посиланням, для забезпечення прийнятної комбінації кристалічності, розчинності і стабільності у порівнянні із вільною основою кабозантинібу. 29 листопада 2012 року S-малатна сіль N-{4-[(6,7-диметоксихінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (також відома як кабозантиніб або COMETRIQ®) була схвалена Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США для лікування прогресуючого метастатичного медулярного раку щитовидної залози (МТЗ). В грудні 2013 року Європейський Комітет із лікарських препаратів для людини (CHMP) виніс позитивне рішення за заявкою на реєстрацію (MAA), яка була представлена в Європейське агентство лікарських засобів, або ЕМА, для COMETRIQ, призначеного для пропонованого показання при прогресуючому, нерезектабельному, місцево поширеному або метастатичному МТЗ. Зараз кабозантиніб оцінюють у широкій програмі розвитку, в тому числі в безперервних базових клінічних дослідженнях фази 3 при метастатичному нирково-клітинному раку (RCC) та поширеному гепатоцелюлярному раку (HCC).

[0007] Крім терапевтичної ефективності Заявник продовжує докладати зусиль для отримання відповідної форми(форм) сполуки 1, яка володіє відповідними якостями, пов'язаними з обробкою, виготовленням, стабільністю при зберіганні та/або застосуванні у якості лікарського засобу. Відповідно, пошук нових кристалічних твердих форм сполуки 1, які володіють деякими або всіма із таких необхідних якостей, залишається життєво важливим для розробки лікарських засобів. Таким чином, в цьому документі описані нові кристалічні тверді форми сполуки 1, які

можуть застосовуватися у фармацевтичних композиціях для лікування проліферативних захворювань, таких як рак.

Суть винаходу

[0008] Ці та інші потреби задовольняються цим винаходом, який направлений на нові кристалічні тверді форми сполуки 1, а також фармацевтичні композиції, що їх містять, способи застосування та способи отримання таких кристалічних твердих форм. Кристалічні тверді форми включають в себе кристалічні тверді форми вільної основи, а також кристалічні тверді форми сольовату, в тому числі гідрату. Серед інших застосувань кристалічні тверді форми сполуки 1 застосовують для отримання фармацевтичних композицій, які, як передбачається, є корисними при лікуванні раку. Відповідно, один аспект цього винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість твердої форми сполуки 1.

[0009] Як було вказано раніше, сполука 1 пригнічує багато рецепторних тирозинкіназ (RTK), що залучаються в ріст пухлини та ангіогенез, патологічне ремоделювання кісткової тканини і метастатичне прогресування раку. Відповідно, кристалічні тверді форми сполуки 1 є застосованими для лікування раку. Таким чином, інший аспект цього винаходу відноситься до способу лікування раку, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективні кількості твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі. Цей винахід також направлений на способи отримання кристалічних твердих форм сполуки 1.

[0010] У якості додаткового аспекту, будь-які кристалічні тверді форми, описані в цьому документі, можуть застосовуватися для отримання фармацевтично прийнятних солей N-{4-[(6,7-диметоксигінолін-4-іл)окси]феніл}-N'-(4-флуорофеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду, в тому числі його S-малатної солі, яка реалізується на ринку як кабозантиніб.

Короткий опис графічних матеріалів

[0011] Різні аспекти цього винаходу проілюстровані з посиланням на наступні графічні матеріали.

[0012] На ФІГ. 1 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) аморфної сполуки 1, отриманої за допомогою ліофілізації.

[0013] На ФІГ. 2 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) для форми I сполуки 1

[0014] На ФІГ. 3 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми I сполуки 1, виконуваного в діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0015] На ФІГ. 4 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми I сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0016] На ФІГ. 5 показаний спектр інфрачервоної спектроскопії з використанням перетворення Фур'є (FT-IR) для форми I сполуки 1.

[0017] На ФІГ. 6 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми I сполуки 1.

[0018] На ФІГ. 7 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) для форми II сполуки 1.

[0019] На ФІГ. 8 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми II кристалічної сполуки 1, виконуваного у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0020] На ФІГ. 9 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми II сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0021] На ФІГ. 10 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми II сполуки 1.

[0022] На ФІГ. 11 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) для форми III сполуки 1.

[0023] На ФІГ. 12 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми III сполуки 1, виконуваного у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0024] На ФІГ. 13 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми III сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[0025] На ФІГ. 14 показаний спектр інфрачервоної спектроскопії із використанням перетворення Фур'є (FT-IR) для форми III сполуки 1.

[0026] На ФІГ. 15 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми III сполуки 1.

[0027] На ФІГ. 16 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської

дифракції (XRPD) для форми XXVIII сполуки 1.

[00028] На ФІГ. 17 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми XXVIII сполуки 1, виконуваного у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

5 [00029] На ФІГ. 18 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми XXVIII сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[00030] На ФІГ. 19 показаний спектр інфрачервоної спектроскопії із використанням перетворення Фур'є (FT-IR) для форми XXVIII сполуки 1.

10 [00031] На ФІГ. 20 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми XXVIII сполуки 1.

[00032] На ФІГ. 21 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) для форми XXX сполуки 1.

15 [00033] На ФІГ. 22 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми XXX сполуки 1, виконуваного у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[00034] На ФІГ. 23 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми XXX сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[00035] На ФІГ. 24 показаний спектр інфрачервоної спектроскопії із використанням перетворення Фур'є (FT-IR) для форми XXX сполуки 1.

20 [00036] На ФІГ. 25 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми XXX сполуки 1.

[00037] На ФІГ. 26 показана дифрактограма експериментальної порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) для форми XXXI сполуки 1.

25 [00038] На ФІГ. 27 показана термограма термогравіметричного і диференціального термічного аналізу (TG/DTA) для форми XXXI сполуки 1, виконуваного у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

[00039] На ФІГ. 28 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) для форми XXXI сполуки 1, виконуваної у діапазоні 30-300 °C за 10 °C/хв.

30 [00040] На ФІГ. 29 показаний спектр інфрачервоної спектроскопії із використанням перетворення Фур'є (FT-IR) для форми I сполуки XXXI.

[00041] На ФІГ. 30 показаний спектр ядерно-магнітного резонансу ¹H (ЯМР) для форми XXXI сполуки 1.

Детальний опис суті винаходу

Визначення

35 [00042] При описі сполук, композицій, методів і способів згідно із даним винаходом наступні терміни мають такі значення, якщо не вказане інше.

40 [00043] Термін "сольват" означає комплекс або агрегат, утворений одною або більше молекулами розчиненої речовини, тобто кристалічної сполуки 1, і одною або більше молекулами розчинника. Такі сольвати, як правило, характеризуються практично постійним молярним співвідношенням розчиненої речовини і розчинника. Цей термін також включає в себе клатрати, в тому числі клатрати з водою. Типові розчинники включають в себе, наприклад, воду, метанол, етанол, ізопропанол, оцтову кислоту і т. п. Коли розчинник являє собою воду, створений сольват являє собою гідрат.

45 [00044] "Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для здійснення лікування при введенні суб'єкту, що потребує лікування. Наприклад, терапевтично ефективна кількість описана нижче. Кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка визначає "терапевтично ефективну кількість", буде змінюватися в залежності від сполуки, хворобливого стану та його важкості, віку суб'єкта, що підлягає лікуванню і т. п. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена традиційно фахівцем в даній галузі техніки, маючи на увазі його
50 власні знання і цей опис. Таким чином, "терапевтично ефективна кількість" сполуки 1 відноситься до кількості, достатньої для лікування суб'єкта, що страждає будь-якою із безлічі форм раку, що обумовлені атиповою проліферацією клітин і ангиогенезом. Терапевтично ефективна кількість згідно із даним винаходом являє собою кількість, терапевтично застосовувану для лікування або попередження хворобливих станів та порушень, розглянутих в
55 цьому документі. Сполука 1 (в тому числі форми в твердому стані, описані в цьому документі) володіє терапевтичною активністю пригнічення, регуляції та/або модуляції сигнальної трансдукції кіназ, наприклад, описаних у WO2005-030140.

60 [00045] "Здійснення лікування" або "лікування", прийняте в цьому документі, означає лікування хворобливого стану людини, в якій хворобливий стан характеризується атиповою проліферацією клітин та інвазією, при цьому воно включає щонайменше одно із: (i)

попередження хворобливого стану, що виникає у людини, зокрема, коли така людина схильна до хворобливого стану, але ще не був встановлений діагноз про його наявність; (ii) пригнічення хворобливого стану, тобто гальмування його розвитку; і (iii) полегшення хворобливого стану, тобто забезпечення ремісії хворобливого стану.

5 [00046] Термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до речовини, яка не є біологічно або іншим чином, небажаною. Наприклад, термін "фармацевтично прийнятний носій" відноситься до речовини, яка може бути включена в композицію і введена суб'єкту без індукування небажаних біологічних ефектів або несприятливої взаємодії з іншими компонентами композиції. Такі фармацевтично прийнятні речовини, як правило, відповідають
10 необхідним стандартам токсикологічного та виробничого випробування і включають в себе такі речовини, які визначені в якості відповідних неактивних інгредієнтів Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США.

[00047] Термін "лікарська форма" відноситься до фізично дискретної одиниці, придатної для дозування суб'єкту, тобто кожна одиниця містить попередньо визначену кількість сполуки згідно
15 із даним винаходом, розраховану для досягнення необхідного терапевтичного ефекту або окремо, або в комбінації з одною або більше додаткових одиниць. Наприклад, такі одиничні лікарські форми можуть являти собою капсули, таблетки, пігулки і т. п.

[00048] Термін "аморфний", який застосовується в цьому документі, відноситься до твердої форми молекули та/або іону, яка не є кристалічною. Аморфна тверда речовина не дає певної
20 рентгенівської дифрактограми із гострими максимумами.

[00049] Термін "практично чистий", який застосовується в цьому документі, означає, що тверда форма сполуки 1 містить щонайменше близько 90 масових відсотків вказаної сполуки, виходячи з маси такої твердої форми. Термін "щонайменше близько 90 масових відсотків" без обмеження застосовуваності принципів еквівалентів щодо об'єму формули винаходу, включає,
25 але не обмежуючись цим, наприклад, близько 90, близько 91, близько 92, близько 93, близько 94, близько 95, близько 96, близько 97, близько 98, близько 99 і близько 100 масових відсотків, виходячи з маси вказаної твердої форми. Решта твердої форми сполуки 1 може містити іншу тверду форму(-и) сполуки 1 та/або домішки після реакції, та/або домішки після обробки, які з'являються, наприклад, при отриманні кристалічної форми. Присутність домішок після реакції
30 та/або домішок після обробки може бути визначена за допомогою аналітичних технологій, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу, мас-спектроскопія та/або інфрачервона спектроскопія.

Варіанти реалізації винаходу

[00050] Цей винахід відноситься до твердих сольватних форм сполуки 1, а також
35 несольватованих (інакше відомих як "безводні" або "форми вільної основи") кристалічних твердих форм сполуки 1. Кожна із форм, описаних в цьому документі, являє окремі аспекти цього винаходу. Незважаючи на те, що в цьому документі описані кристалічні тверді форми, цей винахід також відноситься до нових композицій, що містять описані кристалічні тверді форми. Терапевтичне застосування описаних кристалічних твердих форм, а також терапевтичні
40 композиції, що їх містять, являють окремі аспекти цього винаходу. Технології, що застосовуються для характеристики кристалічних твердих форм, описані в прикладах нижче. Такі технології, сами по собі або в комбінації, можуть застосовуватися для характеристики кристалічних форм, описаних в цьому документі. Кристалічні тверді форми також можуть бути охарактеризовані із посиланням на описані фігури.

45 Кристалічні тверді форми сполуки 1

[00051] Цей винахід відноситься до кристалічних твердих форм сполуки 1. Кристалічні
тверді форми включають в себе:

- кристалічну дигідратну форму сполуки, що називається форма I сполуки 1;
- кристалічну сольватну форму сполуки, що називається форма II сполуки 1;
- 50 - кристалічну безводну ("форму вільної основи") форму сполуки 1, що називається форма III сполуки 1;
- кристалічну безводну ("форму вільної основи") форму сполуки 1, що називається форма XXVIII сполуки 1;
- кристалічну безводну ("форму вільної основи") форму сполуки 1, що називається форма
55 XXX сполуки 1; і
- кристалічну дигідратну форму сполуки 1, що називається форма XXXI сполуки 1.

[00052] Назви, що застосовуються в цьому документі для характеристики конкретної форми, наприклад "форма I" тощо, не слід обмежувати так, що виключається будь-яка інша речовина, що володіє подібними або ідентичними фізичними та хімічними характеристиками, а швидше,
60 такі назви застосовують лише у якості ідентифікаторів, які слід тлумачити згідно з інформацією

про характеристику, що представлена в цьому документі.

[00053] Кожна форма сполуки 1 являє собою окремий аспект цього винаходу. Суміші кристалічних твердих форм сполуки 1 являють собою інший аспект цього винаходу. Форма сполуки 1 володіє різними необхідними якостями для розробки.

5 [00054] Форма I сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:

(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 2, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

10 (ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 2.

[00055] Форма I сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 10,1, 11,9, 12,9, 14,4, 16,0, 23,0, 23,6 і 24,7 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма I сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 10,1, 11,9, 12,9, 14,4, 16,0 і 23,6 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма I сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 10,1 і 12,9 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма I сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 11,9, 14,4, 16,0 і 23,6 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

20 [00056] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми I сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 3-6) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, термогравіметричний/диференціальний аналіз (TG/DTA) форми I сполуки 1 показав втрату маси на 6,5 відсотків за 25-80°C, що відповідає втраті 1,92 моль води, що вказує на те, що форма I сполуки 1 являє собою дигідрат (ФІГ. 3). Гігроскопічність та сорбційні якості форми I сполуки 1, на які вказує дуже невелике збільшення маси при від 40 % RH до 90 % RH, вказують на те, що форма I сполуки 1 є стабільною та негігроскопічною за більш високої вологості.

[00057] Форма I сполуки 1 може бути отримана за допомогою перемішування суміші форми I сполуки 1 або аморфної сполуки 1 і ТГФ за температури навколишнього середовища до розчинення сполуки 1. Потім порціями додають воду і суміш перемішують протягом достатньої кількості часу. Тверду форму I сполуки 1 збирають і висушують.

[00058] Форма II сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:

(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 7, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

35 (ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 7.

[00059] В одному варіанті реалізації винаходу форма II сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,4, 11,6, 12,1, 12,6, 12,9, 14,8, 14,9, 18,0, 18,8 і 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма II сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,4, 11,6, 12,1, 12,6, 12,9, 14,8, 14,9 і 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма II сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 11,6, 12,1, 12,6, 12,9 і 14,9 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма II сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,4, 8,6, 14,9 і 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

[00060] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми II сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 8-10) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, термогравіметричний/диференціальний аналіз (TG/DTA) форми II сполуки 1 показав втрату маси на 9,8 відсотків, обумовлену втратою в суміші тетрагідрофурану (ТГФ) і води (ФІГ. 8).

[00061] Форма II сполуки 1 може бути отримана за допомогою перемішування суміші форми I сполуки 1 і ТГФ за температури навколишнього середовища до розчинення форми I сполуки 1. Потім порціями додають воду і суміш перемішують протягом достатньої кількості часу. Тверду форму II сполуки 1 збирають і висушують.

55 [00062] Форма III сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:

(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 11, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

60 (ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 11.

[00063] В одному варіанті реалізації винаходу форма III сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 7,0, 7,8, 9,4, 11,1, 12,6, 14,1, 15,5, 17,322, 3 і 24,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма III сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 7,0, 7,8, 9,4, 11,1, 12,6, 14,1, 22,3 і 24,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма III сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 9,4, 12,6, 22,3 і 24,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма III сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 7,0, 7,8, 11,1 і 14,1 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$).

[00064] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми III сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 12-15) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, при TG/DTA аналізі форми III сполуки 1 спостерігали відсутність втрати маси, що вказує на те, що форма III сполуки 1 являє собою безводну речовину (ФІГ. 12). Гігроскопічність і сорбційні якості форми III сполуки 1, на які вказує дуже невелике збільшення маси при від 0 % RH до 80 % RH, вказують на те, що форма III сполуки 1 є негігроскопічною згідно із класифікацією Європейської фармакопії.

[00065] Форма III сполуки 1 може бути отримана за допомогою перемішування суміші форми I сполуки 1 і ТГФ за температури навколишнього середовища до розчинення форми I сполуки 1. Суміш потім нагрівають до температури щонайменше 40 °C і знижують тиск до близько 100 торр. Потім близько половину об'єму ТГФ видаляли за допомогою дистиляції, в колбу додавали метанол до досягнення близько початкового об'єму. Дану дистиляцію повторювали щонайменше два рази і суміш повертали до температури навколишнього середовища і тиску. Отримані тверді частки збирали і висушували.

[00066] Форма XXVIII сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:
(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 16, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

(ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 16.

[00067] В одному варіанті реалізації винаходу форма XXVIII сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,5, 9,5, 11,8, 12,3, 13,04, 15,5, 16,9, 17,7, 19,1, 21,7 і 22,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма XXVIII сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,5, 9,5, 11,8, 12,3, 13,0, 17,7, 19,1 і 22,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма XXVIII сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 9,5, 11,8, 13,0 і 22,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма XXVIII сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить піки при 6,5, 12,3, 17,7, 19,1 ($2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$).

[00068] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми XXVIII сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 17-20) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, при TG/DTA аналізі форми XXVIII сполуки 1 спостерігали відсутність втрати маси, що вказує на те, що форма XXVIII сполуки 1 являє собою безводну речовину (ФІГ. 17). Гігроскопічність і сорбційні якості, на які вказує дуже невелике збільшення маси при від 0 % RH до 80 % RH, вказують на те, що форма XXVIII сполуки 1 є негігроскопічною.

[00069] Форма XXVIII сполуки 1 може бути отримана за допомогою об'єднання форми I сполуки 1 і 1-бутанолу за низької температури (наприклад, 0-10°C) протягом кількох днів. Тверду форму XXVIII сполуки 1 виділяли за допомогою фільтрації і висушували на повітрі. В альтернативній процедурі із аморфної сполуки 1 може бути утворена суспензія в нітродметані протягом кількох днів за кімнатної температури. Отриману тверду форму XXVIII сполуки 1 потім збирають, висушують і десольвують при TG/DTA за 110 °C протягом 15 хвилин.

[00070] Форма XXX сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:

(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 21, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

(ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 21.

[00071] В одному варіанті реалізації винаходу форма XXX сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), що містить

піки при 7,2, 7,5, 10,0, 12,0, 12,4, 13,5, 15,8 і 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма XXX сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 7,2, 7,5, 10,0, 12,0, 12,4, 13,5 і 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма XXX сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 10,0, 12,0 і 12,4 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма XXX сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 7,2, 7,5, 13,5 і 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

[00072] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми XXX сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 21-25) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, при TG/DTA аналізі форми XXX сполуки 1 спостерігали відсутність втрати маси що вказує на те що форма XXX сполуки 1 являє собою безводну речовину (ФІГ. 22). Гігроскопічність і сорбційні якості форми XXX сполуки 1 вказують на те, що форма XXX сполуки 1 є гігроскопічною згідно із класифікацією Європейської фармакопії.

[00073] Форма XXX сполуки 1 може бути отримана за допомогою додавання аморфної сполуки 1 в контейнер. Контейнер поміщають незапечатаним всередину більшого контейнера, який містить пропанон. Через кілька днів речовина може бути десольватована при TG/DTA за 105°C протягом 25 хвилин із наступною десольватацією за 100°C протягом 40 хвилин із отриманням форми XXX сполуки 1.

[00074] Форма XXXI сполуки 1 може характеризуватися щонайменше одним із наступного:

(i) дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить два або більше піків, як зображено на ФІГ. 26, де вимірювання кристалічної форми представлено за температури навколишнього середовища всередині приміщення; і

(ii) спектром порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті, згідно із дифрактограмою, показаною на ФІГ. 26.

[00075] В одному варіанті реалізації винаходу форма XXXI сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 5,0, 10,0, 11,9, 13,0, 14,4, 16,1, 19,9, 21,4 і 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В іншому варіанті реалізації винаходу форма XXXI сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 5,0, 10,0, 11,9 і 13,0 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В додатковому варіанті реалізації винаходу форма XXXI сполуки 1 може характеризуватися дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції ($\text{CuK}\alpha$), що містить піки при 14,4, 16,1, 19,9 і 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

[00076] Інші якості в твердому стані, які можуть застосовуватися для характеристики форми XXXI сполуки 1, показані на ФІГ. (ФІГ. 27-30) і розглянуті в прикладах нижче. Наприклад, спостерігали втрату маси на 6,61 відсотків при TG/DTA аналізі форми XXXI сполуки 1, що вказує на те, що форма XXXI сполуки 1 являє собою дигідрат (ФІГ. 27).

[00077] Форма XXXI сполуки 1 може бути отримана за допомогою перемішування суміші форми III сполуки 1 в 2-метилтетрагідрофурані за $0-10^{\circ}\text{C}$ протягом щонайменше двох тижнів із забезпеченням насичення. Додавали форму I сполуки 1 і форму XXXI сполуки 1 і суміш перемішували протягом кількох днів із забезпеченням повного перетворення на форму XXXI сполуки 1. Тверда речовину виділяли за допомогою фільтрації під вакуумом і висушували на фільтрі.

[00078] В одному варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу, яка являє собою практично чисту форму I сполуки 1.

[00079] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу, яка являє собою практично чисту форму II сполуки 1.

[00080] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу, яка являє собою практично чисту форму III сполуки 1.

[00081] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу, яка являє собою практично чисту форму XXVIII сполуки 1.

[00082] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу, яка являє собою практично чисту форму XXX сполуки 1.

[00083] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід відноситься до твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації

винаходу, яка являє собою практично чисту форму XXXI сполуки 1.

[00084] Додатковий аспект цього винаходу відноситься до сумішей кристалічних твердих форм сполуки 1, описаних в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу.

5 [00085] Кожна із кристалічних твердих форм сполуки 1, описаних в цьому документі, володіє унікальними характеристиками, які можуть відрізняти їх одну від одної. Такі характеристики можуть бути зрозумілі з порівняння фізичних властивостей форм в твердому стані, які представлені в прикладах нижче.

10 [00086] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлено на кристалічну тверду форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 із дифрактограмою XRPD, обрану із групи, що складається із:

Сполука 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	11,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,4
23,0	14,8	14,1	15,5	13,5	16,1
23,6	14,9	15,5	16,9	15,8	19,9
24,7	18,0	17,3	17,7	19,8	21,4
	18,8	22,3	19,1		23,8
	20,2	24,3	21,7		
			22,3		

15 [00087] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлено на кристалічну тверду форму I, II, II, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 із дифрактограмою XRPD, обрану із групи, що складається із:

Сполука 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	8,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,3
23,6	14,8	14,1	17,7	13,5	14,4
	14,9	22,3	19,1	19,8	16,1
	20,2	24,3	22,3		19,9
					23,8

20 [00088] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлено на кристалічну тверду форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 із дифрактограмою XRPD, обрану із групи що складається із:

Сполука 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
11,9	6,4	7,0	6,5	7,2	14,4
14,4	8,6	7,8	12,3	7,5	16,1
16,0	14,9	11,1	17,7	13,5	19,9
23,6	20,2	14,1	19,1	19,8	23,8

25 [00089] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлено на кристалічну тверду форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 із дифрактограмою XRPD, обрану із групи що складається із:

Сполука 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	11,6	9,4	9,5	10,0	5,0
12,9	12,1	11,5	11,8	12,0	10,0
	12,6	12,6	13,0	12,4	11,9
	12,9	22,3	22,3		13,0
	14,9	24,3			14,3

5 [00090] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлено на кристалічну тверду форму сполуки 1 за пп. 1-5 формули винаходу, що характеризується представленими дифрактограмами XRPD:

Сполука 1				
Форма I	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
ФІГ. 2	ФІГ. 11	ФІГ. 16	ФІГ. 21	ФІГ. 26

10 [00091] Як вказано вище, описані в цьому документі об'єкти можуть застосовуватися для утворення L-малатної солі [4-(6,7-диметокси-хінолон-4-іл-окси)-феніл]-амід-(4-флуоро-феніл)-аміду циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти (кабозантиніб). Наприклад, L-яблучну кислоту можуть додавати до розчину [4-(6,7-диметокси-хінолон-4-іл-окси)-феніл]-амід-(4-флуоро-феніл)-аміду циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти в формі вільної основи в етанолі з підтриманням температури близько 25 °С. Потім додають карбон (0,5 кг) і кремній-тіол (0,1 кг) і отриману суміш нагрівають до близько 78 °С, за яких додають воду (6,0 кг). Реакційну суміш 15 потім фільтрують із подальшим додаванням ізопропанолу (38,0 кг) і забезпечують охолодження до близько 25 °С. Продукт виділяють за допомогою фільтрації, а також промивають ізопропанолом (20,0 кг) і висушують за близько 65 °С із отриманням L-малатної солі [4-(6,7-диметокси-хінолон-4-іл-окси)-феніл]-амід-(4-флуоро-феніл)-аміду циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти.

20 Фармацевтичні композиції та способи лікування

25 [00092] Інший аспект цього винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну кристалічну тверду форму сполуки 1, описану в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу або їхніх комбінацій, і фармацевтично прийнятному наповнювача. Фармацевтичні композиції на основі сполуки 1 були описані, наприклад, у публікаціях заявок на патент, що належать одному і тому ж правовласникові за РСТ №№ WO 2005/030140, WO 2012/009722 і WO 2012/109510, кожна з яких включена за посиланням у цей документ у повному обсязі.

30 [00093] Кількість кристалічної твердої форми сполуки 1 або комбінацій на її основі в фармацевтичній композиції може являти собою терапевтично ефективну кількість. Кристалічні тверді форми сполуки 1 можуть бути присутні в фармацевтичній композиції окремо або у вигляді комбінації. Кристалічні тверді форми, описані в цьому документі, включають в себе форму I сполуки 1, форму II сполуки 1, форму III сполуки 1, форму XXVIII сполуки 1, форму XXX сполуки 1 і форму XXXI сполуки 1. Відповідно, інший аспект цього винаходу відноситься до твердої або дисперсної фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше одну 35 терапевтично ефективну кількість твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу або її комбінації, і фармацевтично прийнятний наповнювач.

40 [00094] Фармацевтична композиція, така як описана в цьому документі, може являти собою будь-яку фармацевтичну форму, яка містить активну кристалічну тверду форму сполуки 1. Фармацевтична композиція може являти собою, наприклад, таблетку, капсулу, рідку суспензію, ін'єкційну композицію, композицію для місцевого застосування або трансдермальну композицію. Фармацевтичні композиції в цілому містять від близько 1 % до близько 99 % за масою активних сполук(-и) або твердої форми активних сполук(-и) і від 99 % до 1 % за масою відповідного 45 фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція буде містити від близько 5 % до близько 75 % за масою активної сполуки, при цьому решту будуть складати відповідні фармацевтичні наповнювачі або інші допоміжні речовини, що розглянуті нижче.

50 [00095] Фактична кількість, що необхідна для лікування будь-якого певного суб'єкта, буде залежати від багатьох факторів, які включають в себе хворобливий стан, що підлягає лікуванню, і його важкість; конкретну фармацевтичну композицію, що використовується; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон суб'єкта; спосіб введення; час введення; шлях

введення і швидкість екскреції активних сполук(-и) або твердої форми активних сполук(-и) згідно із даним винаходом; тривалість лікування; будь-які лікарські засоби, що застосовуються в комбінації або поєднані із конкретною використовуваною сполукою; а також інші такі фактори, добре відомі в галузі медицини. Такі фактори розглянуті в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, який включений у цей документ за посиланням. Активні сполуки(-а) або тверда форма активних сполук(-и) згідно із даним винаходом і фармацевтичні композиції, що їх містять, можуть застосовуватися в комбінаціях із протираковими або іншими засобами, які в загальному вводять суб'єкту, що підлягає лікуванню раку. Їх також можуть комбінувати із одним або більше таких засобів в єдину фармацевтичну композицію.

[00096] В залежності від типу фармацевтичної композиції фармацевтично прийнятний носій може бути обраний із будь-якого одного або комбінації носіїв, відомих із рівня техніки. Обрання фармацевтично прийнятного носія частково залежить від необхідного способу введення, що підлягає застосуванню. Для фармацевтичної композиції згідно із даним винаходом, тобто для однієї із активних сполук(-и) або твердої форми активних сполук(-и) згідно із даним винаходом носій слід обирати таким чином, щоб, по суті, підтримувати певну форму активних сполук(-и), будь то тверда форма або ні. Іншими словами, носій, по суті, не повинен змінювати форму активних сполук(-и). Носій не повинен будь-яким іншим чином бути несумісним із формою активних сполук(-и), наприклад, в результаті прояву будь-якого небажаного біологічного ефекту, або будь-яким іншим чином несприятливо взаємодіяти з будь-яким іншим компонентом(-ами) фармацевтичної композиції.

[00097] Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути отримані за допомогою способів, відомих в галузі отримання фармацевтичних складів, наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Істон, Пенсильванія, 1990). В твердих лікарських формах форми I, II, III, XXVIII або XXX сполуки 1 або їхні комбінації змішують щонайменше із одним фармацевтично прийнятним наповнювачем, таким як натрій цитрат або дикальцій фосфат, або (a) наповнювачами або сухими розріджувачами, як наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол і кремнієва кислота, (b) зв'язуючими речовинами, як наприклад, похідні целюлози, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік, (c) зволожувачами, як наприклад, гліцерин, (d) засобами для покращення розпадання, як наприклад, агар-агар, кальцій карбонат, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, натрій кроскармелоза, комплексні силікати і натрій карбонат, і добавками-сповільнювачами розчину, як наприклад, парафін, (f) прискорювачами абсорбції, як наприклад, сполуки четвертинного амонію, (g) змочуючими засобами, як наприклад, цетиловий спирт і гліцерин моностеарат, магній стеарат і т. п., (h) адсорбентами, як наприклад, каолін і бентоніт, (i) змазуючими засобами, як наприклад, тальк, кальцій стеарат, магній стеарат, тверді поліетиленгліколі, натрій лаурилсульфат, або їхніми сумішами. У випадку капсул, таблеток і пілюль лікарські форми також можуть містити буферні засоби.

[00098] Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, відомі в галузі отримання фармацевтичних складів, можуть також застосовуватися в фармацевтичних композиціях згідно із даним винаходом. Вони включають в себе, але не обмежуючись цим, консерванти, змочуючі засоби, суспендуючі засоби, підсолоджувачі, ароматизуючі засоби, віддушки, емульгуючі та диспергуючі засоби. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечено за допомогою різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і т. п. Необхідним також може бути включення ізотонічних засобів, наприклад, цукрів, натрій хлориду і т. п. При необхідності фармацевтична композиція згідно із даним винаходом також може містити незначні кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульгуючі засоби, рН-буферні засоби і антиоксиданти, такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат і бутильований гідрокситолуол.

[00099] В деяких випадках фармацевтична лікарська форма може являти собою тверду дисперсію. Термін "тверда дисперсія" відноситься до системи в твердому стані, яка містить, щонайменше, два компоненти, де один компонент диспергований в іншому компоненті або компонентах. Наприклад, вона може являти собою аморфну тверду дисперсію. Термін "аморфна тверда дисперсія", застосовуваний в цьому документі, відноситься до стабільних твердих дисперсій, що містять аморфну лікарську речовину (сполука 1) і стабілізуючий полімер. Під "аморфною лікарською речовиною" мають на увазі, що аморфна тверда дисперсія містить лікарську речовину в формі, по суті, в аморфному твердому стані, тобто щонайменше 80 % лікарської речовини в дисперсії знаходиться в аморфній формі. Більш переважно щонайменше 90 % і найбільш переважно щонайменше 95 % лікарської речовини в дисперсії знаходиться в аморфній формі. Термін "стабілізуючий полімер" являє собою будь-який полімер, відомий

фахівцю в даній галузі техніки, який застосовується для стабілізації аморфної лікарської речовини в твердій дисперсії, наприклад, як описано, до прикладу, в Remington's фармацевтичний Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Істон, Пенсильванія, 1990).

[000100] Способи отримання таких твердих дисперсій також доступні фахівцю в даній галузі техніки і включають в себе, наприклад, розпилювальне сушіння, екструзію розплаву, сублімаційне сушіння, ротаційне випаровування, сушіння в барабанній сушарці або інші способи видалення розчинника. В способі розпилювального сушіння аморфна дисперсія утворюється за допомогою диспергування або розчинення лікарської речовини і стабілізуючого полімеру у відповідному розчиннику з утворенням розчину, що подається перекачуванням насосом розчину, який подається через розпилювальний пристрій в сушильну камеру і видалення розчинника із утворенням аморфного твердого дисперсного порошка в сушильній камері. В сушильній камері для висушування часток використовують гарячі гази, такі як стиснене повітря, азот, повітря, збагачене азотом, або аргон. Розчин, що подається, може бути розпилений за допомогою традиційних засобів, добре відомих із рівня техніки, таких як двопоточна форсунка для диспергування за допомогою ультразвуку і двопоточна форсунка, не призначена для диспергування за допомогою ультразвуку.

[000101] Тверді лікарські форми, описані вище, можуть бути отримані із покриттями і оболонками, такими як ентросолубильні покриття та інші добре відомі із рівня техніки. Вони можуть містити затемнюючі засоби, а також можуть мати такий склад, що вони вивільняють активну сполуку або сполуки в конкретному відділі кишечника з уповільненням. Приклади капсульованих композицій, які можна використовувати, включають в себе полімерні речовини і воски. При необхідності активні сполуки також можуть знаходитися в мікроінкапсульованій формі з одним або більше із вище вказаних наповнювачів.

[000102] Суспензії на додаток до активних сполук можуть містити суспендуючі засоби, як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і естери сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, алюміній метагідроксид, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші таких речовин і т. п.

[000103] Композиції для ректального введення являють собою, наприклад, супозиторії, які можуть бути отримані за допомогою змішування активних сполук(-и) або твердої форми активних сполук(-и), наприклад, із відповідними неподразнюючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або супозиторний віск, які є твердими за звичайних температур, але рідкими за температури тіла, і, відповідно, тануть в потрібній порожнині тіла і вивільняють в ній активний компонент.

[000104] Тверді лікарські форми є переважними для фармацевтичної композиції згідно із даним винаходом. Зокрема, переважними є тверді лікарські форми для перорального введення, які включають в себе капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. В таких твердих лікарських формах активна сполука(-и) змішана щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем (також відомим як фармацевтично прийнятний носій). Введення активних сполук(-и) або твердої форми активних сполук(-и) в чистій формі або у відповідній фармацевтичній композиції можна здійснювати за допомогою будь-яких прийнятних способів введення або засобів, призначених для подібних застосувань. Таким чином, введення може бути, наприклад, пероральним, інтраназальним, парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним), місцевим, черезшкірним, інтравагінальним, інтравезикальним, інтрацистернальним або ректальним у вигляді твердого, напівтвердого, ліофілізованого порошку або рідких лікарських форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пігулки, м'які еластичні та тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії, або аерозолі, або т. п., переважно у вигляді одиничних лікарських форм, придатних для простого введення точних дозувань. Одним переважним шляхом введення є пероральне введення із застосуванням зручного режиму дозування, який можна регулювати відповідно до ступіню важкості хворобливого стану, що підлягає лікуванню.

[000105] Таким чином, в одному варіанті реалізації винаходу форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять у вигляді фармацевтичного складу, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій і наповнювач. В деяких варіантах реалізації винаходу кристалічну тверду форму сполуки 1 вводять у вигляді таблетки. В інших варіантах реалізації винаходу сполуку 1 вводять у вигляді капсули.

[000106] В іншому варіанті реалізації винаходу цей винахід направлений на фармацевтичну лікарську форму, що містить 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг або 140 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, або фармацевтичну композицію, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 і фармацевтично прийнятний носій. Лікарську форму можуть вводити перорально натщесерце один раз на день у вигляді таблетки або капсули. В деяких

варіантах реалізації винаходу лікарська форма являє собою таблетку. В інших варіантах реалізації винаходу лікарська форма являє собою капсулу.

[000107] За необхідності потрібне дозування форми I, II, III, XXVIII, XXX, або XXXI сполуки 1 може бути досягнуте із застосуванням комбінації таблеток або капсул. Наприклад для досягнення цільової дози 20 мг буде необхідне введення однієї 20-мг таблетки або капсули. Для досягнення цільової дози 100 мг буде необхідне введення однієї 80-мг капсули або таблетки і однієї 20-мг капсули або таблетки. Для досягнення цільової дози 80 мг буде необхідне введення однієї 80-мг капсули або таблетки. Для досягнення цільової дози 60 мг буде необхідне введення трьох 20-мг капсул або таблеток.

[000108] Наприклад, в одному варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту із раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 60 мг сполуки 1 пацієнту вводять три 20-мг таблетки. Три 20-мг таблетки можуть прийматися одночасно або послідовно. У додатковому варіанті реалізації винаходу сполуку 1 вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину після введення. Сполуку 1 у вигляді однієї із кристалічних твердих форм, описаних в цьому документі, переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000109] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту з раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 40 мг сполуки 1 пацієнту вводять дві 20-мг таблетки. Дві 20-мг таблетки можуть прийматися одночасно або послідовно. У додатковому варіанті реалізації винаходу сполуку 1 вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину після введення. Сполуку 1 у вигляді однієї із кристалічних твердих форм, описаних у цьому документі, переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000110] В одному варіанті реалізації винаходу 20 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту із раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 20 мг сполуку 1 пацієнту вводять одну 20-мг таблетку. В додатковому варіанті реалізації винаходу форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину після введення. Форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000111] В іншому варіанті реалізації винаходу склад таблетки або капсули для прийому один раз на день містить:

Інгредієнт	(% маса/маса)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	31,68
Мікрокристалічна целюлоза	38,85
Лактоза, безводна	19,42
Гідроксипропілцелюлоза	3,00
Натрій кроскармелоза	3,00
Всього всередині гранули	95,95
Кремній діоксид, колоїдний	0,30
Натрій кроскармелоза	3,00
Магній стеарат	0,75
Всього	100,00

[000112] В іншому варіанті реалізації винаходу склад таблетки або капсули для прийому один раз на день містить:

Інгредієнт	(% маса/маса)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	25,0-33,3
Мікрокристалічна целюлоза	д. к. (достатня кількість)
Гідроксипропілцелюлоза	3
Полоксамер	0-3
Натрій кроскармелоза	6,0
Колоїдний кремній діоксид	0,5
Магній стеарат	0,5-1,0
Всього	100

[000113] В іншому варіанті реалізації винаходу склад таблетки або капсули для прийому один раз на день містить:

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/однократна доза)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	100,0
Мікрокристалічна целюлоза PH-102	155,4
Лактоза, безводна, 60M	77,7
Гідроксипропілцелюлоза, EXF	12,0
Натрій кроскармелоза	24
Колоїдний кремній діоксид	1,2
Магній стеарат (не бичачий)	3,0
Опадрай жовтий	16,0
Всього	416

[000114] В іншому варіанті реалізації винаходу склад таблетки або капсули для прийому один раз на день містить:

5

Інгредієнт	Функція	% маса/маса
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	Активний інгредієнт	31,7
Мікрокристалічна целюлоза (Avice PH-102)	Заповнювач	38,9
Лактоза, безводна (60M)	Заповнювач	19,4
Гідроксипропілцелюлоза (EXF)	Зв'язуючий засіб	3,0
Натрій кроскармелоза (Ac-Di-Sol)	Розпушувач	6,0
Колоїдний кремній діоксид	Засіб, що сприяє ковзанню	0,3
Магній стеарат	Змазуючий засіб	0,75
Плівкове покриття на основі Опадрай жовтого, яке включає: - НРМС 2910/гіпромелоза 6 ср - Титан діоксид - Триацетин - Залізо оксид жовтий	Плівкове покриття	4,00

[000115] Будь-які склади таблеток або капсул, що передбачені вище, можна регулювати згідно із необхідною дозою кристалічної твердої форми сполуки 1. Таким чином, кількість кожного із інгредієнтів складу можна пропорційно регулювати для отримання таблетованого складу, що містить різні кількості форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, як це передбачено в попередніх абзацах. В іншому варіанті реалізації винаходу склади можуть містити 20, 40, 60 або 80 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1.

10

[000116] Інший аспект цього винаходу відноситься до способу лікування раку, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, щонайменше однієї твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу або їхніх комбінаціях. Способи лікування, що включають введення сполуки 1, були описані, наприклад, у публікаціях заявок на патент, що належать одному і тому ж правовласникові за РСТ №№ WO 2005/030140, WO 2011, 017639, WO 2012/044572, WO 2012/044577, WO 2012/151326, WO 2013/043840, WO 2013/070890, WO 2013/070903 і WO2013/066296, а також у публікаціях заявок на патент США №№ US 2012/0070368 і US 2012/0252840, кожна з яких включена за посиланням в цей документ в повному обсязі. Введена кількість твердої форми сполуки 1 або комбінацій на її основі може являти собою терапевтично ефективну кількість.

15

20

[000117] Інший аспект цього винаходу відноситься до способу лікування захворювань або порушень, обумовлених неконтрольованими, атіповими та/або небажаними формами клітинної активності, обумовленими надекспресією RTK, зокрема, надекспресією cMET RET, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї твердої форми сполуки 1, описаної в цьому документі в будь-якому із аспектів та/або варіантів реалізації винаходу або її комбінацій, таких як розглянуті вище.

25

[000118] Інший аспект цього винаходу відноситься до застосування твердої сполуки 1 згідно із будь-яким із вище вказаних варіантів реалізації винаходу для виготовлення лікарського препарату, призначеного для лікування захворювання або порушення, розглянутих вище. При розчиненні тверда або аморфна форма згідно із даним винаходом втрачає свою структуру, характерну для твердого стану, і тому її називають розчином, наприклад, сполуки 1. Щонайменше одна тверда форма, яка описана в цьому документі, може застосовуватися для отримання щонайменше одного рідкого складу, в якому щонайменше одна тверда форма згідно із даним винаходом розчинена та/або суспендована.

30

35

[000119] В іншому аспекті цей винахід направлено на спосіб лікування раку, що включає введення фармацевтичної лікарської форми, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, або фармацевтичної композиції, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 і фармацевтично прийнятний носій.

5 [000120] В одному варіанті реалізації данного аспекту цей винахід направлено на спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтичної лікарської форми, що містить 140 мг, 120 мг, 100 мг, 80 мг, 60 мг, 40 мг або 20 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, або фармацевтичної композиції, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах
10 реалізації винаходу лікарську форму вводять перорально натщесерце один раз на день у вигляді таблетки або капсули. У деяких варіантах реалізації винаходу форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 або фармацевтичну композицію, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, вводять у вигляді таблетки. В інших варіантах реалізації винаходу форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 або фармацевтичну композицію, що містить форму I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, вводять у вигляді капсули.

15 [000121] Будь-які склади таблеток або капсул, що передбачені вище, можна регулювати згідно із необхідною дозою сполуки 1. Таким чином, кількість кожного із інгредієнтів складу можна пропорційно регулювати для отримання таблетованого складу, що містить різні кількості сполуки 1, як це передбачено в попередніх абзацах. В іншому варіанті реалізації винаходу
20 склади можуть містити 20, 40, 60 або 80 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1.

[000122] В цьому способі за необхідності потрібне дозування кристалічної твердої форми сполуки 1 може бути досягнуте із застосуванням комбінації таблеток або капсул. Наприклад для досягнення цільової дози 20 мг буде необхідне введення однієї 20-мг таблетки або капсули. Для досягнення цільової дози 100 мг буде необхідне введення однієї 80-мг таблетки або
25 капсули і однієї 20-мг таблетки або капсули. Для досягнення цільової дози 80 мг буде необхідне введення однієї 80-мг таблетки або капсули. Для досягнення цільової дози 60 мг буде необхідне введення трьох 20-мг таблеток або капсул.

[000123] В іншому варіанті реалізації данного способу 60 мг сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту з раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 60 мг сполуки 1 пацієнту
30 вводять три 20-мг таблетки. Три 20-мг таблетки можуть прийматися одночасно або послідовно. У додатковому варіанті реалізації винаходу сполуку 1 вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000124] В іншому варіанті реалізації данного способу 40 мг сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту з раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 40 мг сполуки 1 пацієнту
35 вводять дві 20-мг таблетки. Дві 20-мг таблетки можуть прийматися одночасно або послідовно. У додатковому варіанті реалізації винаходу сполуку 1 у вигляді однієї із кристалічних твердих форм, описаних в цьому документі (тобто форм I, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1), вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину
40 після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000125] В іншому варіанті реалізації данного способу 20 мг сполуки 1 вводять один раз на день пацієнту з раком, що потребує лікування. Для досягнення дози 20 мг сполуки 1 пацієнту
45 вводять одну 20-мг таблетку. У додатковому варіанті реалізації винаходу сполуку 1 вводять перорально натщесерце (тобто без приймання їжі) близько за дві години перед і через 1 годину після введення. Сполуку 1 переважно вводять зі стаканом води (близько 8 унцій/240 мл).

[000126] В іншому варіанті реалізації винаходу спосіб включає введення форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули, як передбачено в наступній таблиці.

Інгредієнт	(% маса/маса)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	31,68
Мікрокристалічна целюлоза	38,85
Лактоза, безводна	19,42
Гідроксипропілцелюлоза	3,00
Натрій кроскармелоза	3,00
Всього всередині гранули	95,95
Кремній діоксид, колоїдний	0,30
Натрій кроскармелоза	3,00
Магній стеарат	0,75
Всього	100,00

У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді таблетки. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді капсули.

- 5 [000127] В іншому варіанті реалізації винаходу спосіб включає введення сполуки 1 перорально у вигляді однієї із кристалічних твердих форм, описаних у цьому документі (тобто форм I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1) перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули, як передбачено в наступній таблиці.

Інгредієнт	(% маса/маса)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	25,0-33,3
Мікрокристалічна целюлоза	д. к. (достатня кількість)
Гідроксипропілцелюлоза	3
Полоксамер	0-3
Натрій кроскармелоза	6,0
Колоїдний кремній діоксид	0,5
Магній стеарат	0,5-1,0
Всього	100

- 10 В деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді таблетки. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді капсули.

- 15 [000128] В іншому варіанті реалізації винаходу спосіб включає введення сполуки 1 перорально у вигляді однієї із кристалічних твердих форм, описаних в цьому документі (тобто форм I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1) перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули, як передбачено в наступній таблиці.

[Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/однократна доза)
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	100,0
Мікрокристалічна целюлоза PH-102	155,4
Лактоза, безводна, 60M	77,7
Гідроксипропілцелюлоза, EXF	12,0
Натрій кроскармелоза	24
Колоїдний кремній діоксид	1,2
Магній стеарат (не бичачий)	3,0
Опадрай жовтий	16,0
Всього	416

- 20 В деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді таблетки. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді капсули.

- 25 [000129] В іншому варіанті реалізації винаходу спосіб включає введення форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 перорально один раз на день у вигляді таблетки або капсули, як передбачено в наступній таблиці.

Інгредієнт	Функція	% маса/маса
Форма I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1	Активний інгредієнт	31,7
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-102)	Заповнювач	38,9
Лактоза, безводна (60M)	Заповнювач	19,4
Гідроксипропілцелюлоза (EXF)	Зв'язуючий засіб	3,0
Натрій кроскармелоза (Ac-Di-Sol)	Розпушувач	6,0
Колоїдний кремній діоксид	Засіб, що сприяє ковзанню	0,3
Магній стеарат	Змазуючий засіб	0,75
Плівкове покриття на основі Опадрай жовтого, яке включає: - НРМС 2910/гіпромелоза 6 ср - Титан діоксид - Триацетин - Залізо оксид жовтий	Плівкове покриття	4,00

У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді таблеток. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтичну лікарську форму вводять у вигляді капсули.

[000130] У деяких варіантах реалізації винаходу рак, що підлягає лікуванню, являє собою рак щитовидної залози, рак печінки, рак шлунково-кишкового тракту, рак підшлункової залози, рак кісток, гемобластоз, рак шкіри, рак нирок, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак фалопієвої труби, рак яєчників, рак головного мозку, рак легенів або рак передміхурової залози.

[000131] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак щитовидної залози.

[000132] Більш конкретно, рак щитовидної залози являє собою медулярний рак щитовидної залози.

[000133] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак печінки.

[000134] Більш конкретно, рак печінки являє собою гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному, гептобластому, ангіосаркому, гепатоцелюлярну аденому або гемангіому.

[000135] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак шлунково-кишкового тракту.

[000136] Більш конкретно рак шлунково-кишкового тракту являє собою рак стравоходу, який являє собою плоскоклітинну карциному, аденокарциному або лейкоміосаркому; рак шлунку, який являє собою карциному або лімфому; рак підшлункової залози, який являє собою протокову аденокарциному, інсуліному, глюкагоному, гастриному, карциноїдні пухлини або ВІПому; рак тонкої кишки, який являє собою аденокарциному, лімфому, карциноїдні пухлини, саркому Капоши, лейкоміому, гемангіому, ліпому; або рак товстої кишки, який являє собою аденокарциному, тубулярну аденому, ворсинкову аденому, гамартому або лейкоміому.

[000137] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак підшлункової залози.

[000138] Більш конкретно, рак підшлункової залози являє собою протокову аденокарциному, інсуліному, глюкагоному, гастриному, карциноїдні пухлини або ВІПому.

[000139] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак кісток.

[000140] Більш конкретно, рак кісток являє собою остеосаркому, фібросаркому, злоякісну фіброзну гістоциному, хондросаркому, саркому Юїнга, злоякісну ретикулярно-клітинну саркому, злоякісну гігантоклітинну хордому, кістково-хрящові екзостози, хондробластому, хондроміофіброму або остеοїдну остеому.

[000141] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою гемобластоз.

[000142] Більш конкретно, гемобластоз являє собою мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинну мієлому або мієлодиспластичний синдром.

[000143] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак шкіри.

[000144] Більш конкретно, рак шкіри являє собою злоякісну меланому, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному або саркому Капоши.

[000145] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак нирок.

[000146] Більш конкретно, рак нирок являє собою пухлину нирки.

[000147] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак молочної залози.

[000148] Більш конкретно, рак молочної залози являє собою пухлину молочної залози.

[000149] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак товстої кишки.

[000150] Більш конкретно, рак товстої кишки являє собою ракову пухлину товстої кишки.

[000151] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак фалопієвої труби.

[000152] Більш конкретно, рак фалопієвої труби являє собою карциному фалопієвої труби.

[000153] В одному варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак яєчників.

[000154] Більш конкретно, рак яєчників являє собою карциному яєчника [серозну цистаденокарциному, муцинозну цистаденокарциному, некласифіковану карциному], гранулезно-текаклітинні пухлини, пухлини із сертолі-лейдиговських клітин, дисгерміному, злоякісну тератому), пухлини зовнішніх жіночих статевих органів (плоскоклітинну карциному, внутрішньоєпітеліальну карциному, аденокарциному, фібросаркому або меланому).

[000155] В іншому варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак передміхурової залози.

[000156] Більш конкретно, рак передміхурової залози являє собою аденокарциному або саркому.

[000157] В іншому варіанті реалізації винаходу рак передміхурової залози являє собою стійкий до кастрації рак передміхурової залози (CRPC).

[000158] В іншому варіанті реалізації винаходу рак являє собою рак легенів.

[000159] Більш конкретно, рак легенів являє собою бронхогенну карциному (плоскоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану крупноклітинну, аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, бронхіальну аденому, саркому, лімфому, хондроматозну гамартому або мезотеліому.

[000160] Протираковий ефект лікарської форми згідно із даним винаходом вимірюють із застосуванням серологічних та/або радіографічних способів, доступних фахівцю в даній галузі техніки. Для серологічних способів вимірюють відносну концентрацію біомаркера раку до і після ведення форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1. Позитивна реакція означає, що присутня більш низька серологічна концентрація біомаркера після лікування у порівнянні із концентрацією до лікування. У якості прикладу, для пацієнтів, що підлягають лікуванню раку передміхурової залози, зокрема, стійкого до кастрації раку передміхурової залози, серологічну концентрацію біомаркера PSA будуть визначати до, під час і після лікування. Пацієнти можуть бути виділені за реакцією PSA відповідно до наступних критеріїв.

- Повна серологічна реакція: рівень PSA менше 0,2 нг/мл, виміряний для 2 послідовних вимірювань щонайменше в проміжку 4 тижні між ними.

- Часткова серологічна реакція (PR): зниження величини PSA у порівнянні із рівнем до дослідження на величину більше або рівну 50 % для 2 послідовних вимірювань щонайменше в проміжку 2 тижні між ними.

- PSA при стабільному захворюванні: пацієнти, які не відповідають критеріям для реакції (CR або PR) або серологічна прогресія.

- Серологічна прогресія (PD): спостерігається, коли PSA демонструє підвищення, яке складає більше 50 % від найнижчого рівня, взявши для порівняння найнижчий зафіксований рівень PSA із моменту початку терапії. Два послідовних підвищення повинні бути документально підтверджені за допомогою кожного вимірювання, отриманого щонайменше в проміжку 2 тижні між ними. В окремих випадках може бути проміжне нестійке значення. Згідно із рекомендаціями робочої групи клінічних випробувань при раку передміхурової залози не буде відновлення періоду оцінки, оскільки проміжне значення не було нижче попереднього найнижчого рівня [18]. Дата першого зафіксованого збільшення (що не супроводжується подальшим зниженням рівня PSA із утворенням нового найнижчого рівня) буде вважатися датою прогресії. Якщо пацієнт досягає PSA, який менше 2 нг/мл, прогресія буде вважатися підтвердженою тільки один раз: (1) спостерігали підвищення, яке складало більше 50 % від найнижчого рівня з моменту початку ADT; і (2) підтверджуюче збільшення відповідало величині, яка перевищувала 2,0 нг/мл (непідтверджене і друге збільшення може являти собою величину, яка менше 2,0 нг/мл, але більше 50 % від найнижчого рівня з моменту початку ADT).

[000161] Такі рівні серологічної реакції за необхідності можуть бути модифіковані, виходячи із біомаркера, що розглядається.

[000162] В одному варіанті реалізації винаходу повна серологічна реакція спостерігається у пацієнтів, що отримують лікування лікарською формою. В іншому варіанті реалізації винаходу часткова серологічна реакція спостерігається у пацієнтів, що отримують лікування лікарською формою. У додатковому варіанті реалізації винаходу стабільне захворювання спостерігається у пацієнтів, що отримують лікування лікарською формою.

[000163] Що відноситься до радіографічних способів, радіографічне прогресування захворювання визначають за допомогою RECIST 1.1 для захворювання м'яких тканин або із появою двох або більше нових вогнищ ураження кісток на сканованих зображеннях кісток. Для прогресування за відсутності чіткого симптоматного загострення на першій плановій повторній оцінці після початку лікування потрібне підтверджуюче скановане зображення в більш пізній момент часу. Стандартні процедури візуалізації, доступні фахівцю в даній галузі техніки, в тому

числі сканування кісток із застосуванням технецію і СТ-сканування, можуть застосовуватися для вимірювання радіографічного ефекту. Інші радіографічні способи, такі як NaF і FDG-PET, також можуть застосовуватися для вимірювання радіографічного ефекту.

5 [000164] Як було вказано раніше, кількість форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, яку вводять, можна регулювати щоб уникнути побічних ефектів. Наприклад, в одному варіанті реалізації винаходу фармацевтичне дозування, що містить 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні більше 60 мг.

10 [000165] В інших варіантах реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при фармацевтичному дозуванні від 80 мг до 160 мг.

[000166] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 70 мг.

15 [000167] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 80 мг.

20 [000168] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 90 мг.

[000169] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 100 мг.

25 [000170] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 120 мг.

[000171] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 130 мг.

30 [000172] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 140 мг.

[000173] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 150 мг.

35 [000174] В іншому варіанті реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 160 мг.

40 [000175] В інших варіантах реалізації винаходу 60 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при фармацевтичному дозуванні 140 мг або 100 мг.

[000176] В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтичне дозування, що містить 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1, вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні більше 40 мг.

45 [000177] В іншому випадку 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при фармацевтичному дозуванні від 60 мг до 160 мг.

[000178] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 50 мг.

50 [000179] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 60 мг.

55 [000180] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 70 мг.

[000181] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 80 мг.

60 [000182] В іншому варіанті реалізації винаходу 40 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI

сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 140 мг.

5 [000203] В іншому варіанті реалізації винаходу 20 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 150 мг.

[000204] В іншому варіанті реалізації винаходу 20 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при дозуванні 160 мг.

10 [000205] В інших варіантах реалізації винаходу 20 мг форми I, II, III, XXVIII, XXX або XXXI сполуки 1 вводять пацієнту, у якого проявляється один або більше побічних ефектів при фармацевтичному дозуванні 140 мг, 100 мг, 60 мг або 40 мг.

15 [000206] В деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою один або більше із діареї, стоматиту, долонно-підшовної еритродізестезії (PPES), зниження маси, зниження апетиту, нудоти, втоменості, болю в роті, зміни кольору волосся, дисгевзії, гіпертензії, болю в животі, запору, підвищеного AST, підвищеного ALT, лімфопенії, підвищеної лужної фосфатази, гіпокальцемії, нейтропенії, тромбоцитопенії, гіпофосфатемії, гіпербілірубінемії, проривів, фістул, крововиливу, тромбоемболічних ускладнень, раневих ускладнень, остеонекроз щелепи, протеїнурії, оборотного лейкоенцефалопатичного синдрому (RPLS) і ембріофетотоксичності.

20 [000207] У деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою побічний ефект 1 ступеня. У деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою побічний ефект 2 ступеня. У деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою побічний ефект 3 ступеня. У деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою побічний ефект 4 ступеня. У деяких варіантах реалізації винаходу побічний ефект являє собою побічний ефект 5 ступеня.

25 [000208] В одному варіанті реалізації винаходу лікування тимчасово призупиняють для пацієнта, який проявляє побічний ефект 4 ступеня. В іншому варіанті реалізації винаходу за дозволу або при покращенні побічного ефекту 4 ступеня дозу сполуки 1 відновлюють за того ж або зменшеного дозування. У деяких варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 4 ступеня означає повернення на базову лінію. В інших варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 4 ступеня означає дозвіл до побічного ефекту 1 ступеня.

30 [000209] В одному варіанті реалізації винаходу лікування тимчасово призупиняють для пацієнта, який проявляє побічний ефект 3 ступеня. В іншому варіанті реалізації винаходу за дозволу або при покращенні побічного ефекту 3 ступеня дозу сполуки 1 відновлюють до того ж або зменшеного дозування. У деяких варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 3 ступеня означає повернення на базову лінію. В інших варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 4 ступеня означає дозвіл до побічного ефекту 1 ступеня.

40 [000210] В одному варіанті реалізації винаходу лікування тимчасово призупиняють для пацієнта, який проявляє побічний ефект 2 ступеня. В іншому варіанті реалізації винаходу за дозволу або при покращенні побічного ефекту 2 ступеня дозу сполуки 1 відновлюють до того ж або зменшеного дозування. У деяких варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 2 ступеня означає повернення на базову лінію. В інших варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 2 ступеня означає дозвіл до побічного ефекту 1 ступеня.

45 [000211] В одному варіанті реалізації винаходу лікування тимчасово призупиняють для пацієнта, який проявляє побічний ефект 1 ступеня. В іншому варіанті реалізації винаходу за дозволу або при покращенні побічного ефекту 4 ступеня дозу сполуки 1 відновлюють до того ж або зменшеного дозування. У деяких варіантах реалізації винаходу, дозвіл або покращення побічного ефекту 1 ступеня означає повернення на базову лінію.

50 [000212] У деяких варіантах реалізації винаходу дозу додатково зменшують в один або більше разів після першого зменшення в результаті одного або більше побічних ефектів. В одному варіанті реалізації винаходу дозу зменшують перший раз. В іншому варіанті реалізації винаходу дозу зменшують перший і другий раз. В іншому варіанті реалізації винаходу дозу зменшують перший, другий і третій раз.

Загальні способи отримання кристалічних твердих форм

60 [000213] Кристалічні тверді форми можуть бути отримані за допомогою безлічі способів, що включають, але не обмежуючись цим, наприклад, кристалізацію або перекристалізацію із відповідного змішаного розчинника; сублімацію; вирошування із розплаву; перетворення на

твердий стан з іншої фази; кристалізацію із надкритичної рідини та форсункове розпилення. Технології для кристалізації або перекристалізації кристалічних твердих форм зі змішаного розчинника включають в себе, але не обмежуючись цим, наприклад, випарювання розчинника; зниження температури змішаного розчинника; затравлювання кристалу із перенасиченого змішаного розчинника зі сполукою та/або її сіллю; затравлювання кристалу із перенасиченого змішаного розчинника зі сполукою та/або сіллю її; сублімаційну сушку змішаного розчинника і додавання антирозчинників (протирозчинників) в змішаний розчинник. Висока продуктивність технологій кристалізації може використовуватися для отримання кристалічних твердих форм, що включають в себе поліформи.

[000214] Кристали лікарських засобів, в тому числі поліформи, способи отримання і характеристика кристалів лікарських засобів розглянуті в Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, і J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, Вест-Лафейет, Індіана (1999).

[000215] В технології кристалізації, в якій використовують розчинник, розчинник(-и), як правило, обирають виходячи з одного або більше факторів, що включають в себе, але не обмежуючись цим, наприклад, розчинність сполуки; використовувану технологію кристалізації і тиск парів розчинника. Можуть використовуватися комбінації розчинників. Наприклад, сполука може бути розчинена в першому розчиннику із отриманням розчину, в який потім додають антирозчинник з метою зниження розчинності сполуки 1 в розчині і осадження із утворенням кристалів. Антирозчинник являє собою розчинник, у якому сполука володіє низькою розчинністю.

[000216] В одному способі, який може застосовуватися при отриманні кристалів, сполука 1 може бути суспендована та/або перемішана у відповідному розчиннику із отриманням суспензії, яка може бути нагріта з метою стимуляції розчинника. Термін "суспензія", застосовуваний в цьому документі, означає насичений розчин сполуки, де такий розчин може містити додаткову кількість сполуки з утворенням гетерогенної суміші сполуки і розчинника за заданої температури.

[000217] Затравочні кристали можуть додавати в будь-яку суміш для кристалізації з метою ініціації кристалізації. Затравлювання можуть використовувати з метою регуляції росту певного поліморфа та/або регуляції розподілу часток твердого продукту за розмірами. Відповідно, розрахунок необхідної кількості кристалів-затравки залежить від розміру доступного кристалу-затравки і необхідного розміру середньої частки продукту, як описано, наприклад, в Programmed Cooling Batch Crystallizers", J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 3690377. Взагалі, кристали-затравка малого розміру необхідні для ефективної регуляції росту кристалів у завантаженні. Кристали-затравка малого розміру можуть бути отримані за допомогою просіювання крізь сито, помолу або мікронізації великих кристалів або за допомогою мікрокристалізації розчину. Під час помолу або мікронізації кристалів слід бути обережним, щоб уникнути зміни кристалічності із необхідної твердої форми (тобто зміни в аморфну або іншу поліморфну форму).

[000218] Охолоджена суміш для кристалізації може бути відфільтрована під вакуумом, при цьому виділений твердий продукт промивають відповідним розчинником, таким як, наприклад, холодний розчинник для перекристалізації. Після промивки продукт може бути висušений під час продування азотом із отриманням необхідної твердої форми. Продукт може бути проаналізований за допомогою придатної спектроскопічної або аналітичної технології, що включає в себе, але не обмежуючись цим, наприклад, диференціальну скануючу калориметрію (DSC); порошкову рентгенівську дифракцію (XRPD) і термогравіметричний аналіз (TGA), для того щоб переконатися, що була утворена тверда форма сполуки. Отримана тверда форма може бути отримана у кількості більше близько 70 масових відсотків по виділеному продукту, виходячи із маси сполуки, що спочатку використовувалася у процедурі кристалізації, і переважно більше близько 90 масових відсотків по виділеному продукту. Необов'язково продукт може бути розподілений за допомогою спільного помолу або пропускання крізь сито.

[000219] Фахівцю в даній галузі техніки буде легше зрозуміти признаки та переваги цього винаходу при прочитанні наступного подробиного опису. Слід мати на увазі, що певні признаки цього винаходу, які з метою ясності описані вище і нижче в контексті окремих варіантів реалізації винаходу, також можуть бути об'єднані в один варіант реалізації винаходу. Навпаки, різні признаки цього винаходу, які з метою стислості описані в контексті одного варіанту реалізації винаходу, також можуть бути об'єднані з утворенням, таким чином, підкомбінації. Цей винахід додатково проілюстровано за допомогою наступних прикладів, які не слід тлумачити як такі, що обмежують цей винахід за об'ємом або по суті конкретних процедур, описаних у них.

Синтез

[000220] Тверді сполуки згідно із даним винаходом можуть бути синтезовані із

легкодоступних вихідних речовин, описаних нижче в прикладах. Слід мати на увазі, що якщо наведені конкретні умови способу (тобто температури реакції, значення часу, мольні співвідношення речовин, що реагують, розчинники, значення тиску і так далі), то інші умови способу також можуть бути прийнятними, якщо не вказане інше. В цілому реакції проводять у відповідному інертному розріджувачі, приклади якого включають в себе, але не обмежуючись цим, метанол, етанол, ізопропанол, ізобутанол, етилацетат, ацетонітрил, дихлорметан, метил-трет-бутиловий етер і т. п., а також їхні суміші, як правило, що містять воду. Після завершення будь-якої, із вказаних вище, реакції тверді речовини можуть бути виділені із реакційної суміші за допомогою будь-яких традиційних засобів, таких як осадження, концентрування, центрифугування і т. п.

[000221] Сполука 1, що використовується в цьому винаході, може бути легко отримана із комерційно доступних вихідних речовин та реагентів із застосуванням процедур, описаних у прикладах, або із застосуванням процедур, описаних у WO 2005/030140, а також у WO 2012/109510 і WO 2013/059788, кожна із яких включена за посиланням в повному обсязі.

[000222] Молярні співвідношення, описані в способах згідно із даним винаходом, можуть бути легко визначені за допомогою різних способів, доступних фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, такі молярні співвідношення можуть бути легко визначені за допомогою ЯМР ^1H . В альтернативному варіанті для визначення молярного співвідношення можуть застосовуватися елементарний аналіз і способи ВЕРХ.

Приклади

[000223] Наступні приклади ілюструють об'єм цього винаходу. Наступні приклади та способи отримання дають можливість фахівцю в даній галузі техніки більш чітко зрозуміти і практично здійснити цей винахід. Їх не слід розглядати як обмежуючі об'єм винаходу, а лише як ілюструючі та характеризуючі його.

Експериментальні технології

Порошкова рентгенівська дифракція (XRPD)

[000224] Аналізи за допомогою XRPD проводили зі застосуванням дифрактометра Panalytical Xpert Pro, оснащеного рентгенівською трубкою із Cu і системою піксельного детектора. Ізотермічні зразки аналізували в трансмісійному режимі і витримували між плівками із поліетилену низької щільності. В програмі для аналізу за допомогою XRPD застосовували аналітичний діапазон $3\text{--}40^\circ 2\theta$, розмір кроку $0,013^\circ$, час випускання імпульсів 99 секунд і приблизний час виконання 22 хвилини. Зразки зі змінною температурою завантажували в капіляри і регулювали температуру із застосуванням системи Oxford Cryostream. Дифрактограми XRPD сортували, обробляли та індексували із застосуванням програмного забезпечення HighScore Plus 2.2c.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

[000225] Аналізи за допомогою DSC проводили на диференціальному скануючому калориметрі Jade Perkin Elmer. Точно зважені зразки поміщали в алюмінієві тиглі з відбортковою. Кожний зразок нагрівали в атмосфері азоту зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хвилина}$ максимум до 300°C . Металевий індій застосовували у якості калібрувального стандарту. Температури записували на початку переходу із точністю до $0,01$ градуса.

Високошвидкісна диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

[000226] Аналізи за допомогою високошвидкісної DSC проводили на диференціальному скануючому калориметрі Diamond Perkin Elmer. Точно зважені зразки поміщали в алюмінієві тиглі із відбортковою. Кожний зразок нагрівали і охолоджували в атмосфері гелію в ході двох циклів за швидкості $300^\circ\text{C}/\text{хвилина}$ із застосуванням температурного діапазону від -50 до 300°C . Металевий індій застосовували у якості калібрувального стандарту.

[000227] Високошвидкісна DSC забезпечувала вимірювання термальних подій із застосуванням дуже високих швидкостей сканування. Висока швидкість сканування призводить в результаті до значно збільшеного сигналу теплового потоку і, внаслідок цього, значно підвищує чутливість. Вона забезпечує наднизькі енергетичні переходи, такі як температура склування (T_g), що підлягають визначенню та виміру, набагато ефективніше.

Термогравіметричний та диференціальний термічний аналіз (TG/DTA)

[000228] Термогравіметричні аналізи проводили на Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe. Калібрувальний стандарт являв собою індій. Зразки поміщали в алюмінієвий тигель для зразків, вставляли в піч для TG і точно зважували. Сигнал теплового потоку стабілізували протягом однієї хвилини за 30°C перед нагріванням максимум до 300°C в потоці азоту зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хвилина}$.

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (ЯМР)

[000229] ЯМР-аналіз проводили із застосуванням пристрою Bruker 400МГц, або 500МГц в

ДМСО-d6.

Оптична та високотемпературна мікроскопія

[000230] Мікроскопічний аналіз проводили на мікроскопі Olympus BX51. Мікрофотографії кабозантинібу отримували за збільшення об'єктива x10 із застосуванням джерела поляризованого світла. Аналізи із застосуванням високотемпературної мікроскопії проводили із застосуванням високотемпературного допоміжного пристрою Linkam. Тверді зразки нагрівали із застосуванням попередньо встановлених температурних програм, які включали обрану швидкість лінійного виміру, кінцеву температуру і значення інтервального часу утримання, якщо необхідно для окремих зразків.

Динамічна сорбція парів (DVS)

[000231] Динамічну сорбцію парів (DVS) проводили зі застосуванням сорбційних ваг Hiden Analytical Instruments IGAsorp. Близько 30 мг зразка поміщали на чашу для сорбційних ваг із дротяного каркасу, завантажували на сорбційні ваги IGAsorp і витримували за $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для зразка отримували ступінчастий профіль від 0 до 90 %RH з приростом 10 % із наступною десорбцією від 80 %RH до 0 %RH з приростом 10 %. Критерій рівноваги встановлювали на стадії завершення 99,0 % протягом мінімум 60 хвилин і максимум 5 годин для кожного приросту. Спостерігали зміну маси під час циклу сорбції із врахуванням гігроскопічної природи зразка, що підлягає визначенню. Інтервал збору даних був у секундах.

ІЧ-спектроскопія із перетворенням Фур'є (FTIR)

[000232] Інфрачервону спектроскопію із перетворенням Фур'є (FTIR) проводили із застосуванням ослабленої повної відбивної здатності (ATR) на інфрачервоному спектрометрі Thermo Nicolet 370 Avatar, оснащеному допоміжним пристроєм ATR Smart Golden Gate. Невелику частину зразка поміщали на кристалл ATR. Спектр зразка отримували у вигляді % пропускання в діапазоні від 650 см^{-1} — 4000 см^{-1} із застосуванням роздільної здатності 4 см^{-1} і отримання 20 сканованих зображень.

Експерименти

Отримання форм

Отримання форми I сполуки 1

[000233] Форму I сполуки 1 отримували за допомогою додавання форми I сполуки 1 (1 г) або аморфної речовини і ТГФ (12мл) в колбу і перемішування за температури навколишнього середовища до розчинення. Додавали воду (близько 20 мл) в розчин, що знаходиться за температури навколишнього середовища, протягом близько 2 годин, перемешували протягом близько 8 годин, збирали і висушували тверді частки. Речовину повністю характеризували.

Отримання форми II сполуки 1

[000234] Форму I сполуки 1 (1 г) і ТГФ (12 мл) додавали в колбу і перемешували за температури навколишнього середовища до розчинення. Додавали воду (близько 12 мл) в розчин, що знаходиться за температури навколишнього середовища, протягом близько 2 годин, перемешували протягом близько 8 годин, збирали і висушували тверді частки. Речовину повністю характеризували.

Отримання форми III сполуки 1

[000235] Форму I сполуки 1 (1 г) і ТГФ (12 мл) додавали в колбу і перемешували за температури навколишнього середовища до розчинення. Вміст колби нагрівали за температури від 30 до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ і знижували тиск близько до 100 торр. Потім близько половину об'єму видаляли за допомогою дистиляції, в колбу додавали метанол із досягненням близько початкового об'єму. Дану дистиляцію повторювали щонайменше два рази і вміст колби повертали до температури і тиску навколишнього середовища. Отримані тверді частки збирали, висушували і повністю характеризували.

Отримання форми XXVIII сполуки 1

[000236] Форму I сполуки 1 (150 мг) і 1-бутанол (1 мл) додавали в склянку і перемешували за $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 7 днів. Тверді частки виділяли за допомогою фільтрації, висушували на повітрі і характеризували. В іншому способі, зі збільшенням масштабу, аморфну сполуку 1 перемешували в нітрометані протягом 11 днів і тверді речовини збирали, висушували і десольвували при TG/DTA за $110\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хвилин. Отримані тверді частки повністю характеризували.

Отримання форми XXX сполуки 1

[000237] Аморфну сполуку 1 (близько 100 мг) додавали в склянку, яку поміщали незапечатаною всередину великої склянки, що містить пропанон. Через 5 днів зразок десольвували при TG/DTA за $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 25 хвилин із наступною десольватацією за $100\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 40 хвилин із отриманням дифрактограми речовини XXX. Речовину повністю характеризували.

Отримання форми XXXI сполуки 1

[000238] Форму III сполуки 1 (140 мг) і EtOH:вода (44:56 % об./об., 5,6 мл) перемішували в запечатаній склянці протягом 3 годин для забезпечення насичення. Додавали форму I сполуки 1 (50 мг) і кабозантиніб (близько 1-2 мг), що відповідає дифрактограмі XXXI, і перемішували суміш протягом 3 днів із забезпеченням повного перетворення на форму XXXI сполуки 1. Виділяли тверду речовину за допомогою фільтрації під вакуумом і висушували на фільтрі із застосуванням вакуум-відсосу протягом 30 хвилин до аналізу за допомогою XRPD.

Синтез аморфної сполуки 1

[000239] Проводили високошвидкісну DSC з метою отримання аморфної речовини в результаті швидкого охолодження розплавлених форм сполуки 1.

[000240] Аморфну сполуку 1 отримували за допомогою плавлення сполуки 1 із подальшим швидким охолодженням. За допомогою термограми, що отримана в результаті другого нагрівання із циклом нагрівання-охолодження-нагрівання, продемонстрували наявність T_g, що спостерігається за 99,19 °C (половинне значення).

[000241] Аморфну сполуку 1 отримували за допомогою плавлення форми II сполуки 1 із подальшим швидким охолодженням. За допомогою термограми, що отримана в результаті другого нагрівання із циклом нагрівання-охолодження-нагрівання, продемонстрували наявність T_g, що спостерігається за 103,72 °C (половинні значення).

[000242] Аморфну сполуку 1 отримували за допомогою плавлення форми III сполуки 1 із подальшим швидким охолодженням. За допомогою розширеної термограми, що отримана в результаті другого нагрівання з циклом нагрівання-охолодження-нагрівання, продемонстрували наявність T_g, що спостерігається за 120,72 °C (половинне значення), яка вище, що спостерігається для форм I або II сполуки 1, оскільки в цих формах пари розчинника, що утворюються, пластифікують аморфний стан і знижують T_g.

[000243] Аморфну сполуку 1 також отримували у кількості 200 мг із речовини на основі форми I сполуки, форми II сполуки 1 або форми III сполуки 1 за допомогою сублімаційного висушування фільтрованого розчину в діоксані. Сполуку 1 (200 мг) розчиняли в діоксані (20 мл), фільтрували крізь фільтр із розміром вічка 0,2 мкм в круглодонну колбу, що містить рідкий нітроген. Колбу обертали в посудині Дьюара, що містить рідкий нітроген, із утворенням заморожених крапель всередині колби. Колбу ліофілізували під вакуумом (0,08 мбар) протягом 18 годин за 20 °C. Аналіз за допомогою XRPD показав дифрактограму з ореолом, що свідчить про рентгенограму аморфної речовини (ФІГ. 1).

Дані для кристалічних твердих форм

[000244] Дані порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) (CuKα, (°2θ ± 0,2 °2θ) для форм I, II, III, XXVIII, XXX і XXXI сполуки 1 узагальнені в таблиці 1

Таблиця 1

Сполука 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	11,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,4
23,0	14,8	14,1	15,5	13,5	16,1
24,7	14,9	15,5	16,9	15,8	19,9
	18,0	17,3	17,7	19,8	21,4
	18,8	22,3	19,1		23,8
	20,2	24,3	21,7		
			22,3		

Форма I сполуки 1

[000245] Дифрактограма XRPD, отримана для форми сполуки 1, показана на ФІГ. 2. Термогравіметричний/диференціальний термічний аналіз (TG/DTA) проводили для визначення температурного профілю і пов'язаних змін маси в % для форми I сполуки 1. Як зображено на ФІГ. 3, відзначали втрату маси близько на 6,5 % за 25-80 °C, що відповідає близько 1,92 моль води і підтверджує, що форма I сполуки 1 кабозантинібу являє собою дигідрат. Друга втрата маси за температур більше 200 °C відповідає ініціації розкладу речовини. Дві ендোগрами спостерігали при досягненні температури близько 56,6 °C і 116,7 °C. Вони відповідають втраті

води і наступному плавленні дегідратованої форми, відповідно.

[000246] Термограма DSC, отримана для форми I сполуки 1 за 10 °C/хв., показана на ФІГ. 4. На термограмі показані дві ендотерми, перша ендотерма при досягненні 68,13 °C внаслідок втрати води і друга ендотерма при досягненні 112,70 °C, яка являє собою ендотерму плавлення. Це було підтверджено візуально за допомогою високотемпературної мікроскопії.

[000247] Спектр FT-IR, отриманий для речовини показаний на ФІГ. 5 і включає відрізки при 3445, 3200, 1671, 1561, 1508, 1433, 1431, 1353, 1254, 1223, 826 FTIR (см-1). На спектрі показали відповідність структури речовини з усіма передбачуваними присутніми функціональними групами. Присутність води чітко видно (широкий пік, 3200 см-1), при цьому зсуви піків значно відрізняються від безводної форми III сполуки 1. ЯМР 1H (ФІГ. 6) відповідає структурі.

Форма II сполуки 1

[000248] Дифрактограма XRPD, отримана для форми II сполуки 1, показана на ФІГ. 7 і свідчить про високо кристалічну речовину. Термогравіметричний/диференціальний термічний аналіз (TG/DTA) проводили для визначення температурного профілю і пов'язаних змін маси в % (ФІГ. 8).

[000249] Спостерігали втрату маси близько на 9,8 %, причому це було пов'язане із втратою суміші ТГФ і води. Друга втрата маси за температур вище 140 °C може бути пов'язана із втратою змішаного розчинника і розкладом. Перша ендотерма при досягненні 62,7 °C відповідає втраті розчинника та/або води. Друга ендотерма при досягненні близько 196,5 °C відповідає розплаву безводної форми, остання підтверджує низьку кристалічність форми III сполуки 1 (см. нижче).

[000250] На термограмі DSC (ФІГ. 9) показані дві ендотерми, перша при досягненні 71,47 °C являла собою широкий пік, що відповідає втраті розчинника/води. Екзотерму спостерігали при досягненні близько 119,8 °C, що говорить про перекристалізацію в іншу форму. Другу ендотерму відзначали при досягненні 206,83 °C, що відповідає точці плавлення форми III сполуки 1.

[000251] ЯМР 1H (ФІГ. 10) форми II сполуки 1 відповідає структурі і демонструє присутність ТГФ (0,4 моль-еквівалентів). Із цього випливає, що втрата маси 5,5 % маса/маса в результаті TGA може бути пов'язана із ТГФ і рештою води (4,3 % маса/маса або близько 1,2 моль-екв.).

Форма III сполуки 1

[000252] Дифрактограма XRPD для форми III сполуки 1 показана на ФІГ. 11 і свідчить про високо кристалічну речовину. Термогравіметричний/диференціальний термічний аналіз (TG/DTA) проводили для визначення температурного профілю і пов'язаних змін маси в % форми III сполуки 1 (ФІГ. 12).

[000253] Спостерігали відсутність втрати маси за нижче 200 °C, що говорить про те, що форма III сполуки 1 являє собою безводну речовину. Ендотерми плавлення спостерігали при досягненні температури 220,37 °C. Втрату маси внаслідок розкладу також спостерігали при значеннях вище даної точки. Термограма DSC, отримана для форми III сполуки 1 (ФІГ. 13), відповідає плавленню при досягненні 220,59 °C. Високотемпературна мікроскопія показала початок плавлення в діапазоні від 220 °C до 230 °C, при цьому речовина повністю розплавлялась за 235 °C.

[000254] ЯМР 1H (DMCO-d6, ФІГ. 15) відповідає структурі і демонструє відсутність розчинника. Спектр FT-IR, отриманий для речовини, показаний на ФІГ. 14 і демонструє відповідність структури речовини з усіма передбачуваними присутніми функціональними групами. FTIR (см-1): 3240, 3061, 1639, 1560, 1504, 1480, 1430, 1213, 1165, 850, 822.

Форма XXVIII сполуки 1

[000255] XRPD для форми XXVIII сполуки 1 показана на ФІГ. 16. Інтенсивні вузькі піки свідчать про високо кристалічну речовину. Мікроскопія в поляризованому світлі показала двозаломлюючі кристали з розміром часток в цілому менше 10 мкм.

[000256] За допомогою TG/DTA (ФІГ. 17) показали відсутність втрати маси в діапазоні від 25 °C до 180 °C із підтвердженням, що речовина являла собою безводну форму. За допомогою DSC (ФІГ. 18) показали вихідну ендотермічну подію при досягненні 190,62 °C, екзотерму перекристалізації при досягненні 193,65 °C та іншу ендотерму при досягненні 205,83 °C. Такі результати вказують на те, що форма XXVIII сполуки 1 плавиться і перекристалізується в форму III сполуки 1, яка потім плавиться. Початок плавлення є нижчим за такий, що спостерігається для чистої форми III сполуки 1 (початок при 220,59 °C), скоріш за все, через зниження кристалічності.

[000257] Проводили високошвидкісну DSC з метою отримання аморфної речовини в результаті швидкого охолодження розплавленої форми XXVIII сполуки 1 і визначення температури склування (Tg) в ході циклу повторного нагрівання. На термограмі

продемонстровано наявність T_g , що спостерігається в ході другого нагрівання із циклом нагрівання-охолодження-нагрівання за 120,85 °C (половинне значення). T_g відповідає формі XXVIII сполуки 1, що представляє собою безводну форму, при цьому вона подібна T_g речовини на основі форми III сполуки 1.

[000258] За допомогою ЯМР ^1H (ФІГ. 20) форми XXVIII сполуки 1 показали, що речовина відповідає структурі і не містить розчинника. Інфрачервона спектроскопія, проведена для форми XXVIII сполуки 1 (ФІГ. 19), була багато в чому подібна до такої для форми III сполуки 1, за виключенням ділянки 1700-1500 cm^{-1} . Як правило, вона обумовлена валентним коливанням карбонілу, яке обумовлює відмінності в мережі гідрогенних зв'язків. FTIR (cm^{-1}): 3038, 1686, 1531, 1504, 1480, 1350, 1213, 994, 856, 831.

Форма XXX сполуки 1

[000259] Дифрактограма XRPD для форми XXX сполуки 1 показана на ФІГ. 21 і свідчить про кристалічну речовину. Мікроскопія в поляризованому світлі підтверджує, що матеріал є кристалічним із присутністю деякої агрегації або агломерації.

[000260] Термічний аналіз (TGA/DTA) (ФІГ. 22) не показав значної втрати маси і підтвердив, що форма XXX сполуки 1 являла собою безводну форму. Точка початку плавлення (117,9 °C) була трохи вищою за таку, що спостерігається за допомогою DSC (ФІГ. 23), при якій показаний вихідний розплав при досягненні 110,6 °C з наступною подією перекристалізації в форму III сполуки 1 при досягненні 136,25 °C і кінцевий розплав при досягненні 205,64 °C. Як і в випадку інших подій перекристалізації форма III сполуки 1 мала нижчу температуру початку розкладання як результат більш низької кристалічності.

[000261] За допомогою ЯМР ^1H (ФІГ. 25) форми XXX сполуки 1 показали, що речовина відповідає структурі і містить ~ 1,1 % маса/маса (0,1 моль-екв.) залишкового пропанону. Кілька спроб зниження рівня розчинника із застосуванням теплоти, вакуумної сушки і сушки з вологим сушильним засобом, були невдалими і вказували на те, що деяка кількість пропанону залишалася вловленою всередині кристалічної структури. За допомогою інфрачервоної спектроскопії (ФІГ. 24) показали відмінність форми III сполуки 1 і форми XXVIII сполуки 1 по ділянці валентного коливання карбонілу. Карбоніл із залишковим пропаномом можна побачити на 1717 cm^{-1} , що можна порівняти з рідким пропаномом (1715 cm^{-1}) і мається на увазі, що пропанон не утворює водневий зв'язок в кристалічній структурі в формі XXX сполуки 1. FTIR (cm^{-1}): 3250, 1652, 1504, 1480, 1432, 1349, 1211, 1197, 995, 850, 821.

Форма XXXI сполуки 1

[000262] XRPD форми XXXI сполуки 1 (ФІГ. 26) свідчить про кристалічну речовину. Термічний аналіз (TG/DTA) (ФІГ. 27) показав дві ендотермічні події; перша при досягненні 72,7 °C, що супроводжується втратою маси на 6,61 % (1,97 моль-екв. води) була обумовлена дегідратацією і вказувала на те, що форма XXXI сполуки 1 являє собою дигідрат.

[000263] Гігроскопічність і сорбційні властивості форми XXXI сполуки 1 визначали із застосуванням динамічної сорбції парів (DVS). Програма відрізнялася від такої, яка застосовується для форми I сполуки 1, тим, що зразок висушували при 0 % RH перед проведенням сорбції та десорбції. Ізотерма показала втрату маси речовини-7 % при висушуванні до 0 % RH, що відповідає втраті 2 моль-екв. води.

[000264] Термограма DSC (ФІГ. 28), отримана для форми XXXI сполуки 1, була комплексною і показала три ендотермічні події, що сталися в діапазоні від -67 °C до -130 °C.

[000265] За допомогою ЯМР ^1H (ФІГ. 30) форми XXXI сполуки 1 показали, що речовина відповідає структурі. Дані інфрачервоної спектроскопії (ФІГ. 29) відповідали спектру форми I сполуки 1 (ФІГ. 5) в межах похибки експерименту. FTIR (cm^{-1}): 3444, 3251, 1672, 1530, 1507, 1483, 1430, 1354, 1256, 1223, 1148, 1000, 856, 843, 826.

Аморфна форма сполуки 1

[000266] XRPD для аморфної форми сполуки 1 показана на ФІГ. 1. Гігроскопічність і сорбційні властивості аморфної форми сполуки 1 визначали із застосуванням динамічної сорбції парів (DVS). Зразок висушували при 0 % RH перед проведенням сорбції та десорбції. Ізотерма показала, що матеріал проявляє повільне поглинання води в діапазоні від 0 % RH до 60 % RH. Швидкість поглинання води підвищується в діапазоні від 60 % RH до 90 % RH. Ізотерма показала загальне збільшення маси, що спостерігається в діапазоні від 0 % RH до 80 % RH, що становить 4 % маса/маса, яке вказує на те, що зразок був гігроскопічним відповідно до класифікації Європейської фармакопеї. Швидкість десорбції була нижчою за швидкість сорбції, як спостерігали при гістерезисі. Вся поглинена вода була втрачена при поверненні до 0 % RH. XRPD зразка після DVS підтвердила, що ніякої кристалізації не відбувається (ФІГ. 1).

[000267] Фізичну стабільність аморфної речовини оцінювали при різних стресових умовах,

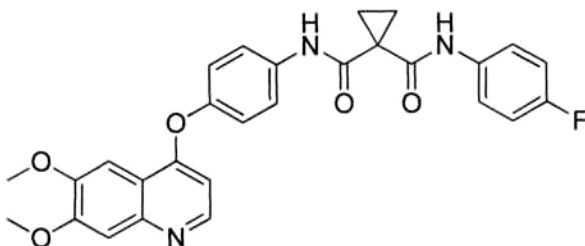
що включають в себе температурний стрес, відносну вологість (RH) і вплив окремих органічних парів. Несподівано було виявлено, що речовина була стабільною відносно теплового стресу за 100 °C протягом 4 днів (тобто нижче T_g, що становить 120 °C). Вплив відносної вологості в діапазоні від 23 % до 98 % протягом 7-10 днів не викликав кристалізацію. В результаті DVS спостерігали поглинання води близько 5 % при відносній вологості 90 % і, таким чином, пластифікуючу дію води можна було оцінити з рівняння Фокса. Це говорить про те, що аморфна форма повинна мати температуру склування близько 87 °C за 90 % RH. T_g вище 100 °C в поєднанні з вищевказаними даними для стресових умов показує, що аморфна сполука 1 характеризується винятковою комбінацією сприятливих фізичних характеристик, що забезпечують можливість застосування в ряді складів на основі лікарського продукту.

Інші варіанти реалізації винаходу

[000268] Вищевикладений винахід був детально описаний за допомогою ілюстрацій та прикладів з метою ясності і розуміння. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні і переважні варіанти реалізації винаходу і технології. Однак слід розуміти, що можна виконати безліч варіацій і модифікацій, при цьому без відступу від суті і об'єму цього винаходу. Фахівцю в даній галузі техніки буде очевидно, що зміни і модифікації можуть бути виконані в межах обсягу доданої формули винаходу. Тому слід також мати на увазі, що наведений вище опис призначений для ілюстрації, але не обмеження. Тому обсяг винаходу слід визначати не тільки з посиланням на вказаний вище опис, замість цього його слід визначати з посиланням на наступну додану формулу винаходу разом з повним об'ємом еквівалентів, до яких така формула винаходу має стосунок.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна тверда форма сполуки 1:



, сполука 1

де зазначена кристалічна тверда форма знаходиться у формі III, і зазначена форма III характеризується дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), яка містить піки при 7,0, 7,8, 9,4, 11,1, 12,6, 14,1, 15,5, 17,3, 22,3 і 22,4 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$), де вимірювання виконане при кімнатній температурі.

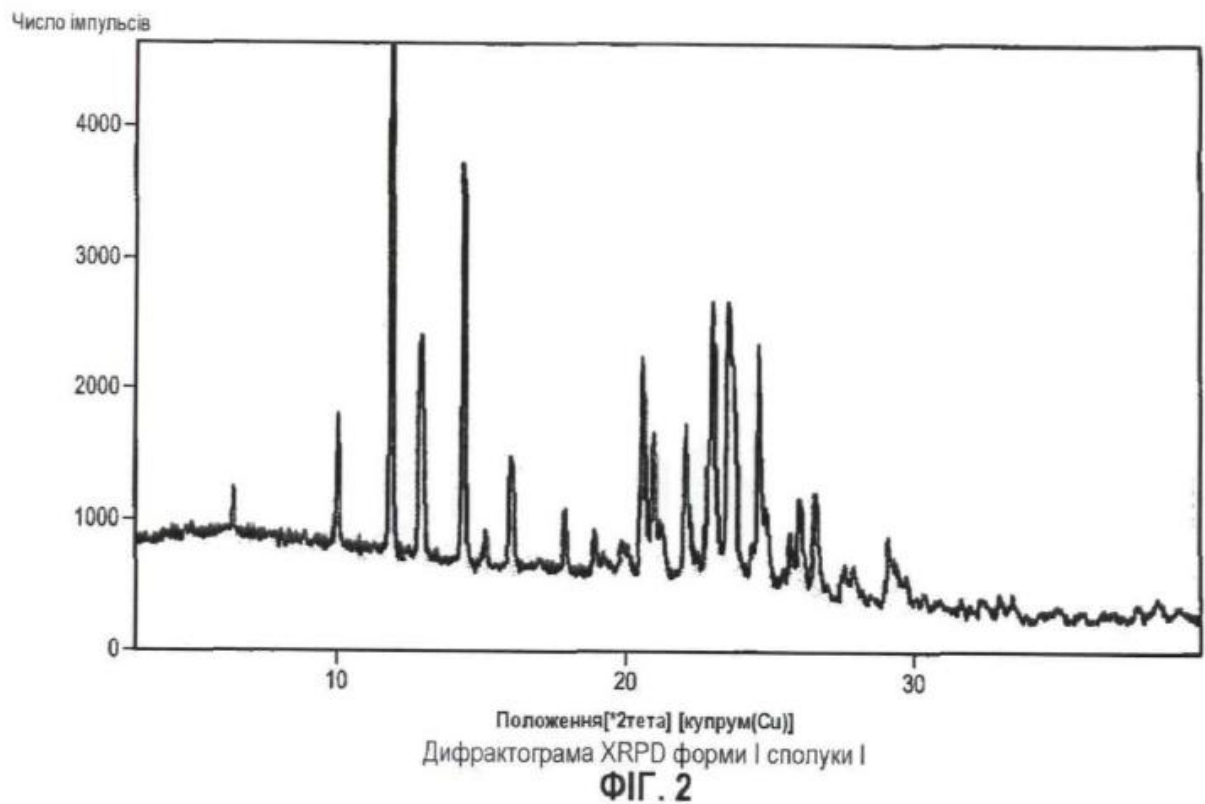
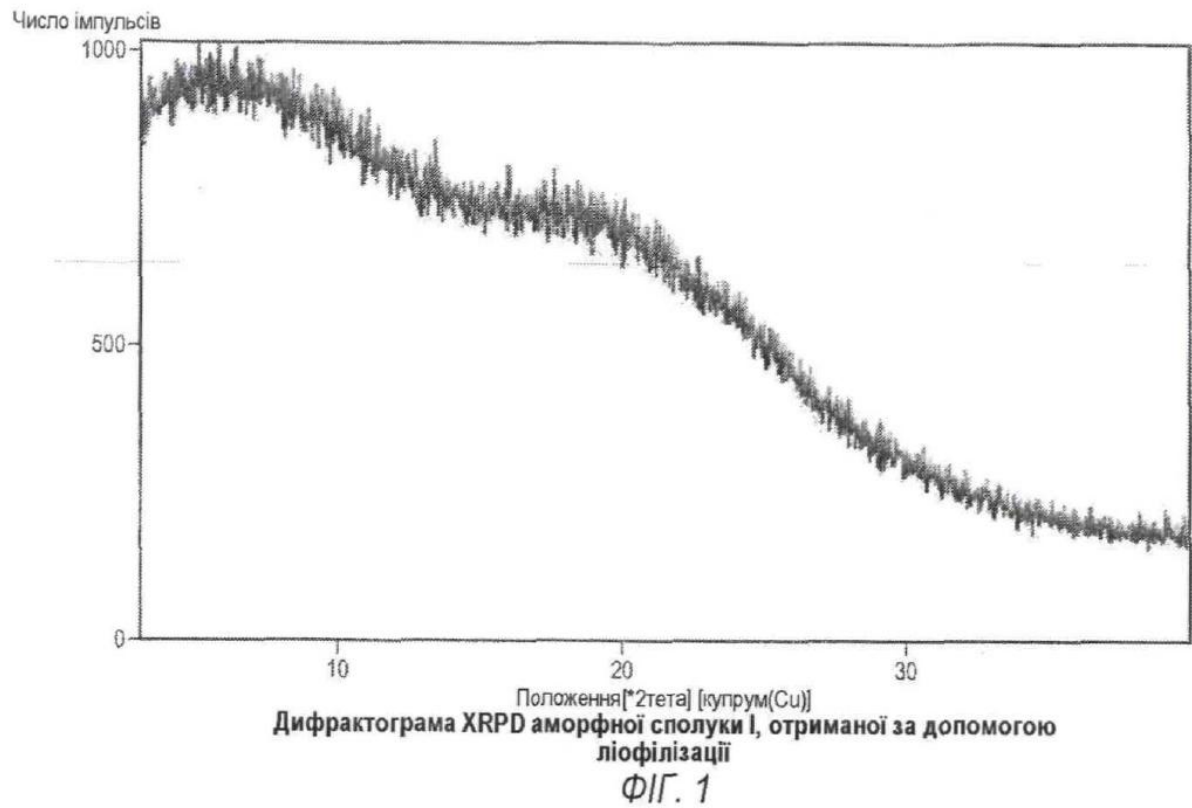
2. Кристалічна тверда форма сполуки 1 за п. 1, позначена як форма III сполуки 1, де зазначена форма III характеризується дифрактограмою порошкової рентгенівської дифракції (CuK α), яка по суті відповідає дифрактограмі, представлений на Фіг. 11.

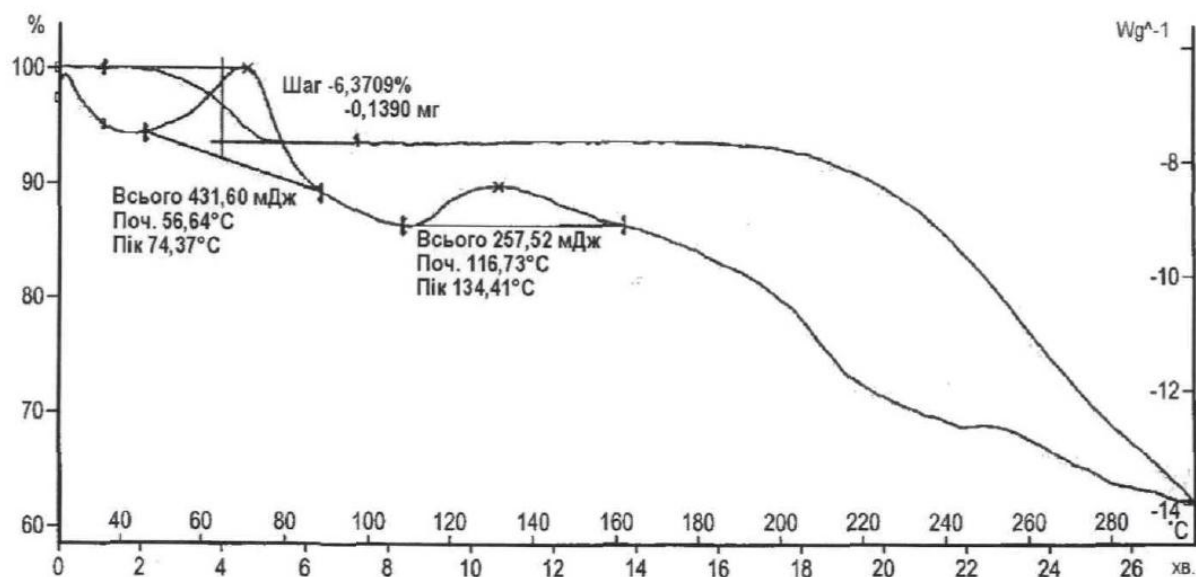
3. Кристалічна тверда форма сполуки 1 за п. 1, позначена як форма III сполуки 1, де зазначена форма III характеризується відсутністю втрати маси при нижче 200 °C, згідно з термогравіметричним/диференціальним термічним аналізом (TG/DTA).

4. Кристалічна тверда форма сполуки 1 за п. 1, позначена як форма III сполуки 1, де зазначена форма III являє собою безводну речовину.

5. Кристалічна тверда форма сполуки 1 за п. 1, позначена як форма III сполуки 1, де зазначена форма III характеризується початком плавлення в діапазоні від 220 до 230 °C, відповідно до високотемпературної мікроскопії.

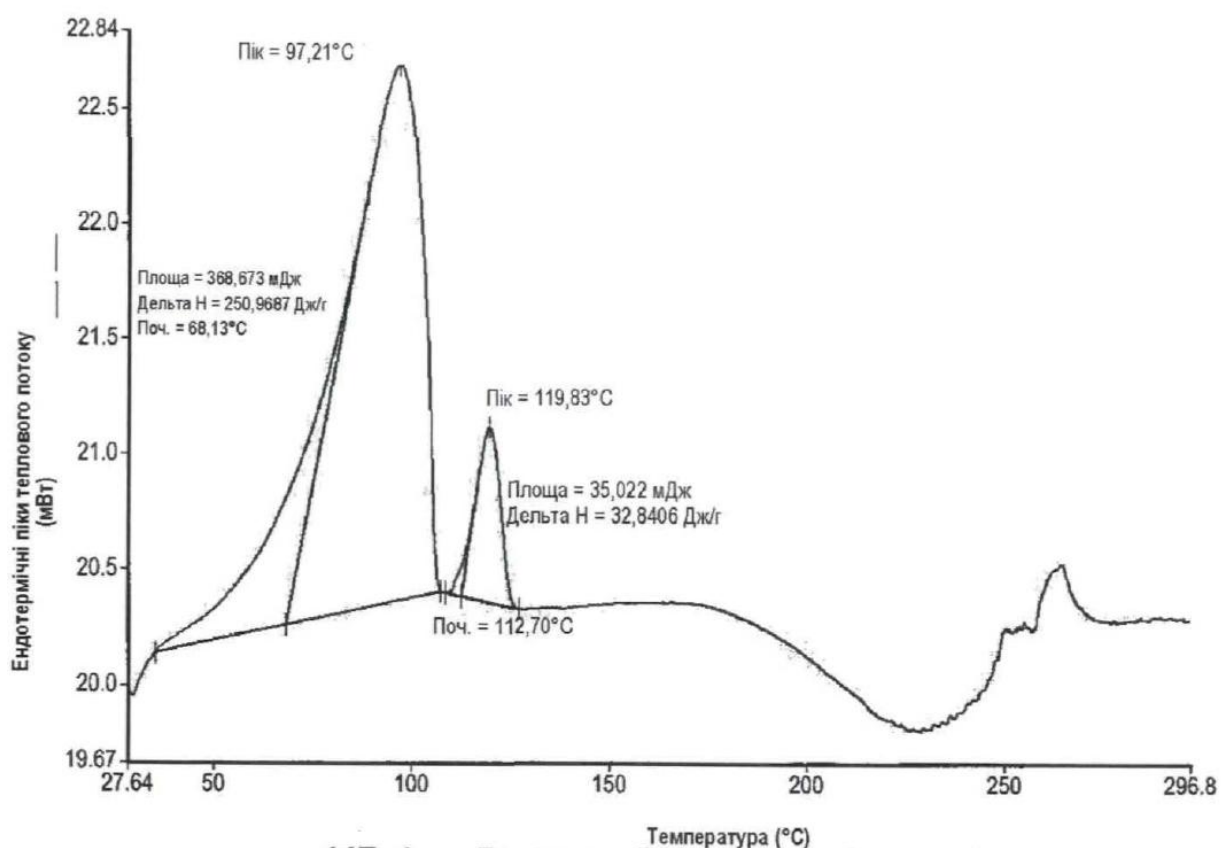
6. Кристалічна тверда форма сполуки 1 за п. 1, позначена як форма III сполуки 1, де зазначена форма III є негіроскопічною.





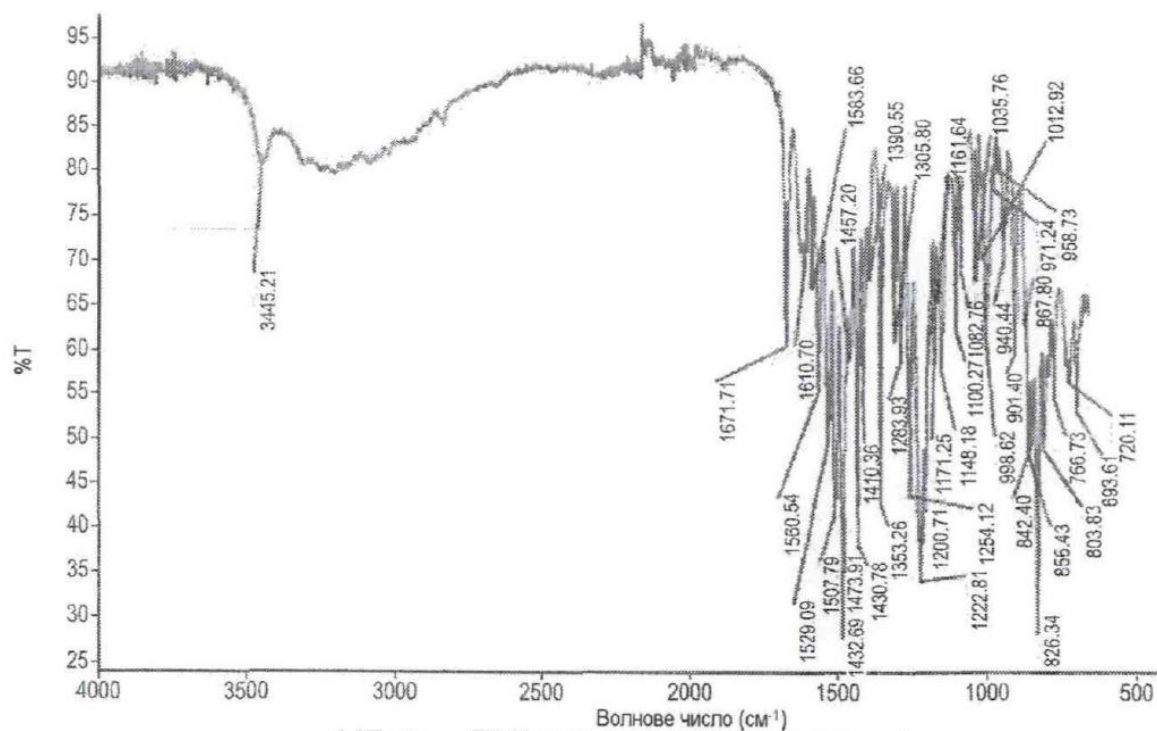
Термограма TG/DTA для форми I сполуки I

ФІГ. 3

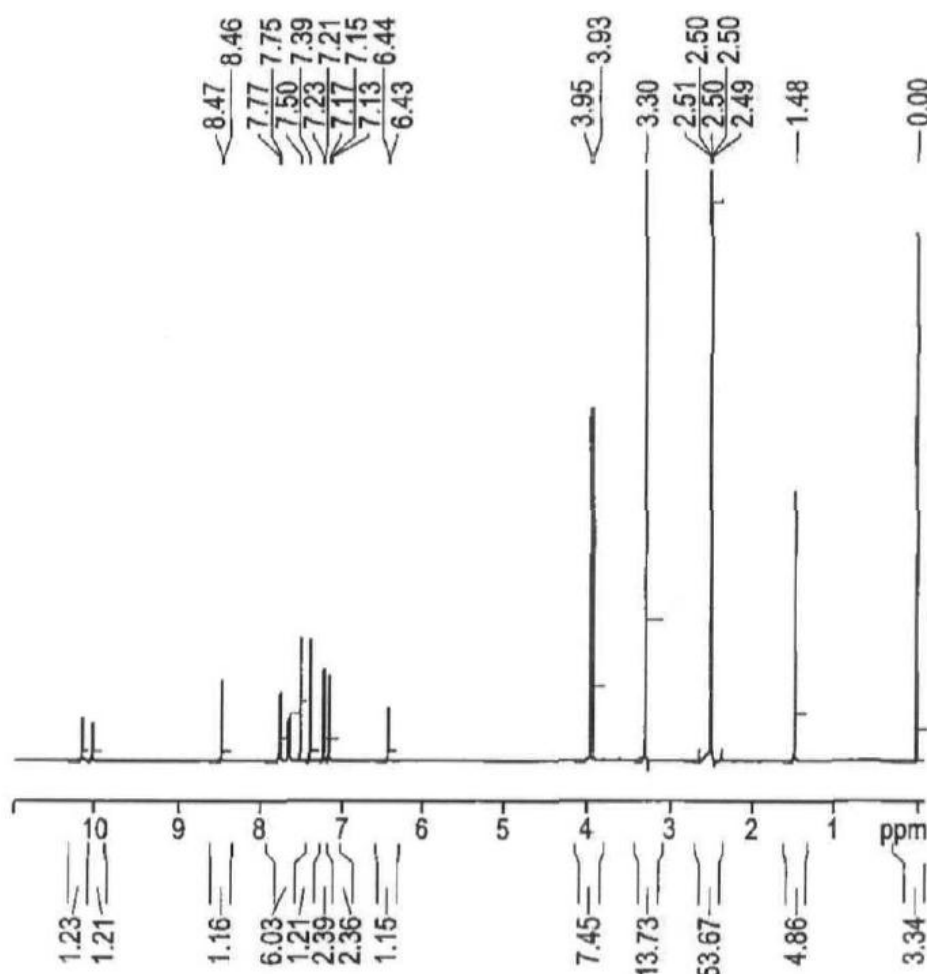


ФІГ. 4

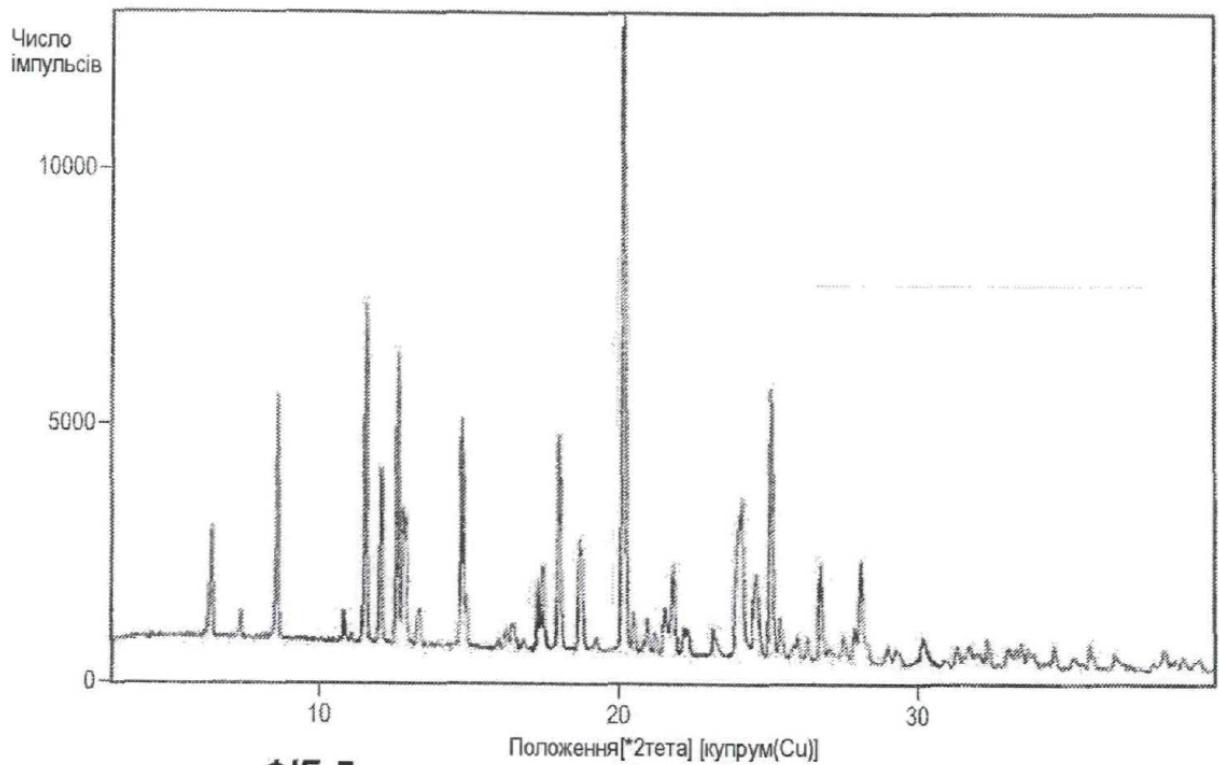
Термограма DSC для форми I сполуки I



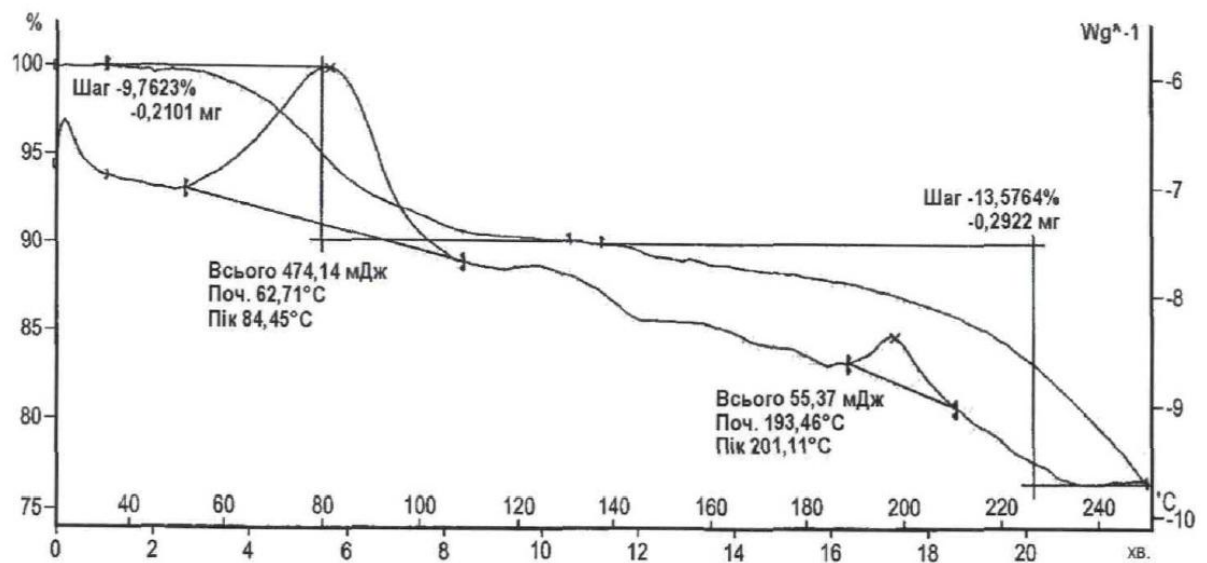
ФІГ. 5 FT-ІЧ-спектроскопія форми І сполуки І



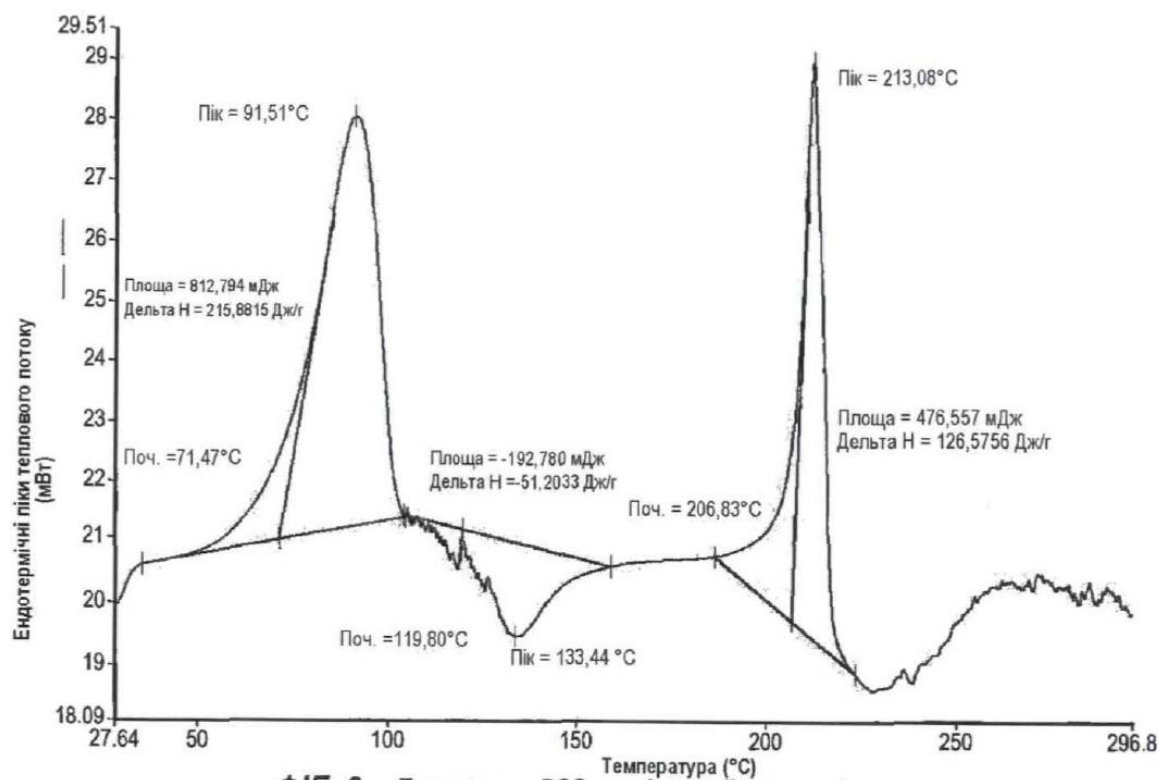
ФІГ. 6 ЯМР ¹H форми І сполуки І



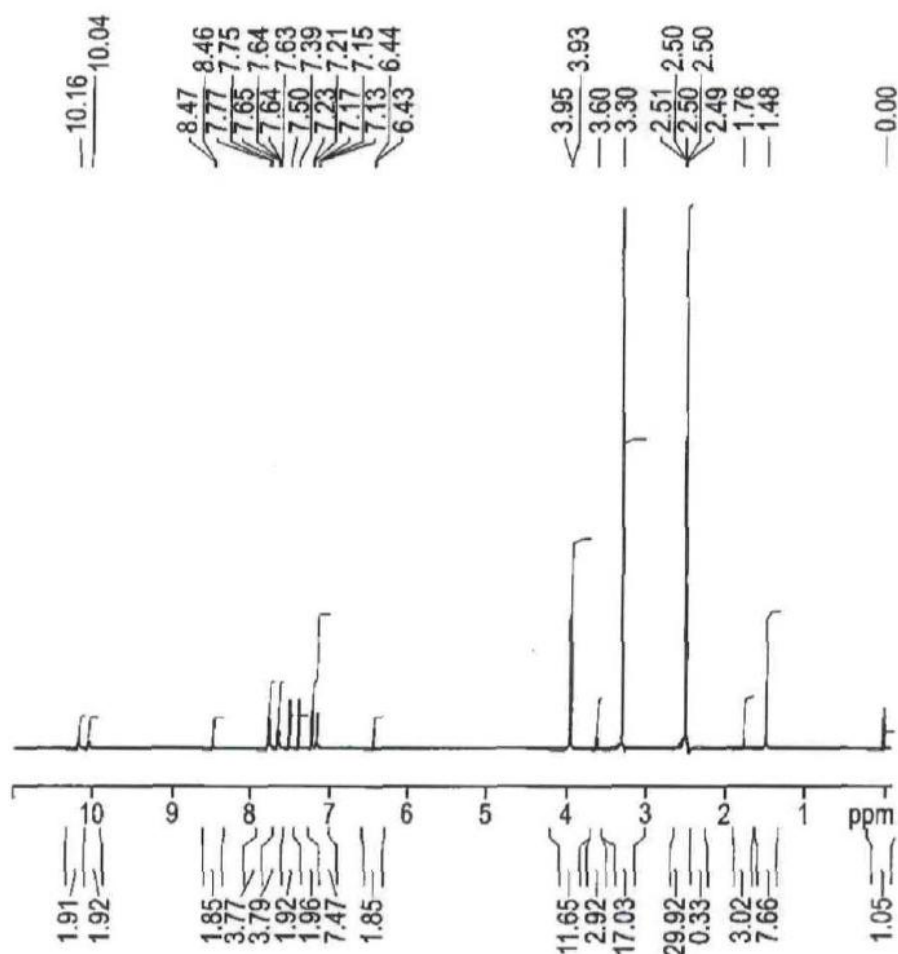
ФІГ. 7 Дифрактограма XRPD форми II сполуки I



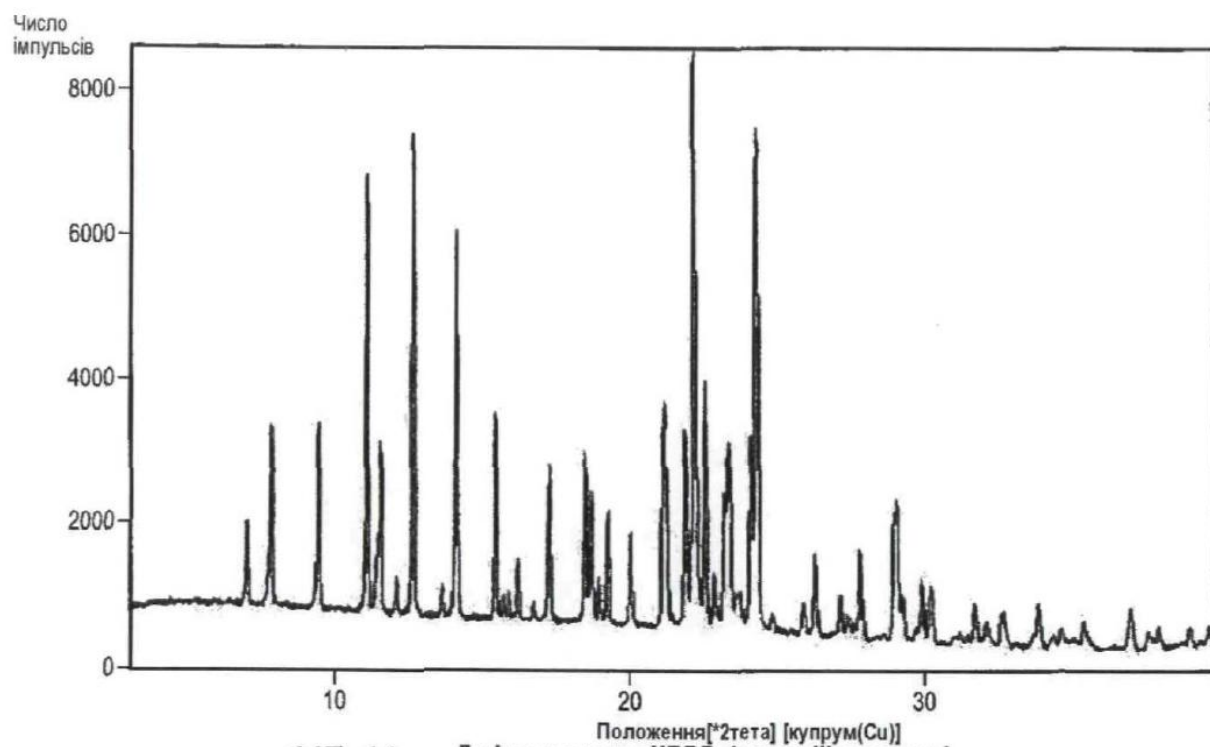
ФІГ. 8 Термограма TG/DTA для форми II сполуки I



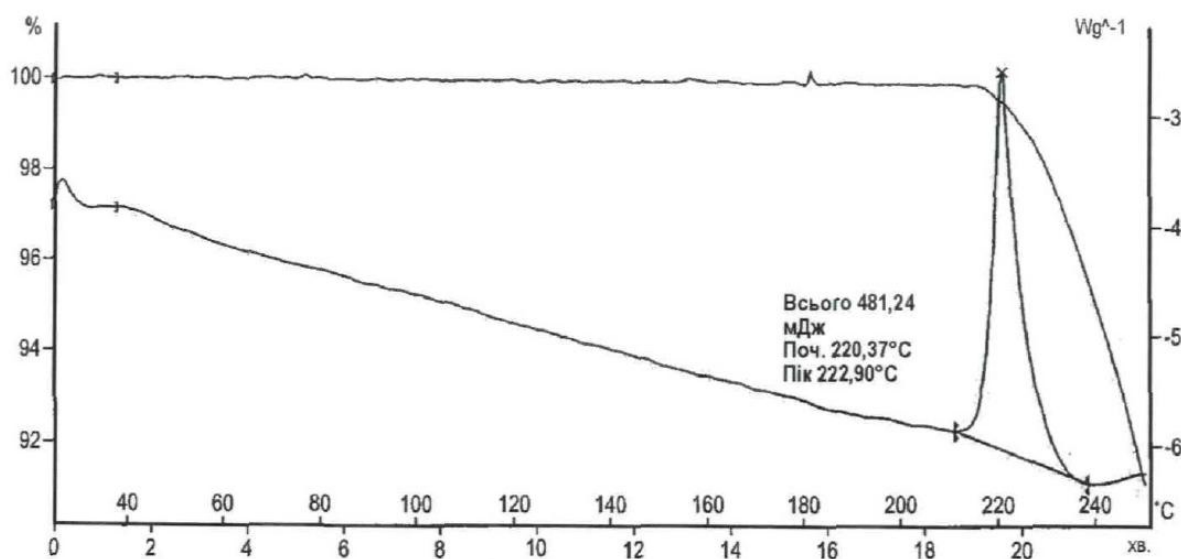
ФІГ. 9 Термограма DSC для форми II сполуки I



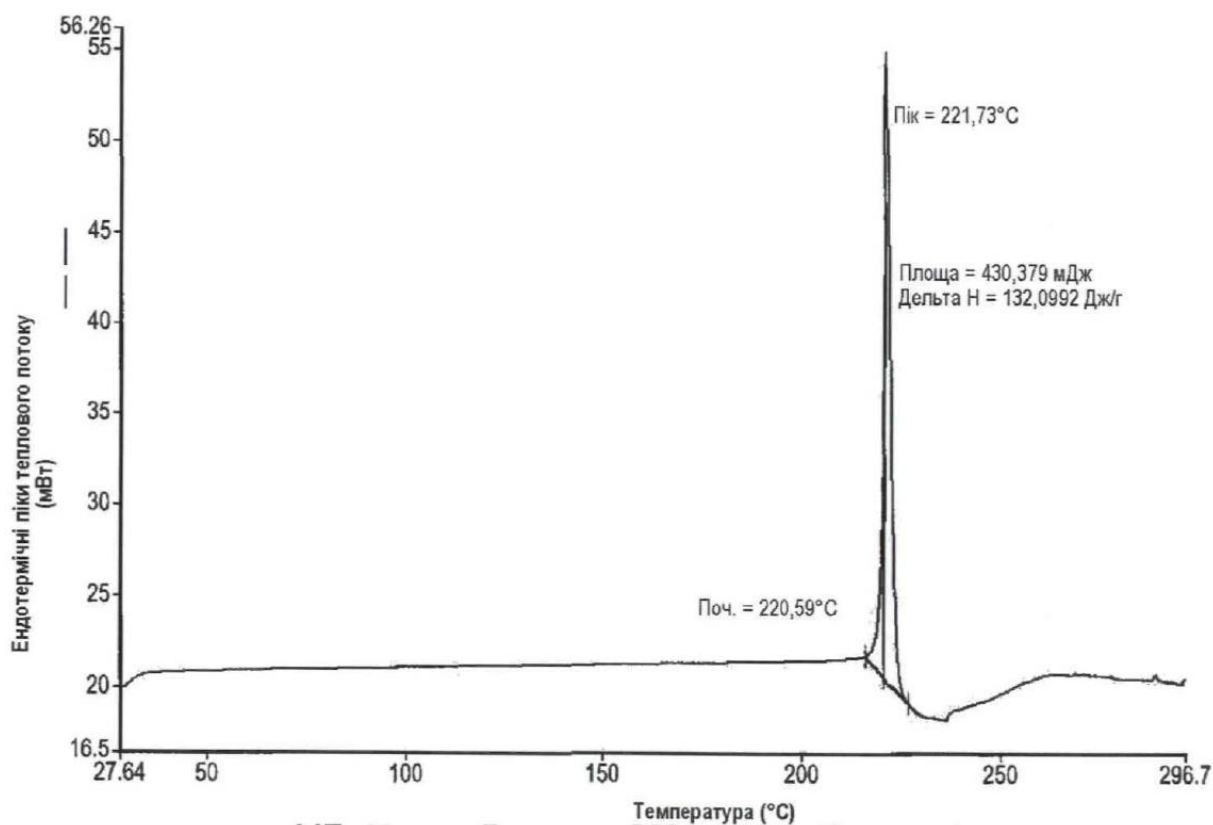
ФІГ. 10 ¹ЯМР форми II сполуки I



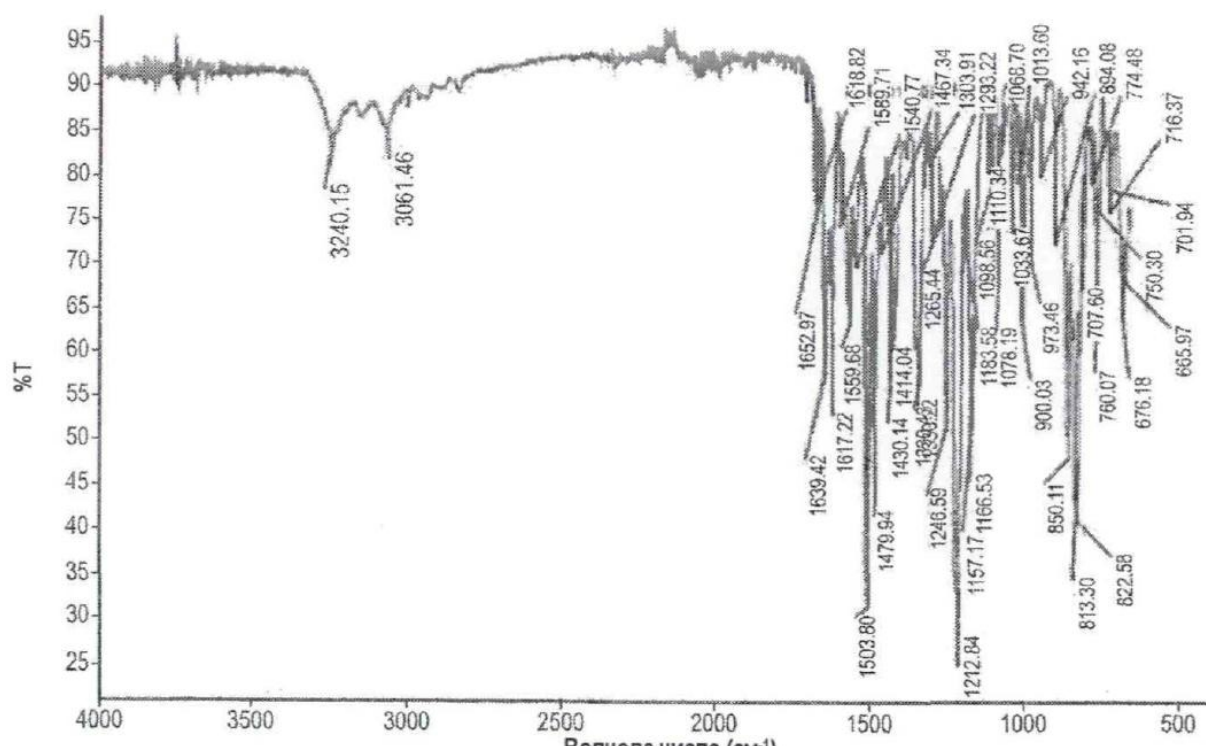
ФІГ. 11 Дифрактограма XRPD форми III сполуки I



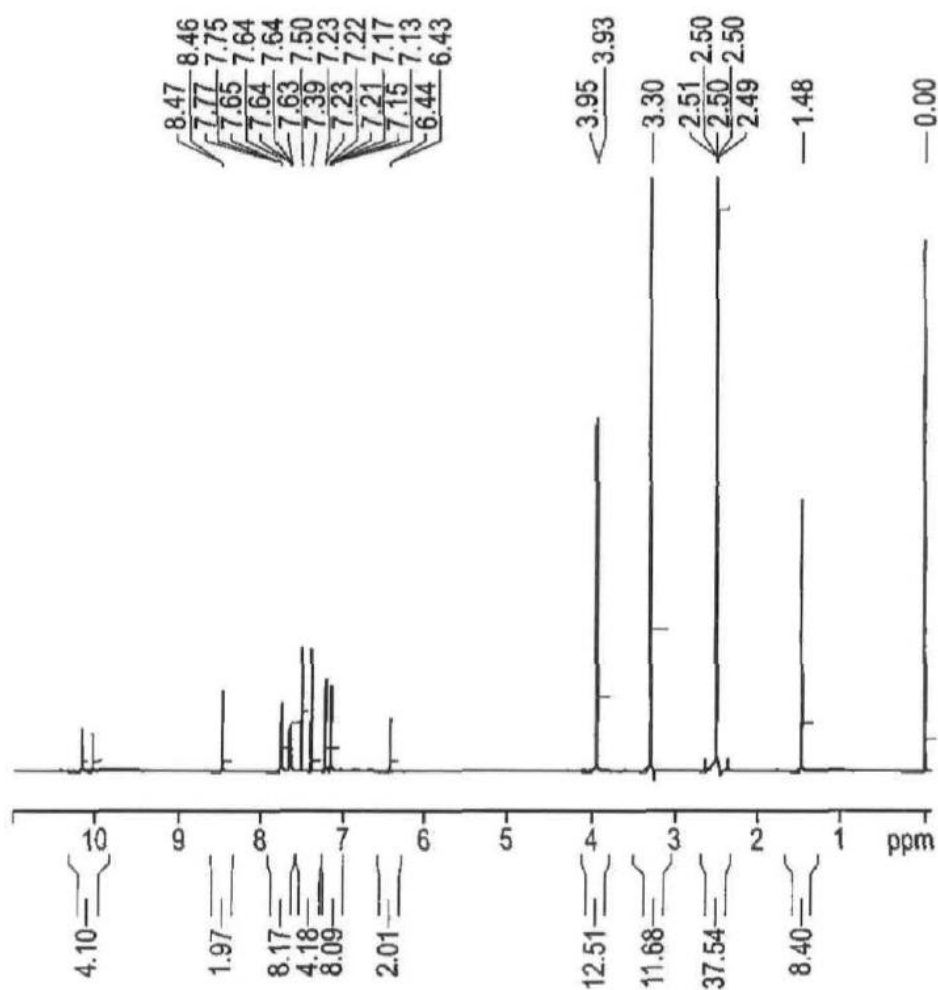
ФІГ. 12 Термограма TG/DTA для форми III сполуки I



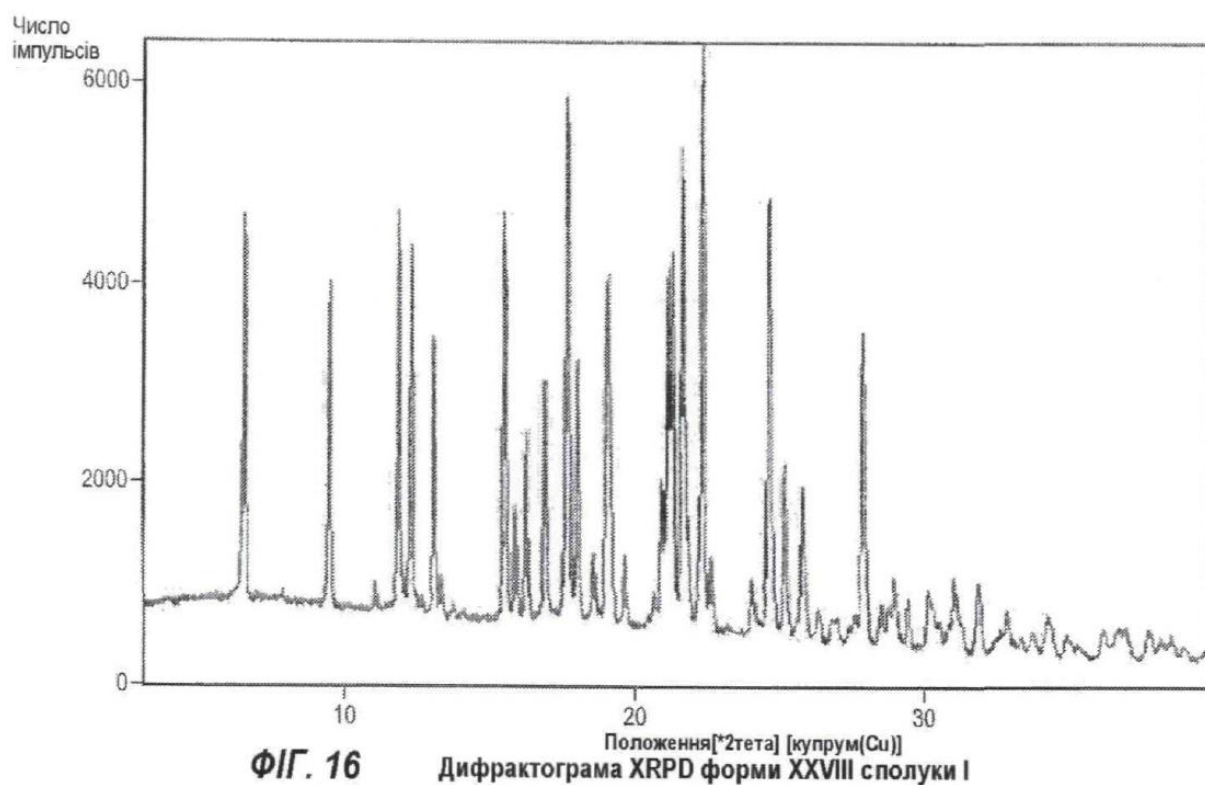
ФІГ. 13 Термограма DSC для форми III сполуки I



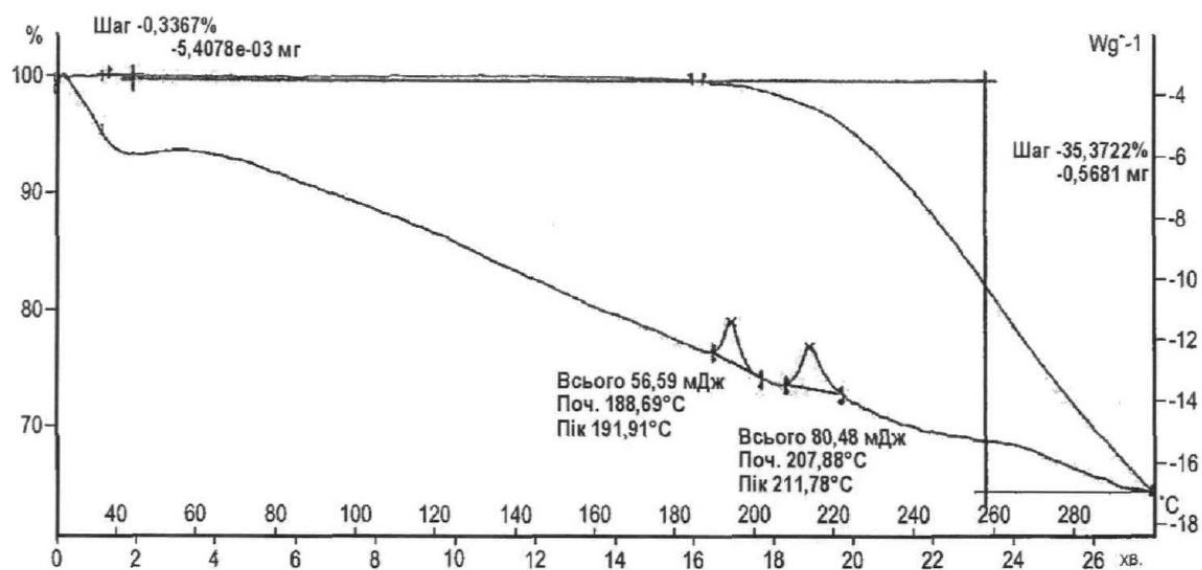
ФІГ. 14 FT-ИК форми III сполуки I



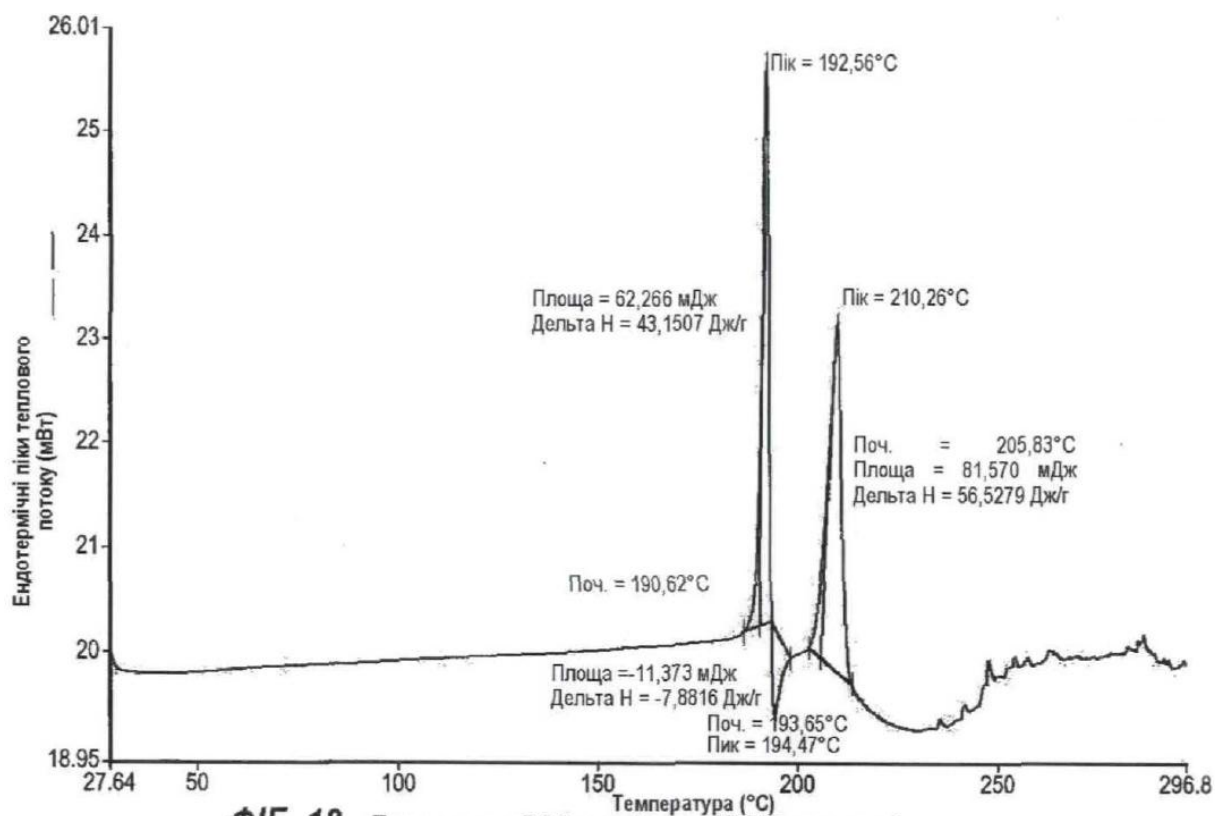
ФІГ. 15 ЯМР ^1H форми III сполуки I

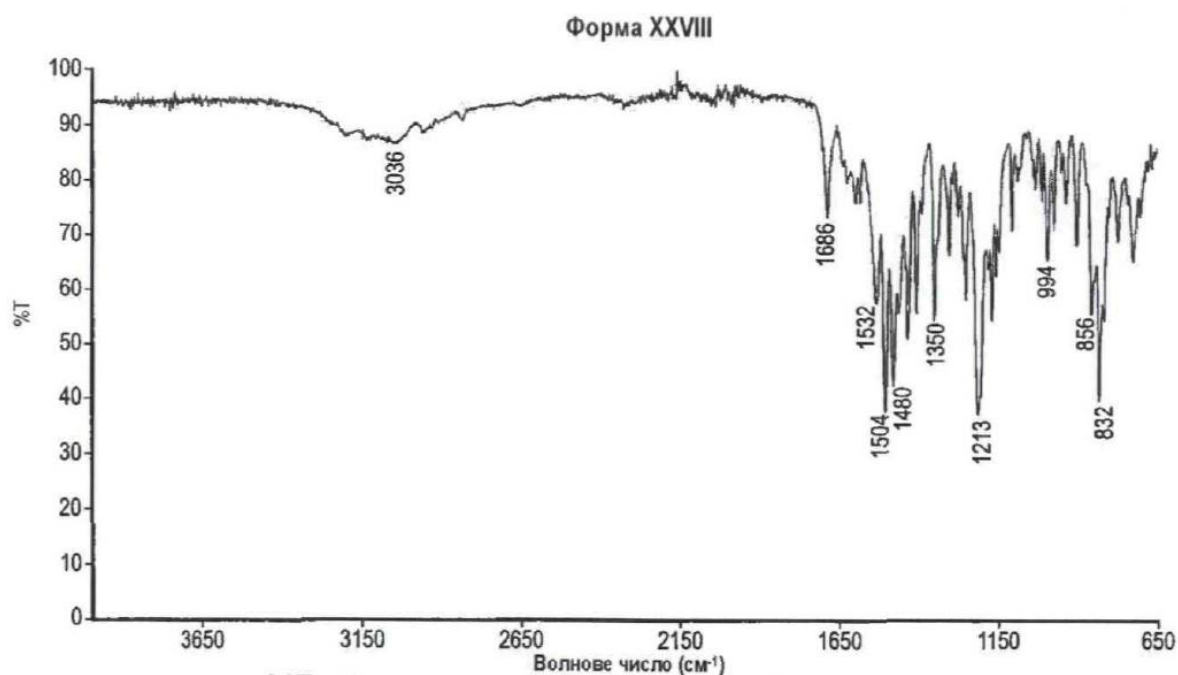


ФІГ. 16 Дифрактограма XRPD форми XXVIII сполуки I

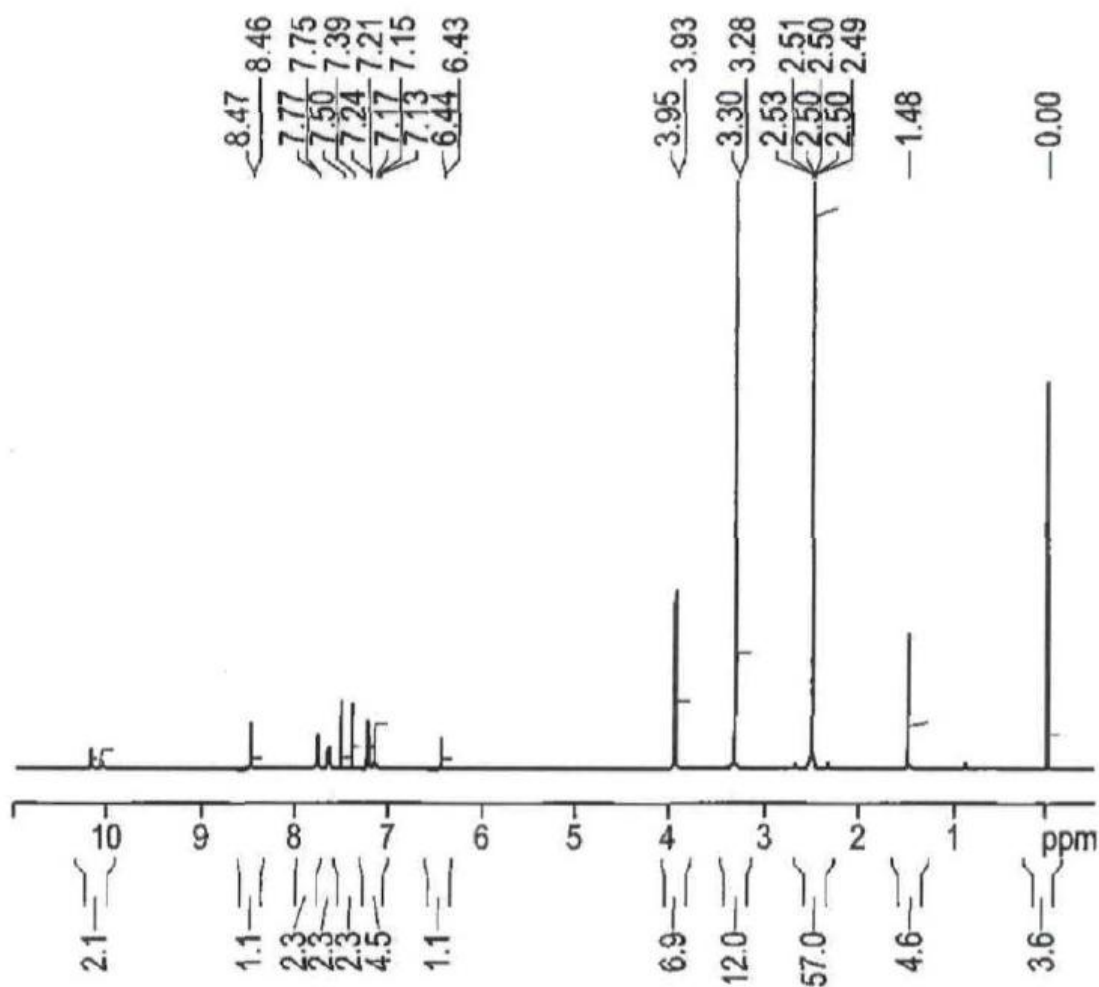


ФІГ. 17

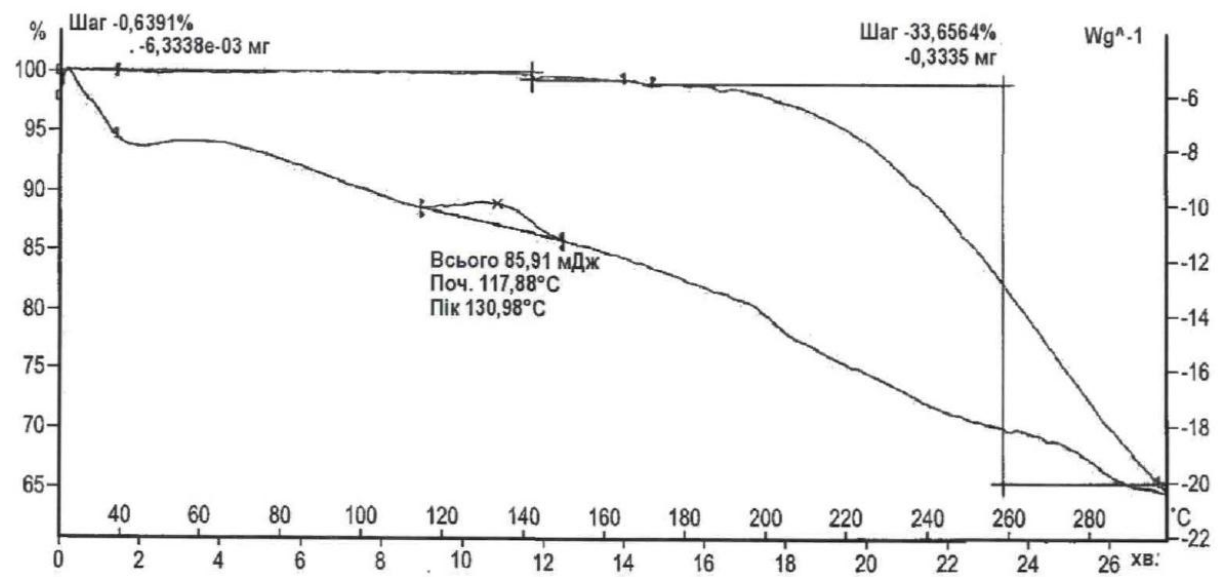
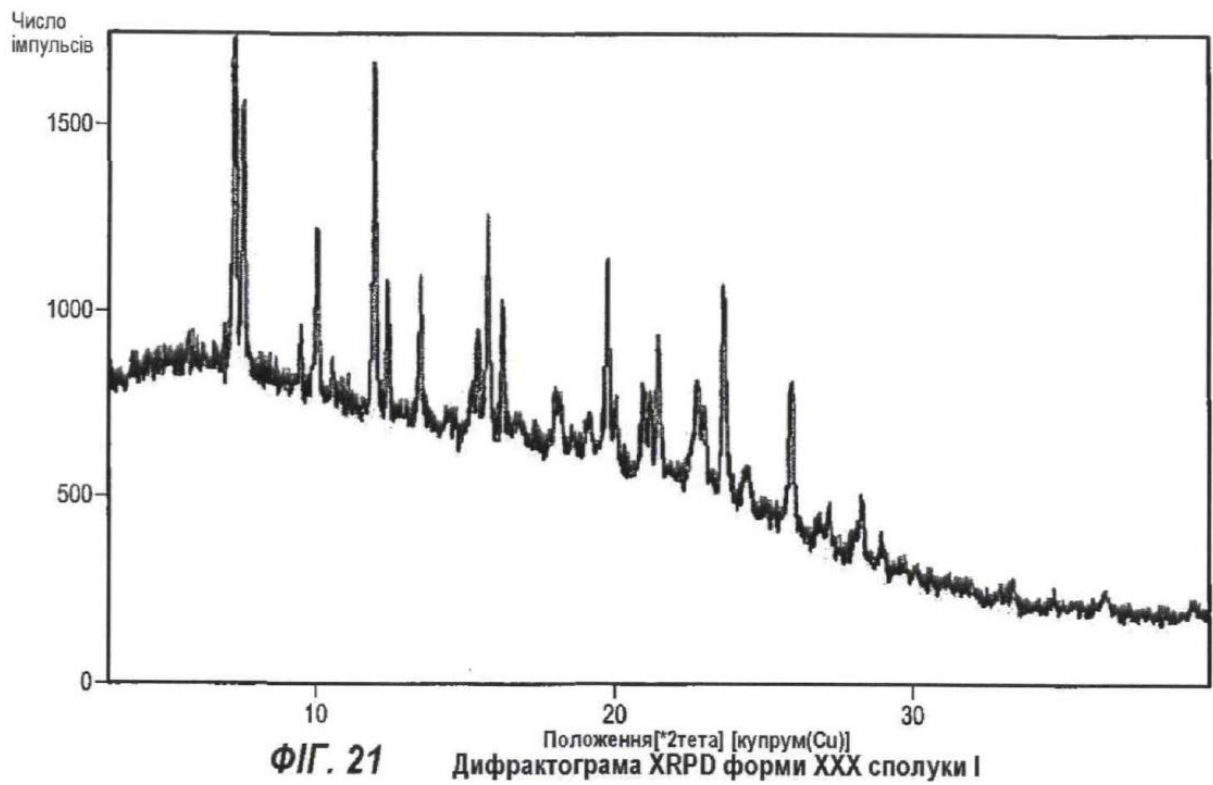


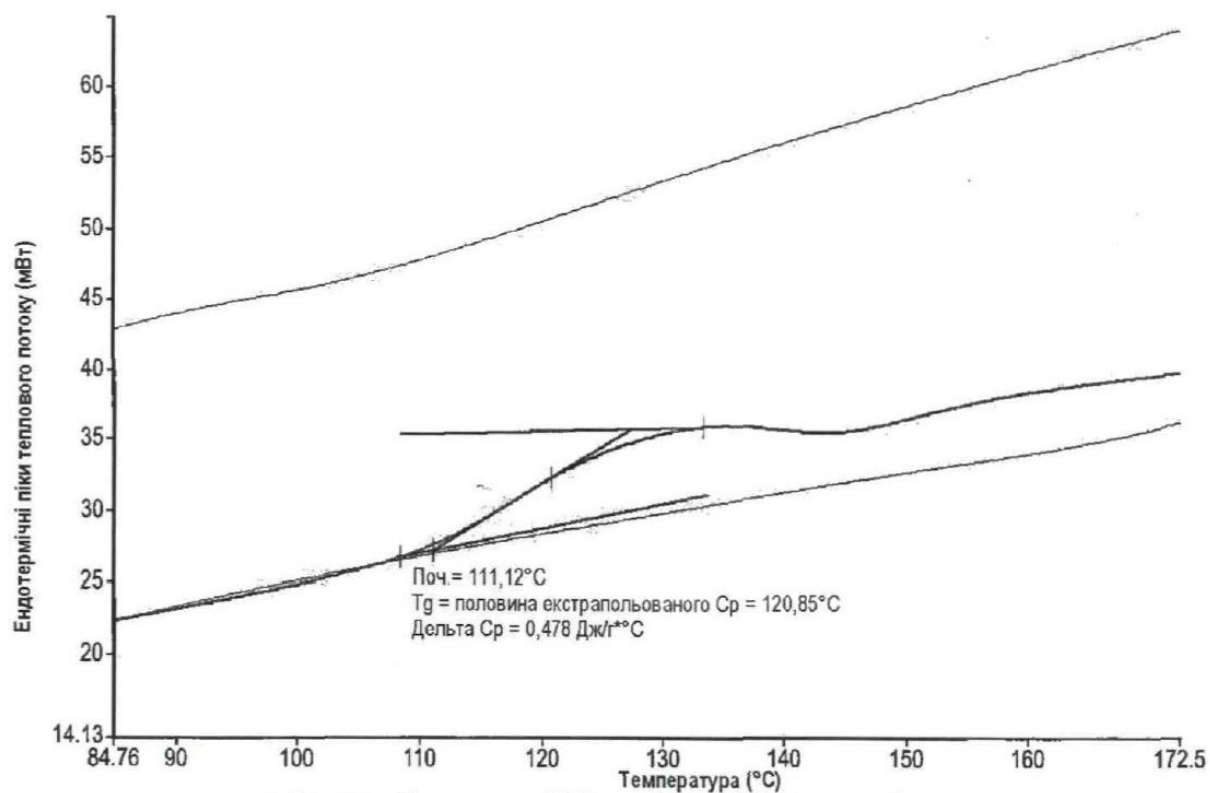


ФІГ. 19 ІЧ-спектр форми XXVIII сполуки I

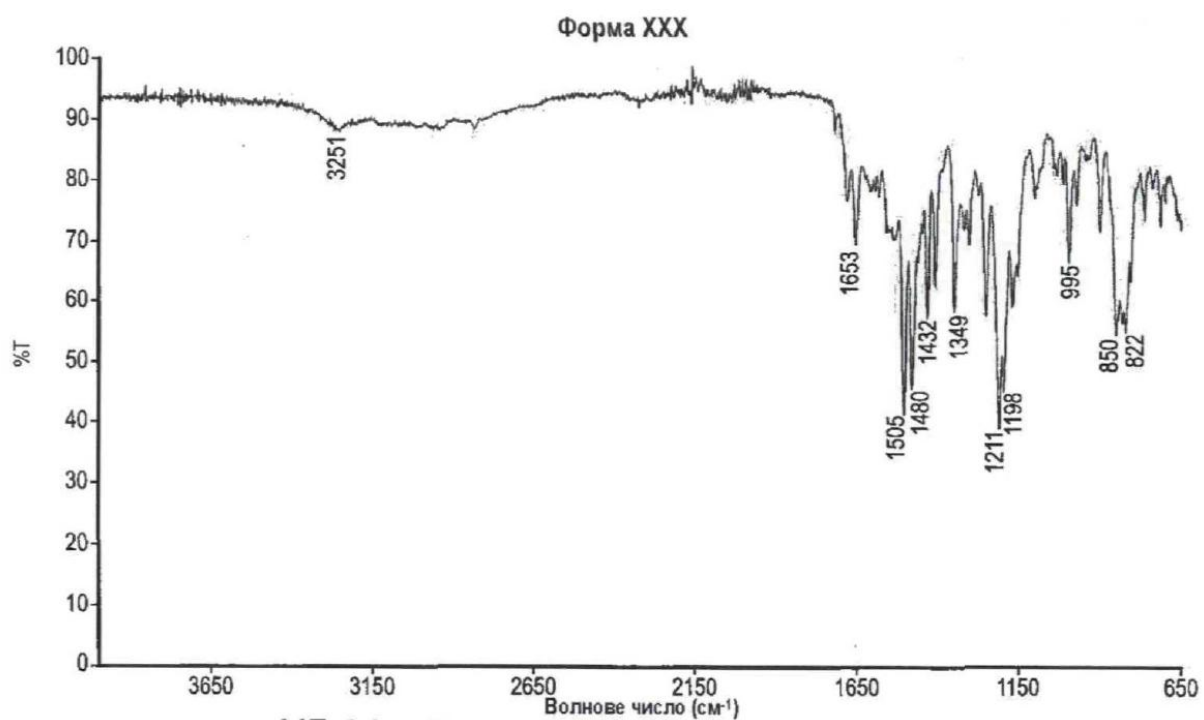


ФІГ. 20 ЯМР ¹H форми XXVIII сполуки I

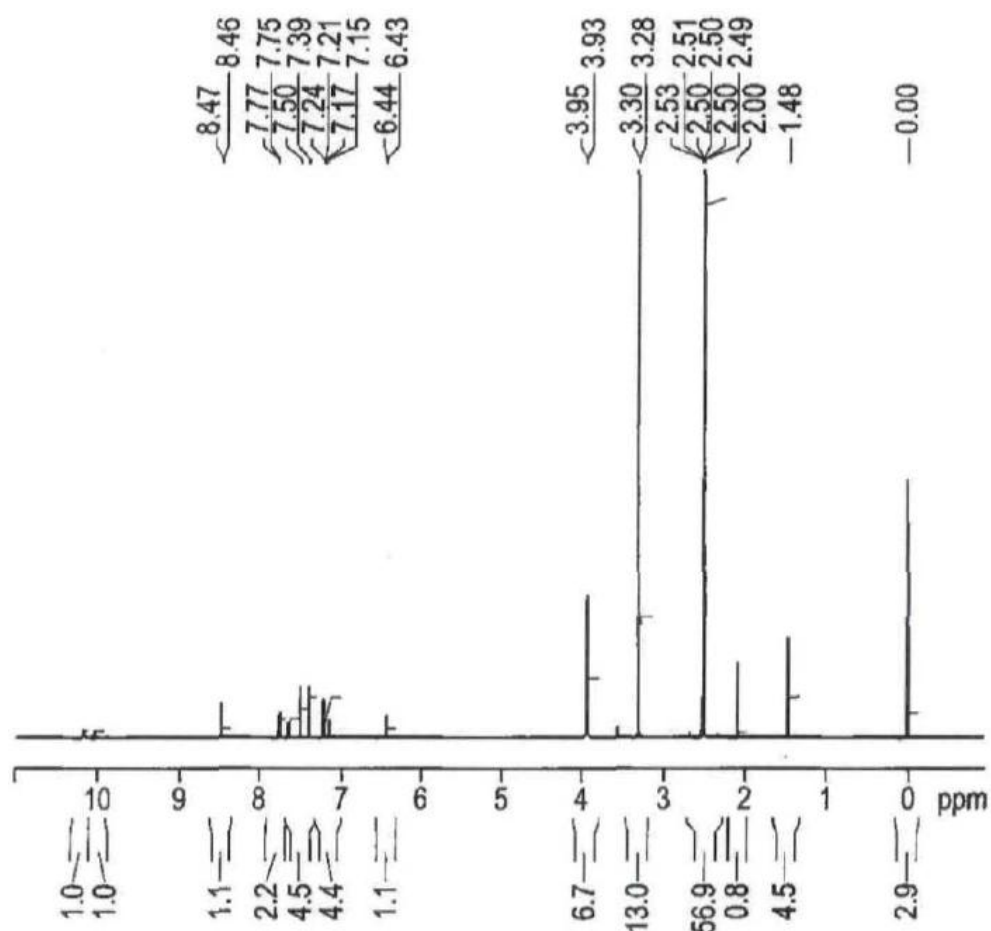




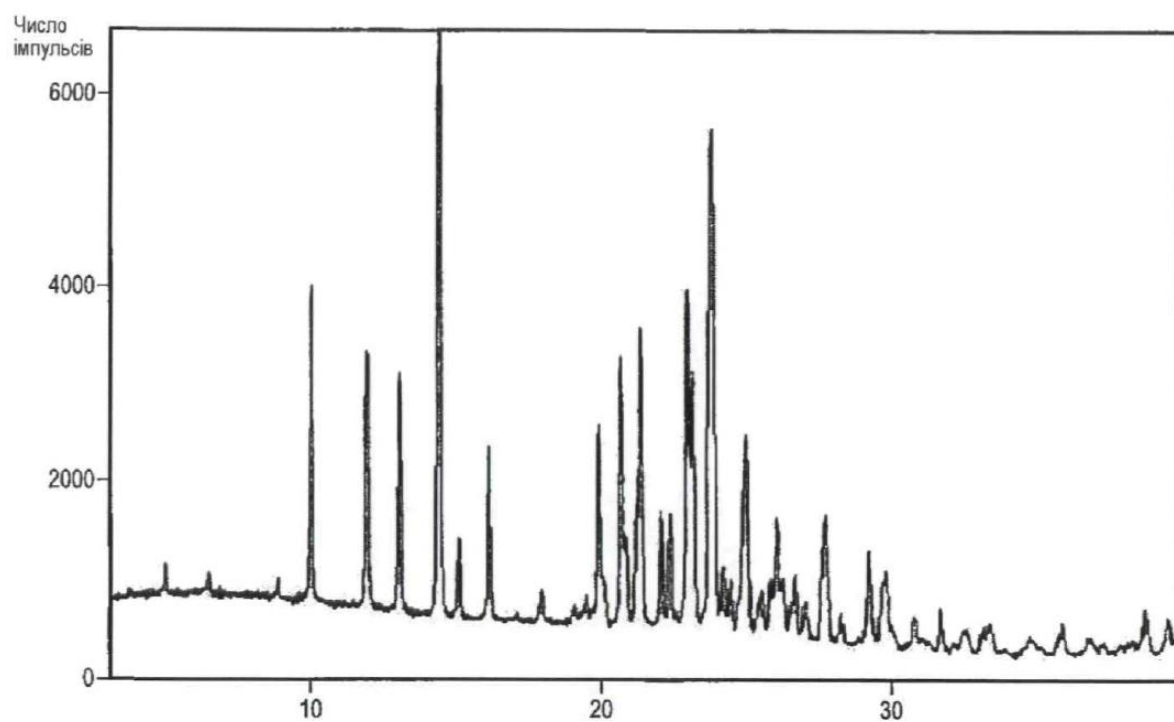
ФІГ. 23 Термограма DSC для форми ХХХ сполуки І



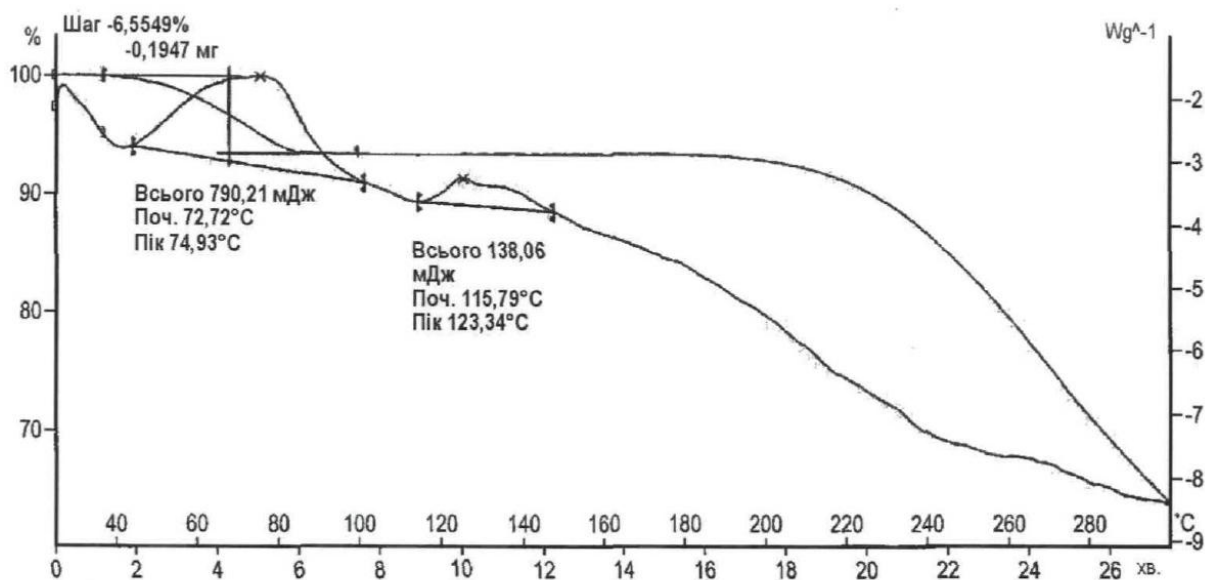
ФІГ. 24 ІЧ-спектр форми ХХХ сполуки І



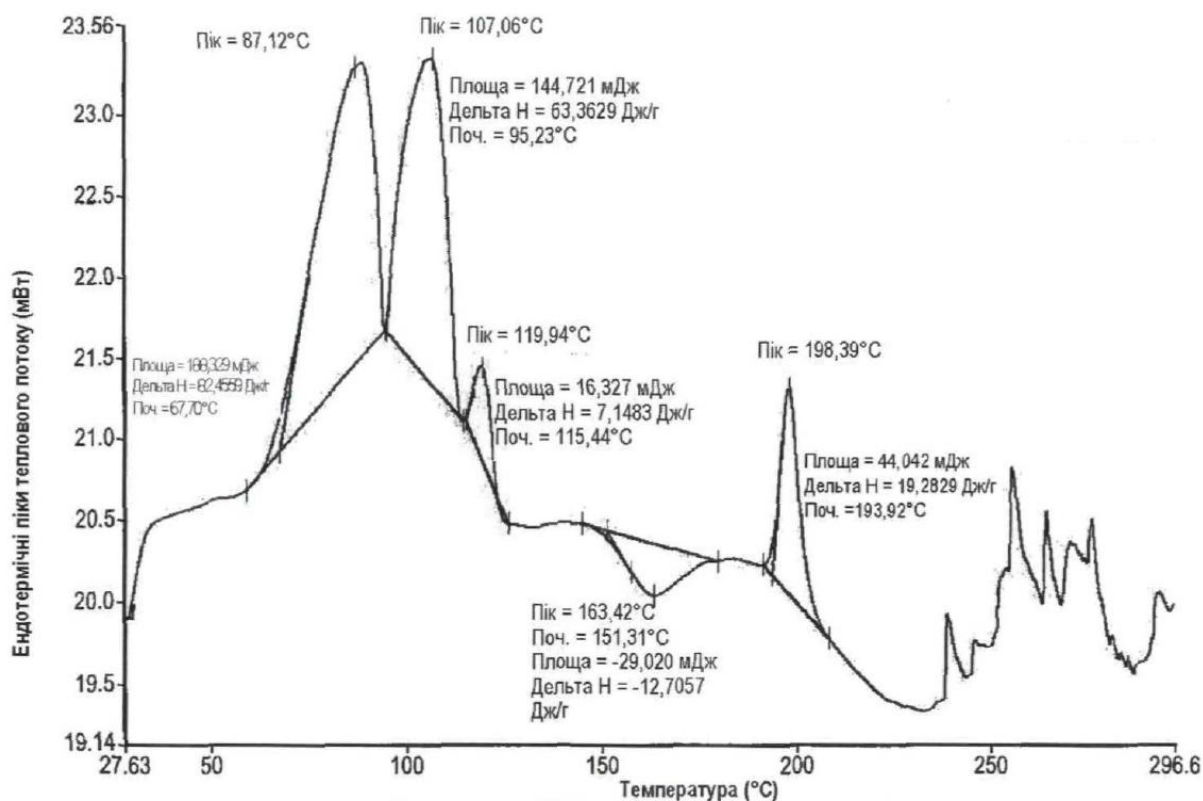
ФІГ. 25 ЯМР ^1H форми XXX сполуки I



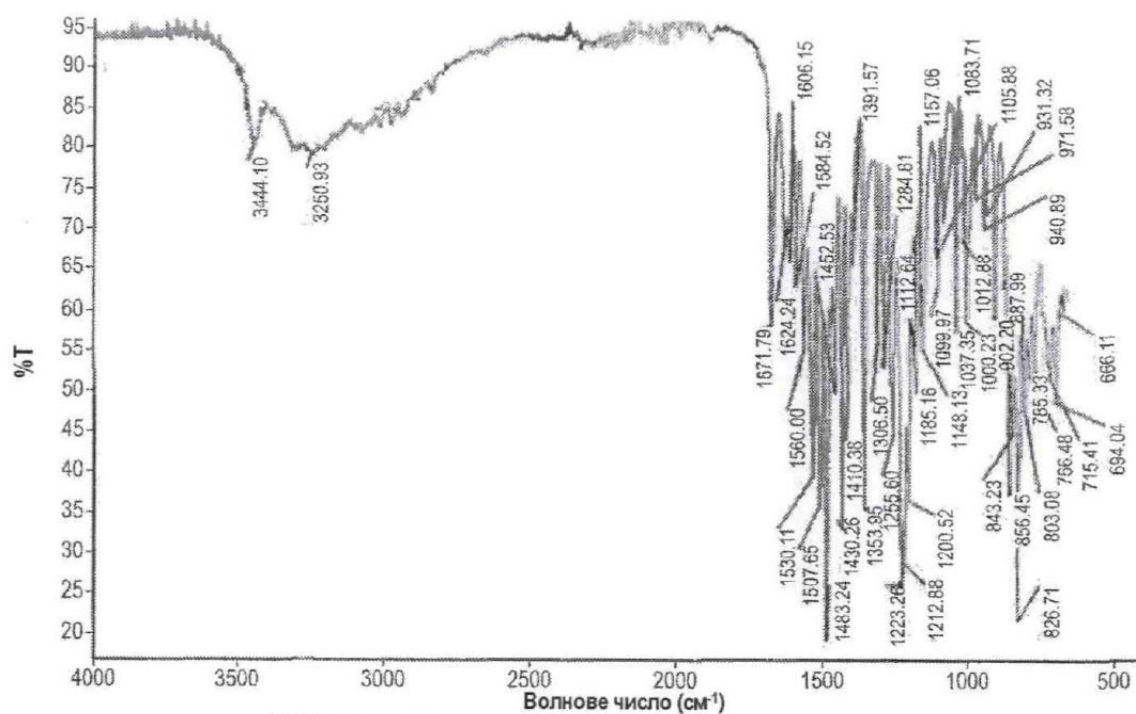
ФІГ. 26



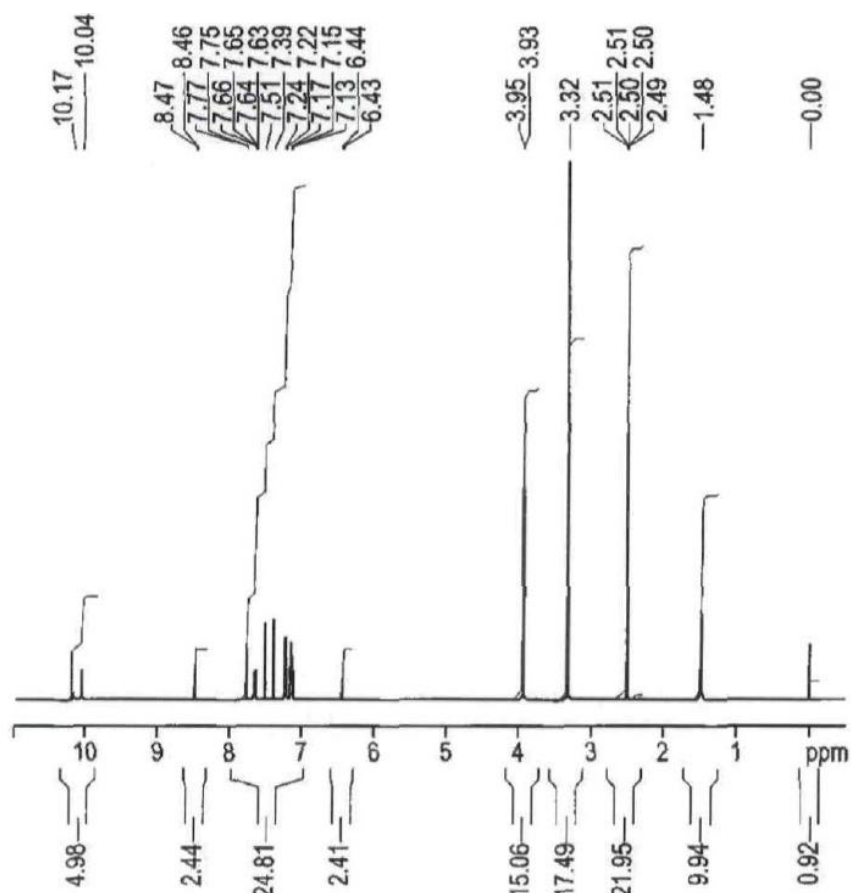
ФІГ. 27 Термограма TG/DTA для форми ХХХІ сполуки І



ФІГ. 28 Термограма DSC для форми ХХХІ сполуки І



ФІГ. 29 ІЧ-спектр форми XXXI сполуки I



ФІГ. 30 ЯМР ¹H форми XXXI сполуки I