1. Farmacinė kompozicija, apimanti (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfą ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą; kur polimorfas yra polimorfinė forma IV, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 22,8±0,2 ir 24,4±0,2 laipsnių.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 21,9±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 24,4±0,2 ir 24,8±0,2 laipsnių.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 7,7±0,2, 11,1±0,2, 12,4±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 15,5±0,2, 16,6±0,2, 17,9±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 19,1±0,2, 19,9±0,2, 20,9±0,2, 21,5±0,2, 21,6±0,2, 21,9±0,2, 22,3±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 23,9±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,0±0,2, 25,3±0,2, 25,8±0,2, 26,2±0,2, 27,1±0,2, 27,4±0,2, 28,0±0,2, 28,6±0,2, 29,0±0,2, 30,0±0,2, 30,5±0,2, 30,8±0,2, 31,0±0,2, 31,4±0,2, 33,8±0,2, 35,0±0,2, 35,7±0,2, 36,1±0,2, 36,7±0,2, 37,9±0,2, 38,1±0,2, 39,8±0,2 laipsnių.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur polimorfinė forma IV turi endoterminę pradžią 200±2 °C temperatūroje, kaip nustatyta DSC.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur polimorfinės formos IV svorio sumažėjimas sudaro 0,003 % nuo pradžios iki 200 °C, kaip parodyta TGA grafike.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur kompozicijos sudėtyje yra nuo 0,5 masės % iki 50 masės % (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido.

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, kur mažiausiai 90 masės % (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido yra formos IV.

8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur mažiausiai 5,0 masės % arba mažiausiai 10 masės % visos kompozicijos yra polimorfinės formos IV.

9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur kompozicijoje iš esmės nėra amorfinių arba nekristalinių (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido formų.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur farmaciniu požiūriu priimtina pagalbinė medžiaga yra parinkta iš vieno arba daugiau manitolio, celiuliozės, natrio kroskarmeliozės ir magnio stearato.

11. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur kompozicija yra tabletė arba kapsulė, ir kurioje yra mažiau nei 5 masės % priemaišų.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur kompozicija yra tabletė arba kapsulė, ir kurioje yra mažiau nei 1 masės % priemaišų.

13. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfas; kur polimorfas yra polimorfinė forma I, kur polimorfinė forma I turi:

a) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 14,4±0,2 ir 22,4±0,2 laipsnių; ir (arba)

b) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 18,6±0,2, 22,4±0,2, 24,7±0,2, 25,0±0,2 ir 26,1±0,2 laipsnių; ir (arba)

c) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 11,2±0,2, 12,9±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 14,9±0,2, 16,6±0,2, 17,8±0,2, 18,6±0,2, 21,6±0,2, 22,2±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,2±0,2, 23,9±0,2, 24,4±0,2, 24,7±0,2, 25,0±0,2, 25,8±0,2, 26,1±0,2, 28,6±0,2, 29,0±0,2, 29,4±0,2, 29,9±0,2, 30,6±0,2, 33,8±0,2, 36,1±0,2, 36,8±0,2, 37,8±0,2 ir 39,8±0,2 laipsnių.

14. Polimorfas pagal 13 punktą, kur polimorfinė forma I turi endotermos pradžią 199±2 °C temperatūroje, kaip nustatyta DSC.

15. Polimorfas pagal 13 arba 14 punktą, kur polimorfinės formos I masės sumažėjimas sudaro 0,2 % žemesnėje nei 200 °C temperatūroje, kaip parodyta TGA grafike.

16. Polimorfas pagal bet kurį vieną iš 13-15 punktų, kur polimorfinė forma I turi 0,60 % m/m drėgmės esant 5-90 % santykinės drėgmės (RH) diapazonui, kaip nustatyta DVS.

17. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfas; kur polimorfas yra polimorfinė forma II, kur polimorfinė forma II turi:

a) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2 ir 20,4±0,2 laipsnių; ir (arba)

b) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 14,7±0,2, 16,1±0,2, 18,5±0,2, 20,4±0,2, 22,3±0,2 ir 23,3±0,2 laipsnių; ir (arba)

c) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 7,4±0,2, 9,8±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 14,7±0,2, 16,1±0,2, 17,0±0,2, 18,5±0,2, 20,4±0,2, 21,6±0,2, 22,3±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,3±0,2, 24,8±0,2, 25,8±0,2, 27,4±0,2, 28,8±0,2, 29,5±0,2 ir 30,5±0,2 laipsnių.

18. Polimorfas pagal 17 punktą, kur polimorfinė forma II turi endoterminę pradžią 199±2 °C temperatūroje, kaip nustatyta DSC.

19. Polimorfas pagal 17 arba 18 punktą, kur polimorfinės formos II masės sumažėjimas sudaro 0,18 % nuo pradžios iki 200 °C, kaip parodyta TGA grafike.

20. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfas; kur polimorfas yra polimorfinė forma III, kur polimorfinė forma III turi XRPD modelį, apimantį smailes kampuose 2-teta 9,6±0,2, 10,9±0,2, 15,8±0,2 ir 18,1±0,2 laipsnių.

21. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfas; kur polimorfas yra polimorfinė V forma, kur polimorfinė V forma turi:

a) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 11,5±0,2, 16,3±0,2, 20,0±0,2, 21,2±0,2 ir 24,7±0,2 laipsnių; ir (arba)

b) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 11,5±0,2, 16,3±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 21,2±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2 ir 26,7±0,2 laipsnių; ir (arba)

c) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 5,7±0,2, 8,3±0,2, 11,5±0,2, 16,3±0,2, 17,2±0,2, 19,1±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,7±0,2, 25,6±0,2, 26,7±0,2, 28,1±0,2, 29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,9±0,2 ir 31,1±0,2 laipsnių; ir (arba)

d) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 5,7±0,2, 8,3±0,2, 11,5±0,2, 13,8±0,2, 15,5±0,2, 15,8±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 17,2±0,2, 17,8±0,2, 18,5±0,2, 18,9±0,2, 19,1±0,2, 19,8±0,2, 20,0±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 21,6±0,2, 23,0±0,2, 23,1±0,2, 23,3±0,2, 24,0±0,2, 24,2±0,2, 24,3±0,2, 24,6±0,2, 24,7±0,2, 25,2±0,2, 25,6±0,2, 26,7±0,2, 27,1±0,2, 27,3±0,2, 27,5±0,2, 27,9±0,2, 28,1±0,2, 28,4±0,2, 28,9±0,2, 29,2±0,2, 29,7±0,2, 29,8±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 30,6±0,2, 31,1±0,2, 31,3±0,2, 31,5±0,2, 32,0±0,2, 32,9±0,2, 33,0±0,2, 33,2±0,2, 33,5±0,2, 34,4±0,2, 34,6±0,2, 34,9±0,2, 35,3±0,2, 35,7±0,2, 36,0±0,2, 36,2±0,2, 36,5±0,2, 36,6±0,2, 37,0±0,2, 37,1±0,2, 37,5±0,2, 37,8±0,2, 37,9±0,2, 38,3±0,2, 38,4±0,2, 38,7±0,2, 38,8±0,2, 39,3±0,2, 39,4±0,2, 39,6±0,2 ir 39,9±0,2 laipsnių.

22. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfas; kur polimorfas yra polimorfinė forma VI, kur polimorfinė forma VI turi:

a) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 10,6±0,2, 12,1±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 ir 17,8±0,2 laipsnių; ir (arba)

b) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 5,4±0,2, 5,9±0,2, 8,1±0,2, 9,6±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 14,0±0,2, 15,0±0,2, 16,1±0,2 ir 17,8±0,2 laipsnių; ir (arba)

c) XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,0±0,2, 5,0±0,2, 5,4±0,2, 5,9±0,2, 7,2±0,2, 8,1±0,2, 8,9±0,2, 9,6±0,2, 9,9±0,2, 10,6±0,2, 12,1±0,2, 13,3±0,2, 14,0±0,2, 14,4±0,2, 14,7±0,2, 15,0±0,2,15,4±0,2, 16,1±0,2, 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 19,0±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 20,0±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 21,9±0,2, 22,6±0,2, 22,9±0,2, 23,6±0,2, 23,8±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,5±0,2, 26,4±0,2, 26,7±0,2, 27,3±0,2, 27,6±0,2, 28,2±0,2, 28,5±0,2, 29,0±0,2, 29,6±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 30,9±0,2, 31,6±0,2, 32,2±0,2, 32,6±0,2, 33,1±0,2, 33,3±0,2, 34,5±0,2, 35,0±0,2, 35,5±0,2 ir 38,5±0,2 laipsnių.

23. Polimorfas pagal 22 punktą, kur polimorfinės formos VI masės sumažėjimas sudaro 2 % ± 0,5 % tarp 25 °C ir 200 °C, kaip nustatyta TGA.

24. Polimorfas pagal 22 arba 23 punktą, kur polimorfinė forma VI turi endotermos pradžią 200±2 °C temperatūroje, kaip nustatyta DSC.

25. Polimorfas pagal bet kurį vieną iš 22-24 punktų, kur polimorfinė forma VI turi endotermos pradžią 200±2 °C temperatūroje, egzotermos pradžią 115±2 °C temperatūroje arba endotermos pradžią 41±2 °C temperatūroje, arba bet kokį jų derinį, kaip nustatyta DSC.

26. Polimorfo pagal bet kurį vieną iš 13-16 punktų gamybos būdas, apimantis:

(1) (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio mišinio suformavimą; ir

(2) pakopos (1) mišinio atšaldymą arba tirpiklio pašalinimą iš pakopos (1) mišinio; pasirinktinai kur:

a) tirpiklis apima dichlormetaną (DCM); ir (arba)

b) pakopa (2) apima tirpiklio pašalinimą.

27. Polimorfo pagal bet kurį vieną iš 17-19 punktų gamybos būdas, apimantis:

a) formos I pagal bet kurį vieną iš 13-16 punktų malimą vandenyje; arba

b)

(1) formos I pagal 13-16 punktus ir etanolio mišinio suformavimą; ir

(2) pakopos (1) mišinio atšaldymą; pasirinktinai kur:

i) pakopa (1) apima mišinio kaitinimą iki 60 °C, ir (arba)

ii) pakopa (2) apima pakopos (1) mišinio atšaldymą iki -5 °C, -10 °C, -15 °C arba -20 °C.

28. (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido polimorfo gamybos būdas; kur polimorfas yra polimorfinė forma IV, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 22,8±0,2 ir 24,4±0,2 laipsnių, kur būdas apima:

(1) (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio mišinio suformavimą, kur tirpiklis apima acetonitrilą (ACN) arba ACN ir vandens mišinį; ir

(2) pakopos (1) mišinio atšaldymą; pasirinktinai kur:

A) pakopa (1) apima (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio mišinio kaitinimą iki 80 °C; ir (arba)

B) pakopa (2) apima (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio atvėsinimą iki 20 °C.

29. Būdas pagal 28 punktą, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 11,1±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 21,9±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 24,4±0,2 ir 24,8±0,2 laipsnių.

30. Būdas pagal 28 arba 29 punktą, kur polimorfinė forma IV turi XRPD schemą, apimančią smailes ties 2-teta kampais 3,7±0,2, 7,7±0,2, 11,1±0,2, 12,4±0,2, 12,8±0,2, 13,5±0,2, 14,3±0,2, 15,5±0,2, 16,6±0,2, 17,9±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 19,1±0,2, 19,9±0,2, 20,9±0,2, 21,5±0,2, 21,6±0,2, 21,9±0,2, 22,3±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 23,5±0,2, 23,9±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,0±0,2, 25,3±0,2, 25,8±0,2, 26,2±0,2, 27,1±0,2, 27,4±0,2, 28,0±0,2, 28,6±0,2, 29,0±0,2, 30,0±0,2, 30,5±0,2, 30,8±0,2, 31,0±0,2, 31,4±0,2, 33,8±0,2, 35,0±0,2, 35,7±0,2, 36,1±0,2, 36,7±0,2, 37,9±0,2, 38,1±0,2, 39,8±0,2 laipsnių.

31. Būdas pagal bet kurį vieną iš 28-30 punktų, kur polimorfinė forma IV turi endotermos pradžią 200±2 °C temperatūroje, kaip nustatyta DSC.

32. Būdas pagal bet kurį vieną iš 28-31 punktų, kur polimorfinės formos IV svorio sumažėjimas sudaro 0,003 % nuo pradžios iki 200 °C, kaip parodyta TGA grafike.

33. Polimorfo pagal 21 punktą gamybos būdas, apimantis:

(1) (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio mišinio suformavimą, kur tirpiklis apima acetatą; ir

(2) pakopos (1) mišinio atšaldymą; pasirinktinai:

a) kur tirpiklis apima etilo acetatą; ir (arba)

b) kur pakopa (2) apima pakopos (1) mišinio atšaldymą iki 5 °C; ir (arba)

c) papildomai apimantis egzistuojančio ilgų adatėlių formos polimorfo atskyrimą.

34. Polimorfo pagal bet kurį vieną iš 22-25 punktų gamybos būdas, apimantis:

(1) (R)-N-(5-(5-etil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-karboksamido ir tirpiklio mišinio suformavimą, kur tirpiklis apima nitrilą ir vandenį; ir

(2) pakopos (1) mišinio maišymą; pasirinktinai kur:

a) tirpiklis apima acetonitrilą; ir (arba)

b) pakopa (2) apima pakopos (1) mišinio atšaldymą iki temperatūros tarp 0 °C ir 10 °C.

35. Farmacinė kompozicija, apimanti polimorfą pagal bet kurį vieną iš 13-25 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

36. Polimorfas pagal bet kurį vieną iš 13-25 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-12 arba 35 punktų, skirti panaudoti taikant subjektui, kuriam to reikia, širdies ligos gydymo būdą, apimantį minėto polimorfo arba farmacinės kompozicijos įvedimą subjektui.

37. Polimorfas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 36 punktą, kur širdies liga yra hipertrofinė kardiomiopatija (HCM).

38. Polimorfas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 37 punktą, kur HCM yra obstrukcinė arba neobstrukcinė, arba yra susijusi su sarkomerine ir (arba) nesarkomerine mutacija.

39. Polimorfas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 36 punktą, kur širdies liga yra širdies nepakankamumas su išsaugota išstūmimo frakcija (HFpEF).

40. Polimorfas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 36 punktą, kur širdies liga yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš diastolinės disfunkcijos, pirminės arba antrinės ribojančios kardiomiopatijos, miokardo infarkto ir krūtinės anginos, kairiojo skilvelio nutekėjimo trakto obstrukcijos, hipertenzinės širdies ligos, įgimtos širdies ligos, širdies išemijos, koronarinės širdies ligos, diabetinės širdies ligos, stazinio širdies nepakankamumo, dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumo, kardiorenalinio sindromo ir infiltracinės kardiomiopatijos.

41. Polimorfas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 36 punktą, kur širdies liga yra arba yra susijusi su viena arba daugiau būklių, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš širdies senėjimo, diastolinės disfunkcijos dėl senėjimo, kairiojo skilvelio hipertrofijos ir koncentrinio kairiojo skilvelio remodeliavimo.

42. Polimorfas pagal bet kurį vieną iš 13-25 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-12 arba 35 punktų, skirti panaudoti skirti panaudoti taikant subjektui, kuriam to reikia, gydymo būdą ligos arba būklės, kuri yra susijusi su mažąja kairiojo skilvelio ertme ir ertmės obliteracija, hiperdinaminiu kairiojo skilvelio ertmės susitraukimu, miokardo išemija arba širdies fibroze, apimantį minėto polimorfo arba farmacinės kompozicijos įvedimą subjektui.

43. Polimorfas pagal bet kurį vieną iš 13-25 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-12 arba 35 punktų, skirti panaudoti taikant širdies sarkomero slopinimo būdą, apimantį širdies sarkomero kontaktavimą su minėtu polimorfu arba farmacine kompozicija.