

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992436 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.30

(22) Дата подачи заявки
2018.04.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ С УЛУЧШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ И БИОДОСТУПНОСТЬЮ
ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ (Е)-2,6-ДИАЛКОКСИ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛСУЛЬФОНОВ

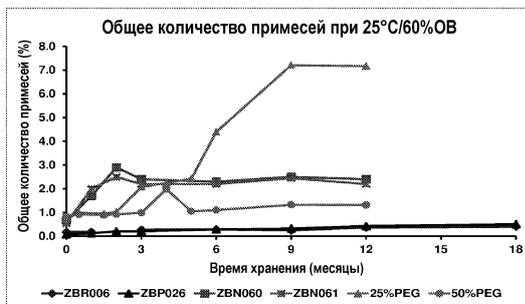
(31) 62/485,355; 15/688,320; PCT/US17/48890
(32) 2017.04.13; 2017.08.28; 2017.08.28
(33) US
(86) PCT/US2018/027514
(87) WO 2018/191634 2018.10.18
(88) 2019.04.11

(71) Заявитель:
ОНКОНОВА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Маниар Манодж (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны фармацевтические композиции (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона и его фармацевтически приемлемых солей, а также способы их применения и схема введения натриевой соли (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона для уменьшения частоты уротелиальной токсичности.



Общее количество примесей (%) среди различных партий при 25°C/60%ОВ условиях хранения

201992436

A1

A1

201992436

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559192EA/23

КОМПОЗИЦИИ С УЛУЧШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ И БИОДОСТУПНОСТЬЮ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ (E)–2,6–ДИАЛКОКСИ 4– ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛСУЛЬФОНОВ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки Соединенных Штатов No. 62/485355, поданной 13 апреля 2017; настоящая заявка является продолжением патентной заявки Соединенных Штатов No. 15/688320, поданной 28 августа 2017, и Международной Заявки No. PCT/US2017/048890, поданной 28 августа 2017, все из которых таким образом включены полностью, включая все таблицы, чертежи и формулу изобретения.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к фармацевтическим композициям Ригосертиба и их применению для лечения рака и пролиферативных расстройств. Специфически, композициями по изобретению являются композиции Ригосертиба, которые имеют хорошую стабильность и биодоступность.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

(E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли представляет собой антипролиферативное средство, которое нацелено на рецепторы тирозинкиназы и которое блокирует каскад киназ Ras/Raf/MEK/ERK. Натриевая соль известна как Ригосертиб и ON 01910.Na и описана в US 8063109 B2, US 8476320 B2, и US 7598232 B2.

Ригосертиб представляет собой препарат кандидат и рецептирован с водорастворимыми полимерами, такими как PEG 400, и водными буферами, как описано в US 8476320 B2. Однако, такие композиции дают неприемлемые уровни примесей. В частности, флаконы, содержащие Ригосертиб и PEG 400, продемонстрировали неприемлемые уровни примесей в течение месяцев хранения при комнатной температуре и, следовательно, такие флаконы необходимо хранить при охлаждении, что неудобно и добавляет затрат. Кроме того, Ригосертиб в 100% PEG 400, NF при введении посредством инфузионных мешков может разрушаться в течение длительных периодов инфузий, уменьшая возможности точной доставки лекарственного средства. Также флаконы, содержащие Ригосертиб, PEG 400 и фосфатный буфер при высоком pH могут образовывать кристаллы. Следовательно, существует необходимость в фармацевтических композициях с улучшенной стабильностью для перорального и парентерального введения. Также существует необходимость в фармацевтических композициях с улучшенной пероральной биодоступностью.

При пероральном введении общим нежелательным явлением является уротелиальная токсичность. Bowles, et al., Clin. Cancer Res. 2014 March 15; 20(6): 1656–

1665. Следовательно, также существует необходимость в способе введения Ригосертиба способом, который уменьшает уротелиальную токсичность.

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии, что растворы Ригосертиба в растворах полиэтиленгликоля, имеющих неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0, имели неожиданно улучшенную стабильность и уровень загрязнения. Также обнаружено, что такие фармацевтические композиции имеют неожиданно хорошие характеристики пероральной биодоступности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию, включающую

- a) (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли;
- b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль;
- c) неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем 5% воды или водного раствора.

Во втором аспекте изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию, включающую

- a) натриевую соль (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона;
- b) предварительно обработанный основанием PEG 400;
- c) неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают способ лечения рака и пролиферативных расстройств посредством введения фармацевтической композиции, включающей

- a) (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли,
- b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль;
- c) неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем 5% воды или водного раствора.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают способ лечения рака и пролиферативных расстройств посредством введения фармацевтической композиции, включающей

- a) натриевую соль (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона,
- b) предварительно обработанный основанием PEG 400;
- c) неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию для применения в лечении рака и пролиферативных расстройств посредством введения фармацевтической композиции, включающей

- a) (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли,
- b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль;
- c) неразведенный pH от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем 5% воды или водного раствора.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию для применения в лечении рака и пролиферативных расстройств посредством введения фармацевтической композиции, включающей

- a) натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона,
- b) предварительно обработанный основанием PEG 400;
- c) неразведенный pH от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают схему перорального введения для лечения рака и пролиферативных расстройств с помощью натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, которая уменьшает уротоксичность, включающую введение (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, и его фармацевтически приемлемых солей в первой дозе около 840 мг, вводимой приблизительно за 1–2 часа до завтрака с последующей второй дозой около 280 мг, вводимой через около 2 после обеда или через около 6–8 часов после первой дозы. В еще одном аспекте изобретения обеспечивают схему перорального введения для лечения рака и пролиферативных расстройств, которая уменьшает уротоксичность, включающую введение (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, и его фармацевтически приемлемых солей в первой дозе около 560 мг, вводимой приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующей второй дозой от около 280 мг до 560 мг, вводимой около через 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы.

В еще одном аспекте изобретения обеспечивают применение натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона для получения лекарственного препарата для лечения рака и пролиферативных заболеваний, где лекарственный препарат получают для введения в соответствии со схемой перорального введения, включающей первую дозу около 840 мг вводимую за 1–2 часа до завтрака, с последующей второй дозой около 280 мг, вводимой через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы; или первой дозы около 560 мг, вводимой за 1–2 часа перед завтраком, с последующей второй дозой от около 280 мг до

около 560 мг, вводимых через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы.

Все публикации и патентные заявки, упомянутые в настоящей спецификации, включены в виде ссылки полностью в той же степени, как будто каждая отдельная публикация или патентная заявка была специфически и индивидуально указана для включения в виде ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показан процент всех примесей среди композиций, хранящихся при 25°C/60% ОВ от 0 до 18 месяцев.

На фиг. 2 показана концентрация ON 01910 с течением времени в плазме собак после введения трех различных пероральных капсул ON01910.На.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает новые фармацевтические композиции, которые включают (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтические композиции находятся в форме пероральных и парентеральных растворов, в частности наполненные жидкостью пероральные капсулы и концентрированные инъекционные растворы. Фармацевтические композиции включают основной низкомолекулярный полиэтиленгликоль, имеют неразведенный рН от около 11,0 до около 14,0; и менее чем 5% воды или водного раствора.

Новые фармацевтические композиции по изобретению имеют неожиданно высокую стабильность и существенно сниженное количество примесей при хранении относительно предыдущих композиций, как показано в примере 2. Фармацевтические композиции по изобретению также имеют очень хорошую пероральную биодоступность по сравнению с предшествующими композициями, как показано в примерах 3-5.

В одном варианте осуществления изобретения натриевую соль (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона используют в композиции в качестве лекарственного вещества.

Низкомолекулярные жидкие полиэтиленгликоли, например, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, и PEG 800, являются предпочтительными водорастворимыми полимерами, которые могут быть использованы независимо или в комбинации друг с другом, например, в композициях по настоящему изобретению. Особенно предпочтительными являются PEG 200, PEG 300, PEG 400, и PEG 600. Lutrol® E 300, Lutrol® E 400 и Lutrol® E 600, например, являются коммерчески доступными от BASF Corporation, Mount Olive, NJ. PEG 400 (полиэтиленгликоль 400, Macrogol 400, PEG 400, и Lutrol® E 400) являются наиболее предпочтительными.

Основной низкомолекулярный полиэтиленгликоль состоит из низкомолекулярного полиэтиленгликоля, который обработали щелочным агентом для повышения рН до около 10-14, при измерении с использованием метода прямого датчика. В другом аспекте основной низкомолекулярный полиэтиленгликоль, обработанный щелочным средством,

имеет рН от около 11 до около 13, измеренный с использованием неразведенного метода прямого датчика. В другом аспекте фармацевтическая композиция также включает один или более щелочных агентов, которые могут быть добавлены после того как (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли добавлены к основному низкомолекулярному полиэтиленгликолю.

В одном аспекте полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают по меньшей мере одним основанием, выбираемым из группы, состоящей из гидроксида бария, гидроксида натрия, гидроксида калия, метасиликата натрия, гидроксида кальция, фосфата тринатрия, карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида аммония, диэтиламина, триэтиламина, трометамина, пиколина, дициклогексиламина, N, N'-дибензилэтилендиамина, и аминокислот, включая аргинин, лизин и глицин и их соли. В одном аспекте полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают по меньшей мере одним основанием из группы, включающей КОН и NaOH, особенно 4Н-10Н, и точнее 4Н NaOH.

В одном аспекте, предварительно обработанный PEG имеет разведенный рН от около 9,0 до около 11,0, или от около 10,0 до около 11,0.

В одном аспекте фармацевтическая композиция имеет рН от около 12,0 до около 13,5, измеренный с использованием прямого датчика или неразведенного метода. В другом аспекте фармацевтическая композиция имеет неразведенный рН от 12,6 до 13,0. В другом аспекте фармацевтическая композиция имеет неразведенный рН $12,8 \pm 0,2$.

В одном аспекте фармацевтическая композиция включает менее чем или равно 2,0% воды или водного раствора, или менее чем или равно 1,0% воды или водного раствора. В другом аспекте композиция по существу не содержит добавленного буфера.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 масс% до около 8,5 масс% натриевой соли (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения и содержит от 6,7 до 8,3 масс% натриевой соли (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 7 масс% натриевой соли (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает от около 87 до около 94 масс% PEG 400. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает от около 92 до около 94 масс% PEG 400. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает около 6,7 масс% натриевой соли (Е)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона и около 92 масс% PEG 400.

При описании масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона это относится к чистому лекарственному средству, не включая воду или примеси, например.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для перорального введения и содержит от около 3 масс% до около 29 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для перорального введения и содержит от 3,8 до 28,5 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает от около 64 до около 71 масс% PEG 400. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает около 28,5 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона и около 68,7 масс% PEG 400. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает около 28,5 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, около 68,7 масс% PEG 400, и около 2,6 масс% воды. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает около 28,5 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, около 70,5 масс% PEG 400, и менее чем около 1,0 масс% воды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для перорального введения и содержит от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В одном аспекте фармацевтическая композиция подходит для перорального введения и содержит около 35 мг/мл, около 70 мг/мл, 140 мг/мл, или около 280 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

В одном аспекте фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 8,5 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона. В другом аспекте лекарственное вещество составляет от около 75 мг/мл до около 280 мг/мл. В другом аспекте лекарственное вещество составляет 75 мг/мл.

В одном аспекте фармацевтическая композиция включает около 92 масс% PEG 400 и около 6,7 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

В одном аспекте фармацевтическая композиция подходит для перорального введения и содержит от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл лекарственного вещества. В другом аспекте лекарственное вещество составляет около 35 мг/мл, около 70 мг/мл, 75 мг/мл, 140 мг/мл, или около 280 мг/мл.

В одном аспекте фармацевтическая композиция включает

- a) натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона;
- b) предварительно обработанный основанием PEG 400;
- c) неразведенный pH от около 12,6 до около 13,0; и
- d) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

В одном аспекте обеспечивают пероральную лекарственную форму, включающую

- a) от около 35 до около 400 мг натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона,
- b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль;
- c) неразведенный pH от около 11,0 до около 14,0; и
- d) менее чем 5% воды или водного раствора.

В одном варианте осуществления изобретения такую лекарственную форму выбирают из гелевой капсулы, нежелатиновой капсулы и кишечнорастворимой капсулы. В одной такой пероральной лекарственной форме концентрация лекарственного средства составляет от около 35 до около 300 мг/мл, или от около 35 до около 280 мг/мл. В других вариантах осуществления изобретения доза лекарственного средства составляет от около 70 до 80 мг или от около 270 до около 290 мг в пероральной лекарственной форме.

В одном варианте осуществления изобретения заболеванием, которое лечат, является гематологический рак или пролиферативное заболевание. В одном варианте осуществления изобретения заболевание выбирают из AML и MDS.

ТЕРМИНЫ

Если не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, как обычно понимает специалист в области техники, к которой изобретение(я) принадлежит.

Термины, используемые в спецификации, имеют следующие значения:

Как используется в настоящем описании, термин “алкилирующий агент” относится к основаниям, таким как гидроксид бария, гидроксид натрия, гидроксид калия, метасиликат натрия, гидроксид кальция, фосфат тринатрия, карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид аммония, диэтиламин, триэтиламин, трометамин, пиколин, дициклогексиламин, N, N'-дибензилэтилендиамин, и аминокислоты, включая аргинин, лизин и глицин и их соли. Предпочтительными алкилирующими агентами являются КОН и NaOH, в частности 4Н-10Н, и особенно 4Н NaOH.

Как используется в настоящем описании термин “основной низкомолекулярный полиэтиленгликоль” относится к низкомолекулярному полиэтиленгликолю, который обработали одним или более алкилирующими агентами, такими, чтобы он имел неразведенный pH от около 11 до около 13, или pH от около 9 до около 11, измеренный в соответствии с монографией для PEG, представленной во втором приложении к USP39-NF34, pp 8560-8563, December 1, 2016. Подробная методика измерения pH представлена в примере 1 ниже.

Как используется в настоящем описании термин "химическая чистота" относится к проценту примесей, присутствующих в продукте. Примеси могут быть в форме, например, присутствия нежелательных растворителей, продуктов разрушения или продуктов окисления. В определенных вариантах осуществления изобретения химическая чистота является высокой, то есть выше 95%, в особенности выше чем 97%, 98%, или 99%.

Термин "по существу свободный от добавленного буфера" относится к фармацевтической композиции, имеющей менее чем 1 масс% добавленного буфера. Добавленный буфер может быть или в твердой форме или в виде водного раствора, где он может состоять из слабой кислоты и ее конъюгированного основания.

Как используется в настоящем описании значение термина "около" зависит от контекста, в котором он используется. Когда используется в отношении pH, термин "около" включает уровни в пределах $\pm 0,2$ pH единиц. Когда используется в отношении концентрации лекарственного средства, термин "около" включает концентрации $\pm 5\%$ в исходных композициях и включает концентрации $\pm 15\%$ в растворах для перорального введения. Например, около 75 мг/мл парентеральной композиции Ригосертиба включает 67,5–82,5 мг/мл Ригосертиба.

Как используется в настоящем описании термин "фармацевтическая композиция" обозначает, например, смесь, содержащую установленное количество терапевтического соединения, например, терапевтически эффективное количество, в фармацевтически приемлемом носителе для введения млекопитающему, например, человеку с целью лечения заболевания.

Как используется в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые находятся в рамках озвученного медицинского суждения, подходящим для контакта с тканями млекопитающих, особенно людей, без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа и других проблемных осложнений, соответствующих приемлемому соотношению польза/риск.

Термин "лечение" понимают, как обозначение ведения и лечения пациента с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством.

Термин "низкомолекулярный полиэтиленгликоль," или "PEG," понимают, как включающий PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, и PEG 800, и их комбинации.

Лекарственные формы

Фармацевтические композиции включают таковые, подходящие для перорального или парентерального (особенно внутривенного) введения. Фармацевтические композиции могут быть помещены в стандартные формы и в такой форме могут использоваться в виде жидкостей, таких как растворы, эликсиры или капсулы, заполненные тем же, все для перорального применения, или в форме стерильных инъекционных растворов для парентерального применения, включая концентрированные растворы, которые разводят перед введением. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные

формы могут включать обычные ингредиенты в обычных пропорциях, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее предназначенному диапазону суточной дозировки, который используют.

Ригосертиб можно вводить в широком множестве пероральных и парентеральных лекарственных форм. Пероральные лекарственные формы включают концентрированную жидкость в твердой или мягкой капсуле. Оболочка капсулы может состоять из желатина или не желатина. Капсула может быть покрыта оболочкой из полимера с отсроченным высвобождением или такой полимер отсроченного высвобождения может быть частью композиции оболочки. В определенном варианте осуществления изобретения Ригосертиб рецептируют в виде жидкости в мягкой гелевой капсуле для перорального введения. В другом варианте осуществления изобретения Ригосертиб рецептируют в виде жидкости в кишечнорастворимых капсулах. В другом варианте осуществления изобретения Ригосертиб рецептируют в виде жидкости в капсуле, состоящей из целлюлозного материала с замедленным высвобождением, такой как капсула enTRinsic™ от Capsugel corporation.

Ригосертиб также может быть введен перорально посредством смешивания концентрированной жидкой композиции в воде или другом подходящем напитке и затем пациент выпивает жидкость.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного соединения в полиэтиленгликоле и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей, как желательно. Пероральные композиции могут включать стандартные носители. Такие композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предпочтительно в очищенной форме, вместе с подходящим количеством носителя так, чтобы обеспечить форму для соответствующего введения пациенту.

Пероральные композиции, содержащие 35 миллиграмм, 70 миллиграмм, 140 миллиграмм, 280 миллиграмм, 300 миллиграмм, или 400 миллиграмм активного ингредиента или более широко, от 35 до 400 миллиграмм, на капсулу, являются соответственно подходящими характерными стандартными лекарственными формами. Такие пероральные лекарственные формы могут иметь концентрацию Ригосертиба от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл. Такие пероральные лекарственные формы могут содержать дозу 35 мг, 70 мг, 75 мг, 140 мг или 280 мг.

Активный агент может быть рецептирован для парентерального введения (например, посредством инъекции, например, посредством непрерывной инфузии после разведения концентрированной композиции) и может быть представлен в стандартной лекарственной форме в ампулах, флаконах, предварительно заполненных шприцах, небольших инфузиях или многодозовых контейнерах с или без добавления консервантов. Парентеральные композиции могут содержать подходящие антиоксиданты, средства, регулирующие осмолярность, стабилизаторы и другие фармацевтически приемлемые

вспомогательные вещества. Подходящие антиоксиданты включают бисульфит натрия, сульфит натрия, аскорбат натрия, L-цистеин и тиосульфат натрия, формальдегид сульфоксилат натрия, лимонная кислота, d,1- α -токоферол, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, аскорбиновая кислота и пропилгаллат.

В определенном варианте осуществления изобретения растворы во флаконах содержат от около 6% до около 8,5 масс% Ригосертиба. В другом варианте осуществления изобретения растворы во флаконах содержат от около 6% до около 7 масс% Ригосертиба. Такие флаконы могут быть использованы для парентеральных растворов или пероральных растворов, смешиваемых для получения напитка.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композицию по изобретению рецептируют в соответствии с обычными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения людям. Обычно композиции для внутривенного введения представляют собой стерильные растворы в основном полиэтиленгликоле. Когда необходимо, композиция также может включать растворитель или местный анестетик, такой как лигнокаин для уменьшения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты поставляются или отдельно или смешанными в стандартной лекарственной форме, например, в виде безводного концентрата в герметичном контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного ингредиента. Когда композицию по изобретению необходимо вводить посредством инфузии, она может поставляться с инфузионным пакетом или бутылкой, содержащей жидкость, подходящую для разведения и/или введения, такой как стерильные фармацевтической степени очистки вода, раствор рингера, раствор рингера лактата, 5% раствор декстрозы или солевой раствор. Период инфузии может составлять от около 15 минут до около 7 дней. Когда композицию по изобретению вводят посредством инъекции, могут быть обеспечены ампула стерильной воды для инъекций или солевого раствора так, что ингредиенты могут быть смешаны перед введением.

Парентеральные композиции могут содержать концентрации Ригосертиба от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация Ригосертиба составляет около 75 мг/мл.

Фармацевтические композиции по изобретению представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, герметичных ампулах и флаконах, только добавление стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, необходимо непосредственно перед использованием.

Настоящее изобретение включает набор, содержащий флаконы или ампулы Ригосертиба и контейнер подходящей жидкости в качестве носителя, такой как вода.

Способы лечения

Злокачественные и метастатические состояния, которые можно лечить с помощью терапевтического способа по изобретению, включают, без ограничения, гематологические раки и солидные опухоли, включая все раки, описанные в настоящем описании и иным

образом известные в области техники (для обзора таких расстройств, см. Fishman et al., *Medicine*, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1985)).

Гематологические злокачественные новообразования представляют собой тип раков, которые поражают кровь, костный мозг и лимфатические узлы. Так как три линии являются тесно связанными через иммунную систему, заболевание, поражающее одну из трех линий, часто поражает другие линии. Например, хотя лимфома является заболеванием лимфатических узлов, она часто распространяется на костный мозг, поражая кровь и также продуцируя парапротеин.

Гематологические раки, обычно происходят из двух основных клеточных линий крови: миелоидной и лимфоидной клеточных линий. Миелоидная клеточная линия обычно продуцирует гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки; лимфоидная клеточная линия продуцирует В, Т, NK и плазматические клетки. Лимфомы, лимфоцитарные лейкозы и миелома происходят из лимфоидной линии, тогда как острый и хронический миелолейкоз, миелодиспластические синдромы и миелопролиферативные заболевания являются миелоидными по происхождению. Примеры гематологических заболеваний включают, без ограничения, лейкозы, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), MDS (миелодиспластический синдром), MPN (миелопролиферативное новообразование), MDS/MPN перекрытие, и PDGFR/FGFR1–перестроенные миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкую лимфоцитарную лимфому (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMOL), лимфомы, Ходжкинские лимфомы (все четыре подтипа), и не–Ходжкинские лимфомы среди остальных.

Примеры солидных опухолей включают рак предстательной железы, легкого, молочной железы, яичников, желудка, поджелудочной железы, гортани, пищевода, яичек, печени, паразитовидных желез, желчного тракта, ободочной кишки, прямой кишки, шейки матки, матки, эндометрия, почки, мочевого пузыря, рак щитовидной железы; первичные опухоли и метастазы, меланомы; глиобластому, саркому Капоши; лейомиосаркому, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак головы и шеи, среди остальных.

Фармацевтические композиции и способы по изобретению являются особенно эффективными в лечении и/или облегчении симптомов заболеваний, связанных с гематопозитическими стволовыми клетками. Клеточные элементы крови происходят из плюрипотентных гематопозитических стволовых клеток. Стволовые клетки имеют обширные регенеративные и дифференцированные способности и дают лимфоидные и миелоидные предшественники, которые затем продуцируют лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, эритроциты и тромбоциты. При миелодиспластическом синдроме развивается дисрегуляция процесса дифференцировки. Смертность при миелодиспластическом синдроме связана с кровотечением, рецидивирующей инфекцией и лейкемической трансформацией. В отсутствие лечения миелодиспластический синдром может быстро стать фатальным заболеванием, с или без трансформации в острый

миелолейкоз. Приблизительно у 20–40% взрослых с миелодиспластическим синдромом развивается лейкоз и 30–40% пациентов с миелодиспластическим синдромом умирают от инфекции, кровотечения или от обоих.

Острый миелолейкоз является наиболее частым вариантом острого лейкоза, развивающегося у взрослых, включающим приблизительно 80–85% случаев острого лейкоза, диагностируемого у пациентов в возрасте более чем 20 лет. Гетерогенная группа острых лейкоэмических расстройств миелоидных гематопоетических клеток имеет множество названий, включая острый миелогенный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелолейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз и острый нелимфоцитарный лейкоз. Миелоидный характер красных бластов может быть определен посредством характерных морфологических и иммунологических находок. Клинические аспекты заболевания описаны в C. A. Schiffer and R. M. Stone in *Cancer Medicine*, Ed. David W. Kufe et al., 6^{sup}.th Edition, B. C. Decker, 2003, полное содержимое которых включено в настоящее описание в виде ссылки.

Из-за двойного эффекта в отношении выживаемости и митотических путей опухолевых клеток, Ригосертиб имеет потенциальную применимость при множестве типов рака, включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли. Текущие клинические исследования оценивают активность Ригосертиба при MDS: исследования фазы III и фазы II, другие злокачественные новообразования системы крови, включая AML и CLL; Исследования фазы I, солидных опухолей, включая рандомизированные фазы II при метастатическом раке поджелудочной железы и фазы II при раке яичников.

Крупные исследования с Ригосертибом фазы I, фазы II и фазы III проводились или проводятся в ведущих институтах в США и охватывают более чем 1200 пациентов с солидными опухолями и гематологическими раками, включая MDS и AML. MDS и AML представляют собой заболевания системы крови, оцениваемые как трудные для ведения с ограниченными терапевтическими возможностями, доступными для пациентов, особенно таковых с резистентными к лекарственным средствам заболеваниями.

Ригосертиб оказался безопасным и активным у пациентов MDS и AML, получающих лечение в клинических исследованиях фазы I и фазы II, созданных для определения оптимальной дозы и противолейкозной эффективности указанного лекарственного средства. Такие исследования являются частью широкой оценки безопасности и активности Ригосертиба. К настоящему времени более чем 400 пациентов с MDS или AML получали лечение в исследованиях фазы I и фазы II. Такие исследования привели к текущему многоцентровому опорному исследованию фазы III у пациентов MDS более высокого риска, после неудачи предшествующего лечения гипометилирующими средствами.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, Ригосертиб давали в виде внутривенной инфузии пациентам с MDS. В одном исследовании пациенты получали 800 мг Ригосертиба в течение от двух до пяти дней через неделю. В

соответствии с другим вариантом осуществления изобретения пациенты получали от 650 до 1700 мг Ригосертиба в течение от трех до шести дней через неделю. В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения пациентов сначала лечили 800 мг–1500 мг Ригосертиба в течение двух дней каждый три недели с последующей одной неделей без лечения. Схема лечения в этих исследованиях была позднее заменена на 1800 мг Ригосертиба в сутки в течение трех дней через неделю. В общем, пациенты продемонстрировали по меньшей мере 50 процентное уменьшение или стабилизацию количества незрелых клеток костного мозга (бластов).

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения Ригосертиб дают в внутривенной инфузии пациентам с раком по 650 мг–3120 мг в сутки.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения Ригосертиб перорально давали пациентам с MDS. В одном исследовании 70 мг, 140 мг, 280 мг, 560 мг, и 700 мг вводили один раз в сутки в течение одной недели, и в другом исследовании Ригосертиб вводили 70 мг дважды в сутки, 140 мг дважды в сутки, 280 мг дважды в сутки, 560 мг дважды в сутки, 700 мг дважды в сутки, или всего 1120 мг в сутки в отдельных дозах в течение первых 14 дней 21 дневного цикла.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения Ригосертиб давали перорально пациентам с MDS по раздвоенной схеме введения. В одном исследовании 560 мг вводили утром и 280 мг в качестве второй дозы вечером в течение двух недель с последующей одной неделей без Ригосертиба. Ригосертиб при введении перорально обычно вводят натощак, в частности от около 1 до около 2 часов до или после приема пищи, и точнее около 2 часов до или после приема пищи.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения Ригосертиб перорально дают пациентам с раком по схеме введения, предназначенной для уменьшения уротелиальной токсичности, включающей введение 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующими 560 мг или 280 мг вводимыми около 2 часов после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы; или включающие введение 840 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующими 280 мг, вводимыми через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы. В соответствии с моделью, посредством введения второй дозы с более коротким интервалом, концентрация в мочевом пузыре Ригосертиба и его метаболитов будет снижена во время цикла сна и посредством этого снижается уротелиальная токсичность. В одном варианте осуществления изобретения Ригосертиб вводят в течение трех недель с последующей одной неделей перерыва. В одном варианте осуществления изобретения Ригосертиб дают перорально пациентам с раком в схеме введения, предназначенной для уменьшения уротелиальной токсичности, включающей введение 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующими 560 мг или 280 мг, вводимыми через около 2 часа после обеда или через от около 6 до около 8 часов после первой дозы; или включающей введение 840 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующими 280 мг, вводимыми через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы, где

Ригосертиб вводят в течение трех недель с последующей неделей перерыва, и указанного пациента лечат инъекционным азациитидином $75 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в течение одной недели в месяц начиная в 8 день 28 дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения указанный пациент с раком имеет гематологический рак. В одном таком варианте осуществления изобретения указанный гематологический рак выбирают из MDS и AML. В одном варианте осуществления изобретения указанному пациенту предписывают пить по меньшей мере 2 л жидкости в сутки. В одном варианте осуществления изобретения указанному пациенту рекомендуют принимать бикарбонат натрия (650 мг) три раза в сутки, особенно если pH мочи составляет менее чем 7,5.

В одном варианте осуществления изобретения Ригосертиб вводят перорально натошак пациентам с гематологическим раком по схеме лечения, предназначенной для уменьшения уротелиальной токсичности, включая введение 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака, с последующими 560 мг или 280 мг вводимыми через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы; или включая введение 840 мг приблизительно за 1 или 2 часа до завтрака, с последующими 280 мг, вводимыми через около 2 часа после обеда или от около 6 до около 8 часов после первой дозы, где Ригосертиб вводят в течение трех недель с последующей неделей перерыва, и указанного пациента лечат инъекционным азациитидином $75 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в течение одной недели в месяц, начиная с 8 дня 28 дневного цикла. В одном таком варианте осуществления изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рак, выбираемый из MDS и AML. В одном варианте осуществления изобретения указанному пациенту рекомендуют пить по меньшей мере 2л жидкости в сутки. В одном варианте осуществления изобретения, указанному пациенту рекомендуют принимать бикарбонат натрия (650 мг) три раза в сутки, особенно если pH мочи составляет менее чем 7,5.

Предусматривается в настоящем описании, что указывая установленные диапазоны, указанные диапазоны также включают все такие специфические целые числа в указанных диапазонах. Например, диапазон от около 650 мг до 1700 мг Ригосертиб или от 800 мг до 1500 мг Ригосертиб, также они охватывают 600 мг, 750 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1600 мг, и 1700 мг Ригосертиба.

В другом варианте осуществления изобретения была показана эффективность Ригосертиба у пациентов с MDS с более высоким риском, которых раньше неудачно лечили Видаза (азациитидин) или Дакоген (децитабин). Обнаружили, что предшествующая неудача в лечении не оказывает отрицательного влияния на ответ на Ригосертиб. У таких пациентов по меньшей мере отмечалось 50 процентное снижение или стабилизация количества незрелых клеток костного мозга, и их средняя выживаемость составила около 36 недель.

Раки с приобретенной резистентностью

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения соединение по изобретению можно вводить пациентом с резистентным раком перед, одновременно с

и/или после введения специфического антиракового средства, к которому пациент с раком имеет приобретенную резистентность.

Примеры противораковых средств включают цитотоксические средства, химиотерапевтические средства (включая алкилирующие средства, антиметаболиты, антрациклины, алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы, моноклональные антитела, среди остальных), средства, модулирующие эритропоэз, включая ESA, включая EPO (эндогенный, рекомбинантный и/или синтетический EPO), эпоэтин альфа, Прокрит, Эпоген, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа и/или метоксиполиэтиленгликоль–эпоэтин бета; ингибиторы ДНК метилтрансферазы (включая азацитидин, децитабин, 5-фтор-2'-деоксицитидин, 5,6-дигидро-5-азацитидин, зебуларин, фазарабин, гидрализин, прокаин, прокаинамид, эпигаллокатехина галлат, псаммаплин А, или (S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3-(1H-индол-3-ил)пропионовая кислота или их фармацевтически приемлемые соли), иммуномодуляторы, такие как леналидомид, среди остальных.

Неудача в ответе рака пациента на специфическую терапию может возникать в результате одной из двух основных причин: факторы хозяина и специфические генетические или эпигенетические изменения в раковых клетках. Факторы хозяина включают плохую абсорбцию или быстрый метаболизм или экскрецию лекарственного средства, приводя к низкому уровню в сыворотке; плохую переносимость лекарственного средства, особенно у пожилых пациентов, приводя к необходимости снижения доз ниже оптимального уровня; неспособность доставить лекарственное средство в область опухоли, что возникает при объемных опухолях или биологических агентах с высокой молекулярной массой и низкой проницаемостью в ткани, таких как моноклональные антитела и иммунотоксины. Кроме того, различные изменения в окружении хозяин–опухоль могут влиять на ответ опухоли на противораковую терапию, такие эффекты включают локальный метаболизм лекарственного средства нормальными клетками, патологические и/или необычные характеристики кровоснабжения опухоли, которые могут влиять на время прохождения лекарственного средства в опухоли, среди остальных.

Фармацевтическая композиция по изобретению и терапевтическая схема, как заявлено, являются эффективными для преодоления одной или более вышеупомянутых проблем в противораковой терапии посредством увеличения толерантности или резистентности к противораковым средствам или терапии. Соответственно способ по изобретению обеспечивает дополнительные средства для эффективной противораковой терапии для борьбы и преодоления лекарственной резистентности у пациентов с раком.

Резистентность к множеству лекарственных средств, основной механизм, посредством которого многие раки развивают резистентность к химиотерапевтическим средствам, является главным фактором в неудаче многих форм химиотерапии. Она поражает пациентов с множеством раков крови и солидных опухолей. Опухоли обычно состоят из смешанных популяций злокачественных клеток, некоторые из которых являются чувствительными к лекарственным средствам, тогда как другие являются резистентными к лекарственным средствам. Химиотерапия может разрушать клетки,

чувствительные к лекарственным средствам, но оставляет большую часть клеток, резистентных к лекарственному средству. Когда опухоль снова начинает расти, химиотерапия может оказаться неэффективной, так как оставшиеся опухолевые клетки становятся резистентными к лекарственным средствам.

Резистентность к терапии коррелирует с присутствием по меньшей мере двух молекулярных «насосов» в мембранах опухолевых клеток, которые активно изгоняют химиотерапевтические средства изнутри. Это позволяет опухолевым клеткам избегать токсических эффектов лекарственного средства или молекулярных процессов в ядре или цитоплазме. Два насоса, обычно придающие химиорезистентность при раке, представляют собой Р-гликопротеин и так называемый белок, ассоциированный с резистентностью к множеству лекарственных средств (MRP). Из-за их функции и значимости, они являются мишенями ряда противораковых средств.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения композиции и методы по изобретению преодолевают резистентность к ингибиторам ДНК метилтрансферазы, ESA, или их комбинации.

Способы и композиции по изобретению являются применимыми в лечении рака и анемии, ассоциированной с раком, особенно у пациентов, которые приобрели резистентность к экзогенному эритропоэтину (ЕРО). Резистентность к экзогенному ЕРО ассоциирована с повышенным риском смерти. Анемия у раковых пациентов возникает посредством множества различных механизмов и путей, это может быть прямыми эффектами раковых клеток в организме, в результате биологически активных продуктов раковых клеток, или как следствие лечения рака. Также существует ассоциация между анемией и прогрессированием рака крови. Основной причиной анемии является дефицит продукции эритропоэтина (ЕРО), дефицит железа и хронические заболевания с резистентностью к эндогенному ЕРО. До 10% пациентов, получающих ЕРО, являются гипореактивными к терапии и требуют больших доз средства. Провоспалительные цитокины противодействуют ЕРО, оказывая ингибирующий эффект на эритроидные клетки-предшественники и нарушая метаболизм железа. См. Патент США 8664272 В2.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую упаковку или набор, включающие один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций по изобретению. Необязательно вместе с таким контейнером(ами) может быть инструкция в форме, предписанной правительственными органами, регулирующими производство, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, указанная инструкция отражает одобрение этими органами производства, применения или продажи для введения человеку.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны расцениваться каким-либо образом, как накладывающие ограничения на его рамки. Напротив, необходимо ясно понимать, что могут быть использованы различные варианты осуществления изобретения, модификации и их эквиваленты, после чтения настоящего описания предполагаемые специалистом в области

техники без отклонения от рамок настоящего изобретения и/или рамок приложенной формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Натриевую соль (Е)-2,4,6-Триметоксистирил-[(3-карбоксиметил)амино-4-метоксибензилсульфона (ON 01910.Na) синтезировали, как описано в примере 4а в US7598232. Однако, другие фармацевтически подходящие способы могут быть использованы. Натриевая соль (Е)-2,4,6-Триметоксистирил-[(3-карбоксиметил)амино-4-метоксибензилсульфона может содержать от 0,1% до 3% воды.

PEG 400 получали от Croda и он мог содержать от 0,1 до 2% воды. Он имеет плотность 1,13 Гмс/мл.

ПРИМЕР 1

Измерение рН методом разведения и методом прямого измерения

Метод разведения

Растворяют 5 г образца в 100 мл воды без диоксида углерода и добавляют 0,30 мл насыщенного раствора хлорида калия. Подробная методика получения образца описана во втором приложении к USP 39-NF34; pg 8562. Измеряют рН полученного раствора при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, как описано в USP 39 <791>.

2.1 Измерение рН методом прямого измерения, также называемый неразведенный рН

Датчик Solvotrode (Metrohm, Cat#: 6.0339.010 или эквивалентный) создан для измерения рН неводных растворов, которые обычно относятся к растворам, имеющим $\leq 2,0\%$ воды. Новый датчик сначала осматривают, кондиционируют и тестируют до применения, следуя инструкциям производителя. Затем проводят калибровку рН метром с помощью электрода Solvotrode с использованием буферных растворов со стандартным рН 4, 7, 9 и 12. рН буферного раствора рН 13 (0,2 М КСl, доведенного до рН 13 посредством 0,2 М NaOH) проверяют в качестве ограничивающего стандарта. Диапазон допустимых значений метода составляет рН от 9,1 до 13,0. После калибровки переключают в режим “измерение” на рН метре; Промывают электрод дистиллированной водой и вытирают воду с пробирки с использованием мягкой ткани. Берут раствор лекарственного продукта и позволяют образцу достичь комнатной температуры. Получают и записывают температуру образца (должна быть в диапазоне $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$). Затем вливают минимум 15 мл образца в чистый 20 мл контейнер или чашу. Опускают небольшую перемешивающую палочку в контейнер. Помещают образец на перемешивающий планшет и начинают встряхивать. Погружают колбу электрода в образец и запускают таймер. Записывают значение рН до 3 десятичного разряда через 10 мин. Тщательно очищают и промывают электрод деионизированной водой. Гидратируют электрод и измеряют рН еще один раз с использованием того же образца. После завершения анализа всех образцов подтверждают считывание рН13 буферного раствора в качестве ограничивающего раствора. Рассчитывают и сообщают среднее значение рН до 2 десятичного разряда. Указанный способ используют для определения неразведенного рН

композиции. Неразведенный pH обычно на около 2 pH единицы выше, чем соответствующий образца, измеренный с использованием метода разведения.

ПРИМЕР 2

Получение и длительная стабильность неотрегулированного по pH и отрегулированного по pH лекарственного продукта для инъекции Ригосертиба (ON 01910.Na)

Введение

Инъекции Ригосертиба (ON 01910.Na) (75 мг/мл) производили исходно без регуляции pH. Композиция лекарственного продукта представляла собой неводный раствор Ригосертиба в PEG 400. Стабильность лекарственного продукта была достоверно улучшена посредством увеличения pH лекарственного продукта в результате добавления NaOH. Процесс производства и стабильность сравнивали между лекарственными продуктами с неотрегулированным pH (ZBN060 & ZBN061) и лекарственными продуктами с отрегулированным pH (ZBP026 & ZBR006). Также обеспечивали данные о водных растворах Ригосертиба в 25% PEG 400/75% фосфатном буфере, pH 10,0 и 50% PEG 400/50% фосфатном буфере, pH 10,0, как показано в примерах VIII и IX патента США 8476320 B1.

Способ получения

Концентрат ON 01910.Na с неотрегулированным pH получали посредством добавления небольших количеств ON 01910.Na API медленно к PEG 400. Содержимое перемешивали до полного растворения. Затем раствор фильтровали до заполнения флаконов, закупоривали и герметизировали.

Для концентрата с отрегулированным pH PEG 400 предварительно обрабатывали 4,0 Н NaOH для увеличения неразведенного pH от около pH 10 до около 11. Затем начинали смешивание посредством добавления ON 01910.Na API медленно с перемешиванием в обработанном NaOH PEG 400. После перемешивания в течение 2 часов pH смеси измеряли посредством метода прямого измерения, и если pH не был целевым ($12,8 \pm 0,2$), дополнительно 4,0 Н NaOH добавляли по ~250 мкл добавке в смесь. Перемешивание продолжали в течение еще 30–40 минут до следующего измерения pH до того, как финальный pH достигал целевого pH ($12,6 \pm 0,2$). Конечная композиция ZBR006 содержала 0,8% воды и конечное содержание воды ZBP026 рассчитывали как 0,9 масс%. Затем раствор лекарственного продукта фильтровали до заполнения флакона, закупоривали и герметизировали. Общие количества ингредиентов для двух партий композиций с высоким pH в соответствии с настоящим изобретением представлены в таблице 1.

Таблица 1: Состав композиции Ригосертиба с высоким pH

Ингредиенты	ZBP026	ZBR006
ON 01910.Na	2,625 кг	3,75 кг
PEG 400	37,342 кг	54,06 кг

4N раствор гидроксида натрия	110 мл	205 мл
------------------------------	--------	--------

Стабильность

Флаконы с лекарственным продуктом помещали в камеры стабильности в различных условиях, и образцы вынимали для анализа в различные временные точки в соответствии с протоколами стабильности. Общее загрязнение при условиях хранения при 25°C/60%ОВ для вышеуказанных четырех партий, а также для 25% и 50% водных PEG/буферных композиций примеров VIII и IX патента США 8476320 суммированы в Таблице 2. Общее содержание примесей в различных партиях также показано на фиг. 1.

Таблица 2. Общее содержание примесей при условиях 25°C/60%ОВ. NA: не применимо.

DP № партии	ZBR006	ZBP026	ZBN060	ZBN061	25% PEG	50% PEG
API № партии	14208342	ONA1NA 05J	ONA1NA 03J	ONA1NA 04J	NA	NA
Заполнение флакона (мл)	24	8	24	24	NA	NA
Исходный pH	12,71*	12,65*	9,11*	9,02*	10,97*	10,68*
Время (М)	Общие примеси (%)					
0	0,17	0,07	0,66	0,54	0,72	0,83
0,5	NA	NA	NA	NA	1,00	0,91
1	0,18	0,11	1,7	2	0,94	0,88
1,5	NA	NA	NA	NA	1,03	0,92
2	NA	0,20	2,9	2,5	2,07	0,98
3	0,27	0,20	2,4	2,2	2,25	1,99
4	NA	NA	NA	NA	2,43	1,04
5	NA	NA	NA	NA	4,39	1,10
6	0,28	0,28	2,3	2,2	7,21	1,33
9	0,24	0,32	2,5	2,45	7,16	1,32
12	0,36	0,42	2,4	2,2	6,57	1,33
18	0,40	0,50	NA	NA	NA	NA

*Прямое измерение, использован метод неразведенного pH

**pH, измеренный с использованием стандартного датчика для водных растворов без дополнительного разведения образца; USP 39 <791>

Сущность

Общее количество примесей для лекарственного продукта с неотрегулированным рН (ZBN060 & ZBN061) находилось за пределами спецификации (2,0%) при хранении при 25°C/60%ОВ в течение 2 месяцев и дольше. 25% PEG с фосфатным буфером также находился вне спецификации при хранении при 25°C/60%ОВ в течение 2 месяцев и дольше. Наоборот, общее количество примесей было существенно снижено при высвобождении для лекарственного продукта с отрегулированным рН (ZBR006 & ZBP026) и увеличение было также существенно замедленно при тех же условиях хранения (25°C/60%ОВ). Общее количество примесей было не более чем 0,5% даже после 18 месяцев хранения при 25°C/60%ОВ, тогда как общее количество примесей для других композиций составило более 1,3% через 12 месяцев. Ожидают, что общее количество примесей лекарственного продукта с отрегулированным рН (ZBR006 & ZBP026) находится в рамках спецификации (NMT2,0%) при 25°C/60%ОВ в течение 24 месяцев на основании тенденции.

ПРИМЕР 3

Пероральная абсорбция Ригосертиба у собак после введения раствора Ригосертиба

Введение

Пероральные растворы Ригосертиба (ON 01910.Na) вводили голодным подвергавшимся воздействию гончим собакам и абсорбцию сравнивали между двумя композициями.

1. Экспериментальная методика

Получали две композиции растворов Ригосертиба:

А. концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл с нормальным рН (окончательный рН по USP <791>: 7,11)

В. концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл с высоким рН (конечный рН по USP <791>: 10,12)

2.1. Получение композиции лекарственного продукта

Концентрат ON 01910.Na с неотрегулированным рН получали посредством добавления ON 01910.Na API медленно в PEG 400 и перемешивания с использованием поверхностного перемешивания до получения гомогенного раствора. Лекарственный продукт затем фильтровали через 0,45 мкм мембранный фильтр. рН конечного лекарственного продукта измеряли методом разведения (конечный рН составил 7,11) и затем хранили при охлаждении. Композицию с высоким рН получали посредством сначала добавления 4,0 Н NaOH в PEG 400 носитель и затем медленного добавления отвшенного количества ON 01910.Na API и перемешивания в течение ~2 ч до получения гомогенного раствора. рН раствора измеряли и дополнительно доводили с помощью 4,0 NaOH до достижения рН, близкого к 10. Лекарственный продукт затем фильтровали через мембранный фильтр и конечный рН измеряли посредством метода разведения. Затем лекарственный продукт фильтровали через 0,45 мкм мембранный фильтр и хранили при

охлаждении до применения. Конечный pH составил 10,12. Конечная концентрация обеих композиций составила ~75 мг/мл.

2.2. Введение животным и забор крови

Все животные голодали в течение по меньшей мере 12 часов до однократного перорального введения по 25 мг/кг посредством перорального зонда. Приблизительно 1,0 мл цельной крови забирали в пробирку, содержащую K_2EDTA , из яремной вены. Перед введением получали приблизительно 10 мл цельной крови. Приблизительно через 30 минут после забора кровь аккуратно перемешивали для обеспечения распределения антикоагулянта. Непосредственно после забора образца крови и перемешивания, его помещали на влажный лед или охлаждали и затем центрифугировали при 4–8°C в течение 10 минут при приблизительно 3000 об/мин. Затем плазму собирали и хранили замороженной при приблизительно –80°C в течение двух часов после забора образца. Подробный дизайн исследования описан ниже (Таблица 3).

Таблица 3: Дизайн исследования

Группа №	Животное №	Тестируемое изделие	Дозировка (мг)	Путь введения	Схема введения	Время забора крови (ч)
1	3	ON1910.Na 75 мг/мл Неотрегулированный pH (A)	25 мг/кг	Перорально	Однократно, день 1	Предварительное введение *, 0,5, 1,2,4,8,12 и 24 ч
96-часовой период отмывки						
2*	3	ON1910.Na 75 мг/мл Высокий pH (B)	25 мг/кг	Перорально	Однократно, день 5	Предварительное введение *, 0,5, 1,2,4,8,12 и 24 ч
*: Те же животные из группы 1 использовались для группы 2						

2.3. Определение концентрации лекарственного средства посредством ЖХ–МС/МС

Концентрацию лекарственного средства в образцах плазмы собак определяли посредством мониторинга множественных реакций (MRM) посредством самостоятельно разработанного ЖХ–МС/МС анализа с диапазоном калибровки 10–4000 нг/мл для ON 01910. Коротко, образцы экстрагировали методом осаждения белка с использованием пяти объемов ацетонитрила. После встряхивания образцы центрифугировали при 12000 об/мин в течение 5 минут в условиях охлаждения. Надосадочную жидкость затем собирали и 5 мкл вводили в систему Agilent 6410 ЖХ/МС/МС для анализа. Подвижной фазой А (MPA) являлся 10 mM ацетата аммония в воде и подвижной фазой В (MPB) являлась 0,1%

муравьиная кислота в ацетонитриле. Образцы разделяли изократическим элюированием с помощью 50% МРВ в течение 5,5 мин на колонке Hypersil BDS C18 (5 мкм, 100×2,1 мм). Используемой скоростью тока была 0,25 мл/мин.

2. Результаты

Концентрации ON 01910 после введения двух различных растворов лекарственного продукта ON 01910.Na суммированы в таблице 4, которая обеспечивает данные по отдельным собакам, определяемым как A1, A2, и A3, где одной и той же собаке сначала вводили композицию с неотрегулированным рН и затем композицию с высоким рН с периодом отмывки между введениями 96 часов. Абсорбция и воздействие лекарственного средства были достоверно выше у собак, которым перорально вводили композицию с высоким рН по сравнению с композицией с обычным рН.

Данные собак

Таблица 4. Пероральная абсорбция Ригосертиба у отдельных собак – Доза – 25 мг/кг

Композиция	Номер животного	С_{max}(нг/мл)	AUC (нг ч/мл)
Неотрегулированный рН	A1	2836	4352,3
Высокий рН	A1	2492,4	2543,9
Неотрегулированный рН	A2	451,77	2054
Высокий рН	A2	3497,4	5880,5
Неотрегулированный рН	A3	486,84	2025,7
Высокий рН	A3	7252,9	11346

ПРИМЕР 4

Пероральная абсорбция Ригосертиба у собак после введения композиции Ригосертиба, полученной с использованием различных партий API

Введение

Пероральные растворы Ригосертиба (ON 01910.Na) вводили голодным, ранее использовавшимся самцам гончих собак и сравнивали абсорбцию среди трех композиций.

Экспериментальная методика

Получали три композиции пероральных растворов Ригосертиба:

С. концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл с неотрегулированным рН (конечный рН по USP <791>: 6,98; API партия #: ONA1LA03J)

D. концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл с высоким рН (конечный рН по USP <791>: 9,82; API партия #: ONA1LA03J)

E. концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл с высоким рН (конечный рН по USP <791>: 9,80; API партия #: ONA1NA04J)

Получение композиции лекарственного продукта

Концентрат ON 01910.Na (API партия # ONA1LA03J) с неотрегулированным рН получали посредством простого добавления ON 01910.Na API медленно в раствор PEG 400 и перемешивания с использованием перемешивающего фена до получения

гомогенного раствора. Затем лекарственный продукт фильтровали через 0,45 мкм мембранный фильтр. pH финального лекарственного продукта измеряли методом разведения (финальный pH составил 6,98) и затем хранили в охлажденном состоянии.

Композиции с высоким pH получали посредством сначала добавления 4,0 Н NaOH в носитель PEG 400 и затем медленного добавления взвешенного количества ON 01910.Na API и перемешивания в течение ~ 2 ч до получения гомогенного раствора. pH раствора измеряли посредством USP<791> метода разведения и дополнительно регулировали с помощью 4,0 Н NaOH до достижения pH, близкого к 10. Затем лекарственный продукт фильтровали через мембранный фильтр и конечный pH измеряли методом разведения. Лекарственный продукт затем фильтровали через 0,45 мкм мембранный фильтр и хранили в охлажденном состоянии до применения. В композиции с отрегулированным pH две различных партии API (партия #: ONA1LA03J и ONA1NA04J) использовали с целью сравнения, оказывает ли API какое-либо влияние на абсорбцию.

Введение животным и забор крови

Все животные голодали в течение ночи до разового перорального введения по 25 мг/кг посредством зонда. Приблизительно 1,0 мл цельной крови получали в пробирку, содержащую K₂EDTA, из яремной вены. Перед ведением получали приблизительно 10 мл цельной крови. Приблизительно через 30 минут после забора кровь тщательно перемешивали для обеспечения распределения антикоагулянта. Непосредственно после забора и перемешивания образца крови его помещали на влажный лед или охлаждали и затем центрифугировали охлажденным при 4–8°C в течение 10 минут при приблизительно 3000 об/мин. Плазму собирали и хранили замороженной при приблизительно –80°C в течение двух часов после забора образца. Подробный дизайн исследования описан ниже (таблица 5).

Таблица 5: Дизайн исследования

Группа №	Животное №	Тестируемое изделие	Дозировка (мг)	Путь введения	Схема введения	Время забора крови (ч)
1	3	ON01910.Na 75 мг/мл обычный pH (A)	25 мг/кг	ПО	Однократно, день 1	Предварительное введение*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24ч
96 часовой период отмывки						
2*	3	ON01910.Na 75 мг/мл высокий pH LA03J (B)	25 мг/кг	ПО	Однократно, день 5	Предварительное введение*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24ч

72 часовой период отмывки						
3*	3	ON01910.На 75 мг/мл высокий рН NA04J (C)	25 мг/кг	ПО	Однократ но, день 8	Предваритель ное введение*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24ч

*: Те же животные из группы 1 использовались для групп 2 и 3

Определение концентрации лекарственного средства посредством метода ЖХ–МС/МС

Концентрацию лекарственного средства в образцах плазмы собак определяли посредством мониторинга множественных реакций (MRM) с помощью самостоятельно разработанного ЖХ–МС/МС анализа с калибровочным диапазоном 10–5000 нг/мл для ON 01910, как описано выше для примера 3.

Результаты

Стах и AUC ON 01910 после введения трех различных растворов лекарственного продукта ON 01910.На для отдельных собак показаны в таблице 5. Данные показали, что у собак, которым вводили перорально композицию с высоким рН, наблюдалась более высокая абсорбция, по сравнению с композицией с обычным рН вне зависимости от партии лекарственного вещества, используемой в композиции.

Таблица 6. Пероральная абсорбция Ригосертиба у собак

Доза – 25 мг/кг; n=3

Композиция	Номер животного	Стах (нг/мл)	AUC (нг ч/мл)
Неотрегулированный рН	A1	1014,08	2194,83
Высокий рН–LA03J (B)	A1	4482,98	7468,25
Высокий рН–NA04J (C)	A1	2341,79	4348,10
Неотрегулированный рН	A2	678,98	1933,29
Высокий рН–LA03J (B)	A2	372,03	928,82
Высокий рН–NA04J (C)	A2	2826,25	5504,01
Неотрегулированный рН	A3	3521,29	5351,44
Высокий рН–LA03J (B)	A3	4212,17	3828,17
Высокий рН–NA04J (C)	A3	5312,99	7362,67

ПРИМЕР 5

Пероральная абсорбция Ригосертиба у собак после введения трех различных капсул

Введение

Три различные формы пероральных композиций Ригосертиба (ON 01910.Na) давали гончим собакам и абсорбцию сравнивали между различными композициями.

Экспериментальная методика

Получали три композиции перорального Ригосертиба:

А. кишечнорастворимые капсулы enTRinsic™, заполненные 280 мг порошка ON 01910.Na API

В. кишечнорастворимые капсулы enTRinsic™, заполненные 140 мг ON 01910.Na композиции с высоким рН

С. мягкие желатиновые капсулы, заполненные 280 мг композиции ON 01910.Na с неотрегулируемым рН (Рii партия #: 19702.008А)

Получение композиции лекарственного продукта с высоким рН

Композицию с высоким рН получали, как указано далее (для 200 мл лекарственной композиции):

Взвешивали 169,46 г PEG 400 (Croda суперизмельченный PEG 400) в 500 мл чашу. Исходный рН определяли как 5,90 с использованием прямого датчика при перемешивании (Metrohm кат. #: 6.0229.010). После добавления 0,5 мл 4,0 Н NaOH и перемешивания в течение ~30 минут при комнатной температуре, рН определяли как 13,39. Затем 57,14 г лекарственного вещества ON 01910.Na (Партия#: 14208344) медленно добавляли в PEG 400 с установленным рН. Смесь перемешивали при 700 об/мин в течение ~ 1 часа до получения гомогенной суспензии. рН измеряли как 10,31 методом прямого датчика. Процесс добавления 4,0 Н NaOH и измерения его рН снова после ~30 минут перемешивания каждый раз повторяли до того, как рН не становился 12,30–13,00 посредством метода прямого датчика. Общее количество добавленного 4,0 Н NaOH составило ~0,6 мл и конечный рН раствора лекарственного продукта составил 12,69. Общее время перемешивания составило ~3 часа. Композицию с установленным рН фильтровали через 250 мкм сито для получения прозрачного светло-желтого раствора. Конечный рН фильтрованного лекарственного продукта составил 12,26. Хранили конечный лекарственный продукт в стеклянных флаконах в условиях охлаждения. Конечная концентрация композиции составила 280 мг/мл.

Заполнение капсул

Для композиции А аккуратно взвешивали 280 мг порошка лекарственного средства ON 01910.Na и вручную заполняли в пустые капсулы enTRinsic. Закрывали крышку. Для композиции В, переносили 0,56 г композиции с высоким рН, содержащей около 140 мг лекарственного средства, шприцем в пустые капсулы enTRinsic. Закрывали крышку. Композиции мягких желатиновых капсул содержали 1 мл композиции с неотрегулируемым рН, содержащий около 280 мг лекарственного средства.

Получение 280 мг пероральных мягких желатиновых капсул ON 01910.Na (Ригосертиб) (Композиция С)

Мягкие желатиновые капсулы Ригосертиба состояли из ON 01910.Na желтых продолговатой формы капсул, содержащих густой прозрачный раствор. Такие капсулы

дополнительно содержали желатин NF; Глицерин, USP; раствор сорбита, NF; Opatint белый (G-18000); FD&C желтый #6 порошок; D&C желтый #10; и очищенную воду, USP. Капсулы Ригосертиба получали силой 280 мг, как указано далее. Каждая капсула мощности 280 мг весом 1000 мг содержала 280 мг ON01910.Na, растворенного в 673,4 мг полиэтиленгликоля 400, NF, (Dow Chemical Company); 20 мг полиэтиленгликоля 4000, NF, (Dow Chemical Company) и 26,6 мг очищенной воды, USP.

Способ получения для 280 мг лекарственного продукта включал добавление ON01910.Na к PEG400 в контейнере из нержавеющей стали под азотистым покрытием. Продукт гомогенизировали при 15°C до 20°C до того, как вспомогательные вещества и лекарственное средство полностью растворятся. Продукт держали при комнатной температуре в течение 9–12 часов и затем проверяли визуально на любые нерастворенные частицы. Если присутствовали нерастворенные частицы, содержимое гомогенизировали на ледяной бане или охладителе в течение 30–60 минут. Затем содержимое пропускали через #40 ручное сито и затем просеянный материал собирали. Продукт деаэрировали в течение не менее часа и до того, как переставали наблюдать воздушные пузырьки. Затем продукт инкапсулировали, сушили и осматривали визуально для устранения негерметичности, остатков, недополнения и липкости.

Введение животным и забор крови

Девять самцов гончих собак распределяли на три группы (3 собаки/группу). Все животные голодали в течение ночи до однократного перорального введения капсул 280 мг равной дозы. Приблизительно 1,0 мл цельной крови забирали в пробирку, содержащую K₂EDTA, из яремных вен или вен конечностей, кроме того, 2 мл цельной крови забирали у каждой собаки до введения. Кровь аккуратно переворачивали для обеспечения равномерного смешивания с антикоагулянтом. Непосредственно после того, как образец крови собирали и перемешивали, его помещали на влажный лед или ледяные упаковки и центрифугировали охлажденным при 4–8°C в течение 10 минут при приблизительно 3000 об/мин. Затем плазму собирали в заранее помеченные защелкивающиеся пробирки 1,5 мл и хранили замороженной при приблизительно –80°C в течение двух часов от забора образца. Подробная схема введения описана ниже (таблица 7).

Таблица 7: Дизайн исследования

Группа №	Животное №	Тестируемое изделие	Композиция	Дозировка (мг)	Количество доз	Путь и схема введения	Время забора крови
1	1001	ON01910.Na	Капсулы enTRinsic, заполненные порошковым	280 мг	1x280 мг	ПО, один раз в сутки	До введения*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч
	1002						
	1003						

2	2001	ON01910.Na	Капсулы enTRinsic, заполненные композицией с высоким рН	280 мг	2x140 мг	ПО, один раз в сутки	До введения*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч
	2002						
	2003						
3	3001	ON01910.Na	Мягкие желатиновые капсулы	280 мг	1x280 мг	ПО, один раз в сутки	До введения*, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч
	3002						
	3003						
Комментарии	*2 мл цельной крови забирали у каждой собаки до введения для матрицы						

Определение концентрации лекарственного средства посредством способа ЖХ–МС/МС

Концентрацию лекарственного средства в образцах плазмы определяли посредством мониторинга множественных реакций (MRM) при помощи утвержденного ЖХ–МС/МС анализа с калибровочным диапазоном 10–10000 нг/мл для ON 01910 и 1–1000 нг/мл для его потенциального метаболита ON 01500. Коротко, образцы экстрагировали методом осаждения белка с использованием четырех объемов ацетонитрила. После встряхивания образцы центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 минут. Затем надосадочную жидкость дополнительно разводили в три раза 20% АСН/80% Н₂О и 3 мкл вводили в систему АВ Sciex API–4000 ЖХ/МС/МС для анализа. Подвижная фаза А (МРА) представляет собой 10 мМ ацетат аммония в воде, и подвижная фаза В (МРВ) представляет собой 0,1% муравьиную кислоту в ацетонитриле. Образцы разделяли изократической элюцией с помощью 55% МРВ на колонке Hypersil BDS C18 (5 мкм, 100×2,1 мм). Используемой скоростью тока была 0,25 мл/мин и затем их загружали по 0,5 мл/мин с 2,6 до 4,4 минут для отмывки колонки. Общее рабочее время составило ~5,1 минут.

Результаты

Концентрации ON 01910 после введения трех различных пероральных композиций наносили на график относительно времени введения на **фиг. 2**. Фармакокинетический параметр *Stax* рассчитывали и суммировали в **таблице 8**. Данные показали, что

воздействие лекарственного средства увеличивалось в ~1,7 раза у собак, которым вводили капсулы enTRinsic, заполненные композицией с высоким рН, по сравнению с существующей клинической формой введения с неотрегулированным рН в мягких желатиновых капсулах. Время воздействия капсул enTRinsic, заполненных порошком API, было очень низким.

Таблица 8. Пероральная абсорбция Ригосертиба у собак – Новая композиция в капсулах

Доза – 280 мг; n=3

Параметр	Порошок композиции А в капсуле	Композиция С мягкие желатиновые капсулы	Композиция В Новая композиция с установленным рН в капсуле
AUC (нг ч/мл)	673,20±457,45	6700,30±354,53	11833,30±2398,17

Резюме

Исследование на собаках показало, что пероральная композиция капсул enTRinsic, заполненных композицией с высоким рН, будет увеличивать воздействие лекарственного средства в ~1,7 раз по сравнению с мягкими желатиновыми капсулами, заполненными композицией с неотрегулированным рН.

ПРИМЕР 6

Протокол лечения с использованием концентрата Ригосертиба для инфузий

Концентрат Ригосертиба представляет собой стерильный концентрированный раствор в меченном герметичном стеклянном флаконе, который необходимо хранить от 2°C до 8°C. Непосредственно перед введением концентрат Ригосертиба необходимо оттаять и развести в 0,9% хлориде натрия для инъекций. Восстановленный Ригосертиб должен храниться при комнатной температуре и введение должно начинаться в течение 6 часов после восстановления посредством порта или центральной линии с использованием инфузионной помпы с внутренним фильтром.

Инструкция Ригосертиба содержит информацию для соответствия применимым регуляторным требованиям. Ригосертиб 1800 мг/24 ч вводили в виде 72-ч цв/в инфузии в дни 1, 2, и 3 2-недельного цикла в течение первых 8 циклов, и в дни 1, 2, и 3 4-недельного цикла после этого. Инфузионные мешки необходимо заменять каждые 24 часа и новый инфузионный пакет должен использоваться для каждого из последующих 24 часов до завершения общего времени инфузии 72-часа.

Как поставляется

Исследуемый агент концентрат ON 01910.Na, 75 мг/мл рецептировали как содержащий 75 мг ON01910.Na на мл (эквивалентно 75 мг Ригосертиба натрия на мл) в виде стерильного раствора в полиэтиленгликоле 400 (PEG 400), содержащего небольшое количество гидроксида натрия для регуляции рН. Концентрат ON 01910.Na 75 мг/мл упаковывали в стеклянные флаконы для одноразового применения с резиновыми

пробками с тефлоновыми полосками, содержащие 24 мл лекарственного продукта (1800 мг). Сайты обеспечивались коробками, содержащими 25 флаконов концентрата ON 01910.Na.

Условия хранения для концентрата ON 01910.Na 75 мг/мл

Флаконы необходимо хранить охлажденными (от 2° до 8°C) в оригинальных коробках для хранения для защиты их от света.

Нормально для содержимого флаконов, при правильном хранении при 2°–8°C, чтобы оно находилось в твердом или жидком состоянии. Когда флаконы нагреваются до комнатной температуры при подготовке к разведению, содержимое флаконов должно быть прозрачной, от бесцветной до желтоватой, немного вязкой жидкости.

Разведение концентрата ON01910.Na для введения

1. Концентрат ON01910.Na 75 мг/мл необходимо разводить для введения с помощью 0,9% хлорида натрия, USP.

2. До получения разведения достают флакон(ы) из холодильника и оставляют их стоять при комнатной температуре в течение 30–60 минут, и затем аккуратно перемешивают содержимое флакона(ов). Флаконы никогда не должны нагреваться выше температуры окружающей среды.

3. Концентрат ON01910.Na 75 мг/мл не содержит антимиicrobialного консерванта. Для получения разведения необходимо следовать четким асептическим методикам.

4. Разводят объем концентрата ON01910.Na 75 мг/мл, требуемый для предписанной дозы (см. таблицу 9), 0,9% хлорида натрия, концентрата до конечного объема 500 мл в инфузионном пакете. Рекомендовано использовать инфузионные пакеты, которые не содержат латекса и DEHP. Пакеты, которые защищены от света, рекомендуются, если в вашем центре это используется рутинно.

5. Аккуратно переворачивают инфузионный пакет несколько раз для обеспечения того, чтобы концентрат ON 01910.Na полностью и равномерно смешивался с 0,9% натрия хлорида. (Плотность и вязкость PEG 400 носителя может влиять на смешивание).

6. Изучают инфузионный раствор визуально для поиска частиц и изменения окраски до применения. Полученный раствор должен быть прозрачным или немного желтым.

7. Когда инфузионный раствор готовят, он является стабильным в течение 30 часов при комнатной температуре. Следовательно, когда инфузионный раствор получают, введение инфузии должно начинаться в течение 6 часов. Свежая партия инфузионного раствора должна быть получена для каждого 24-часового сегмента непрерывной 72-часовой инфузии и новый в/в пакет и инфузионный набор должны использоваться для каждой свежей партии. Три партии 500 мл инфузий необходимы для осуществления 72-часовой схемы.

8. Вводят 500 мл инфузию в течение 24 часов с использованием инфузионной помпы, которая имеет программное обеспечение предотвращения медикаментозной ошибки для предупреждения оператора и пациентов, когда помпа работает вне желаемых

предварительно установленных пределов. Необходимо инструктировать на всем протяжении введения ставить внутренний фильтр с размером отверстий от 0,2 до 1,2 микрон.

9. Если имеется небольшой перерыв, инфузия должна быть возобновлена для доставки оставшегося Ригосертиба. Скорость инфузии может быть необходимо увеличить для доставки в течение 24 ч, если пациент может переносить увеличение (т.е. оставшееся может быть доставлено в течение 30 ч окна стабильности). Если остается большое количество Ригосертиба из-за длительного перерыва, объем инфузии должен быть введен в EDC и начат следующий пакет (из-за стабильности). Новый пакет может быть приготовлен в день 4 для доставки пропущенного Ригосертиба.

10. Не смешивать другие лекарственные средства с концентратом ON 01910.Na в в/в пакете и не вводить другие лекарственные средства одновременно с ON 01910.Na через ту же линию.

Таблица 9

Используйте такие объемы для получения концентрата ON 01910.Na для каждой 24 часовой инфузии	
Доза	Объем (мл) концентрата ON 01910.Na 75 мг/мл
1800 мг/24 ч	24
1350 мг/24 ч*	18
900 мг/24 ч*	12

* Указанные дозы должны использоваться в случае уменьшения дозы, требуемого в соответствии с протоколом.

ПРИМЕР 7

Протокол лечения с использованием капсул Ригосертиба отдельно и в комбинации с Азациитидином для уменьшения уротелиальной токсичности

Мягкие желатиновые капсулы производили под cGMP. Состав наполняющего материала капсулы перечислен далее:

Ингредиент	Количество на капсулу (мг)
Ригосертиб	280
Полиэтиленгликоль 6000	20
Полиэтиленгликоль 400	673,40
Очищенная вода	26,60

Композиция влажного материала оболочки была следующая:

Ингредиент	Количество на капсулу (мг)
Бычий желатин 150 цвет	42,073
Глицерин	10,664
Раствор сорбитан сорбита NF	14,024

Диоксид титана	0,324
FD&C желтый 6	0,008
Очищенная вода	32,907

Мягкие желатиновые капсулы производили с использованием стандартного метода, известного в области техники и используемого в следующих исследованиях.

Резюме клинических протоколов:

Исследование по сравнению непрерывного и прерывистого введения

Мягкие желатиновые капсулы Ригосертиба тестировали в этом исследовании 2 фазы у LR (более низкий риск промежуточный-1 или низкий риск по IPSS классификации) пациентов MDS, зависимых от трансфузии. Капсулы (560 мг) вводили два раза в сутки натощак, приблизительно через 12 часов. Общая доза лекарственного средства составила 1120 мг в сутки. Тестировали различные схемы лечения:

* непрерывное введение, т.е. 4 из 4 недель. 9 пациентов получали лечение.

* прерывистое введение; т.е. 2 недели вводят и одну неделю пропускают. 35 пациентов получали лечение.

Когорта с непрерывным введением Ригосертиба прекратила участие раньше из-за высокой частоты нежелательных явлений со стороны мочевой системы (НЯ). Прерывистое введение лучше переносилось, чем непрерывное введение, но процент возникновения нежелательных явлений со стороны мочевой системы был все еще проблемой. Следовательно, даже при прерывистом введении все еще существует необходимость в улучшенной схеме введения, которая уменьшает нежелательные явления со стороны мочевой системы.

Исследование более короткого промежутка между двумя дозами: Фаза II, часть 2 (Расширение) (N=до 40 доступных пациентов):

Указанное исследование проводили у пациентов с высоким риском MDS. RAEB-t (рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации)/непролиферативный AML были приемлемы, но пациентов с CMML (хронический миеломоноцитарный лейкоз) исключали.

Фаза II, часть 2 компонент исследования состоял из 2 когорт до 40 приемлемых пациентов, рандомизированных 1:1 в 2 когорты до 20 пациентов, каждая получающая 1120 мг Ригосертиба в течение 24 часов: или 560 мг утром до завтрака натощак и 560 мг днем, или 840 мг утром до завтрака натощак и 280 мг днем. Дневную дозу в обеих когортах необходимо вводить в 3 PM (± 1 ч) по меньшей мере через 2 часа после обеда. Каждую когорту стратифицировали по не получавшим НМА (гипометилирующие агенты) и НМА рефрактерным пациентам.

Используемое лечение:

Требовали, чтобы каждый пациент заполнял дневник, указывающий день и время приема лекарственного средства и ежедневно записывал pH мочи по полоске и микроскопический тест на гематурию. Ригосертиб поставляли как капсулы 280 мг и 70 мг

(в случае, когда были необходимы различные дозировки) Onconova. Пациенты принимали пероральный Ригосертиб в прерывистом режиме (3 недели принимали, 1 неделю не принимали). Ригосертиб назначали амбулаторно, если пациент не госпитализировался по другой причине. Пероральному введению Ригосертиба предшествовало введение азацитина (“AZA”) в течение 7 дней. Ригосертиб необходимо принимать натощак два раза в сутки. Пациентов инструктировали принимать утреннюю дозу после ночного голодания, на пустой желудок, и ждать 1 ч после введения для завтрака. Дневная доза должна быть принята приблизительно в 3 PM (± 1 ч) по меньшей мере через 2 ч после обеда, на пустой желудок, и пациенты должны ждать 1 ч до следующей еды. Дневную дозу принимали через около 6–8 часов после первой дозы. Воду разрешали в течение периода голодания. Хорошую гидратацию (т.е. по меньшей мере 2 литра воды в сутки) рекомендовали всем пациентам. Также рекомендовали, чтобы пациенты освобождали мочевой пузырь перед сном. Если пациенты тестировали pH мочи около 2 часов после утренней дозы и pH был меньше чем 7,5, предлагали, чтобы пациенты принимали 650 мг бикарбоната натрия три раза в сутки.

Начиная с дня 8, AZA вводили посредством п/к инъекции или в/в инфузии в суточной дозе 75 мг/м² в течение 7 суток 28–дневного цикла.

Критерии оценки:

Оценка безопасности: анамнез, физикальное обследование, показатели жизненно-важных функций (артериальное давление, температура, частота дыханий и пульс), масса, стандартная ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные обследования и токсичность и оценку НЯ отслеживали на всем протяжении исследования. Нежелательными явлениями со стороны мочевой системы были поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание, боль в мочевых путях, гематурия и дизурия.

Результаты: данные в таблице 10 демонстрируют снижение частоты нежелательных явлений со стороны мочевой системы, когда лекарственное средство вводят через около 8 часов.

Таблица 10

Параметр/лечение	Единственный агент Rigo прерывистый (2 недели давали/1 неделю не давали)	Ригосертиб в комбинации с AZA более короткие промежутки между первой и второй дозой	
Доза & схема	560 мг два раза в сутки q12ч	560 мг два раза в сутки q8ч	840/280 мг два раза в сутки q8ч
Частота НЯ со стороны мочевого тракта (% пациентов)			
Всего пациентов (n)	35	19	18

Степень 1/2	25 (71)	5 (26)	5 (28)
Степень 3	8 (23)	0 (0)	2 (11)

Все ссылки, цитированные в настоящем описании, включая патенты, патентные заявки и публикации, таким образом включены в виде ссылки полностью, были ли они ранее специфически включены или нет.

Различные характеристики и варианты осуществления настоящего изобретения, относящиеся к отдельным разделам выше, применимы, если возможно, к другим разделам с необходимыми поправками. Следовательно, характеристики, установленные в одной секции, могут быть скомбинированы с характеристиками, указанными в других секциях, как соответствует.

Вышепредставленное описание некоторых специфических вариантов осуществления изобретения обеспечивает достаточную информацию, которую могут другие, посредством применения существующих знаний, легко модифицировать или адаптировать для различных применений таких специфических вариантов осуществления изобретения, без отклонения от их общей концепции, и, следовательно, такие адаптации и модификации должны и охватываются значением и диапазоном эквивалентов описанных вариантов осуществления изобретения. Необходимо понимать, что фразеология или терминология, используемая в настоящем описании, предназначена для целей описания и не ограничения. В чертежах и описании были описаны примерные варианты осуществления изобретения, хотя специфические термины могут использоваться, они, если не указано иначе, используются только в генерическом и описательном смысле и не для целей ограничения. Более того, специалист в области техники понимает, что определенные стадии способов, обсуждаемых в настоящем описании, могут быть упорядочены в альтернативном порядке или стадии могут быть скомбинированы. Следовательно, приложенная формула изобретения не ограничивается определенным вариантом осуществления изобретения, описанным в настоящем описании. Специалист в области техники понимает или способен оценить с использованием не более чем рутинных экспериментов, множество эквивалентов вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем описании. Такие эквиваленты охвачены приложенной формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая
 - a) (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли,
 - b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль;
 - c) неразведенный pH от около 11,0 до около 14,0; и
 - d) менее чем 5% воды или водного раствора.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанный предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль включает один или более из PEG 200, PEG 300, PEG 400, и PEG 600.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-2, где содержится менее чем или равно 2% воды или водного раствора.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где указанный полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают по меньшей мере одним основанием, выбираемым из группы, состоящей из гидроксида бария, гидроксида натрия, гидроксида магния, метасиликата натрия, гидроксида кальция, фосфата тринатрия, карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида аммония, аминокислот, выбираемых из группы, состоящей из аргинина, лизина и глицина, и их солей, диэтиламина, триэтиламина, трометамин, пиколина, дициклогексиламина, и N, N'-добензилэтилендиамин.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где указанный полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают NaOH.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где указанный предварительно обработанный полиэтиленгликоль имеет разведенный pH от около 9,0 до около 11,0.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где указанная фармацевтическая композиция имеет неразведенный pH от около 12,0 до около 13,5.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где указанная фармацевтическая композиция имеет неразведенный pH от около 12,6 до около 13,0.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, включающая натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где указанный предварительно обработанный низкомолекулярный полиэтиленгликоль представляет собой PEG 400.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где указанная композиция включает менее чем около 1% воды.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, где указанная композиция по существу не содержит добавленного буфера.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 8,5 масс%

натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6,7 до около 8,3 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 7 масс% натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где композиция подходит для перорального введения и содержит от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 35 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 70 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

19. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 280 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-15, где композиция подходит для парентерального введения и содержит около 75 мг/мл натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-15, где указанная композиция включает от около 87 масс% до около 94 масс% PEG 400.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где указанная композиция включает около 92% масс/масс PEG 400 и около 6,7 масс/масс% натриевая соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона.

23. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция включает
а) (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон, натриевую соль;

б) предварительно обработанный основанием PEG 400;

с) неразведенный pH от около 12,6 до около 13,0; и

д) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

24. Пероральная лекарственная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-12, 16-19, и 23, имеющая от около 35 до около 400 мг

натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона в каждой пероральной лекарственной форме.

25. Пероральная лекарственная форма по п.24, где указанную пероральную лекарственную форму выбирают из гелевой капсулы, нежелатиновой капсулы и кишечнорастворимой капсулы.

26. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 24–25, где концентрация лекарственного средства составляет от около 35 до около 300 мг/мл.

27. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 24–26, где доза лекарственного средства составляет от около 70 до около 80 мг или от около 270 мг до около 290 мг.

28. Способ лечения состояний, опосредованных патологической пролиферацией клеток, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1–23 пациенту, нуждающемуся в этом.

29. Способ по п. 28, где указанное состояние выбирают из гематологического рака.

30. Способ по п. 29 где указанный гематологический рак выбирают из AML и MDS.

31. Способ по любому из пп. 28–30, где указанная фармацевтическая композиция находится в пероральной лекарственной форме, включающей от 70 мг до 280 мг натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона на лекарственную форму.

32. Способ по любому из пп. 28–31, где указанная фармацевтическая композиция находится в пероральной лекарственной форме, включающей 280 мг натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона на лекарственную форму и указанную пероральную лекарственную форму вводят в дозе от около 280 мг до 840 мг два раза в сутки указанному пациенту.

33. Способ лечения состояний, опосредованных патологической пролиферацией клеток, включающий введение эффективного количества натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона пациенту, нуждающемуся в этом, включающий пероральное введение первой дозы 840 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280 мг через около 2 часа после обеда, или введение первой дозы 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280–560 мг через около 2 часа после обеда.

34. Способ по п. 33, где указанному пациенту вводят натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона в течение трех недель с последующей одной неделей перерыва и указанному пациенту также вводят азацитидин, начиная с 8 дня в течение одной недели.

35. Способ по п. 33, где указанным состоянием является гематологический рак.

36. Способ по п. 33, где указанный гематологический рак выбирают из группы, состоящей из AML и MDS.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ
(по статье 34)**

1. Фармацевтическая композиция, включающая
 - a) (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон и его фармацевтически приемлемые соли,
 - b) предварительно обработанный основанием низкомолекулярный полиэтиленгликоль, включающий один или более из PEG200, PEG300, PEG400, PEG 600 и/или PEG 800;
 - c) неразведенный pH от около 11,0 до около 14,0; и
 - d) менее чем 5% воды или водного раствора.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где содержится менее чем или равно 2% воды или водного раствора.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, где указанный полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают по меньшей мере одним основанием, выбираемым из группы, состоящей из гидроксида бария, гидроксида натрия, гидроксида магния, метасиликата натрия, гидроксида кальция, фосфата тринатрия, карбоната калия, карбоната натрия, гидроксида аммония, аминокислот, выбираемых из группы, состоящей из аргинина, лизина и глицина, и их солей, диэтиламина, триэтиламина, трометамин, пиколина, дициклогексиламина, и N, N'-добензилэтилендиамин.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где указанный полиэтиленгликоль предварительно обрабатывают NaOH.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где указанный предварительно обработанный полиэтиленгликоль имеет разведенный pH от около 9,0 до около 11,0.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где указанная фармацевтическая композиция имеет неразведенный pH от около 12,0 до около 13,5.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где указанная фармацевтическая композиция имеет неразведенный pH от около 12,6 до около 13,0.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, включающая натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфон.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где указанный предварительно обработанный низкомолекулярный полиэтиленгликоль представляет собой PEG 400.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где указанная композиция включает менее чем около 1% воды.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где указанная композиция по существу не содержит добавленного буфера.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–9, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 8,5 масс% натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6,7 до около 8,3 масс% натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12, где композиция подходит для парентерального введения и содержит от около 6 до около 7 масс% натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–9, где композиция подходит для перорального введения и содержит от около 35 мг/мл до около 300 мг/мл натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 35 мг/мл натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

17. Фармацевтическая композиция по п. 15, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 70 мг/мл натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

18. Фармацевтическая композиция по п. 15, где композиция подходит для перорального введения и содержит около 280 мг/мл натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12–14, где композиция подходит для парентерального введения и содержит около 75 мг/мл натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12–14, где указанная композиция включает от около 87 масс% до около 94 масс% PEG 400.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где указанная композиция включает около 92% масс/масс PEG 400 и около 6,7 масс/масс% натриевой соли (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона.

22. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция включает

а) натриевую соль (E)–2,4,6–триметоксистирил–3–[(карбоксиметил)амино]–4–метоксибензилсульфона;

б) предварительно обработанный основанием PEG 400;

с) неразведенный рН от около 12,6 до около 13,0; и

д) менее чем или равно 2% воды или водного раствора.

23. Пероральная лекарственная форма, включающая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1–11, 15–18, и 22, имеющая от около 35 до около 400 мг

натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона в каждой пероральной лекарственной форме.

24. Пероральная лекарственная форма по п.23, где указанную пероральную лекарственную форму выбирают из гелевой капсулы, нежелатиновой капсулы и кишечнорастворимой капсулы.

25. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 23–24, где концентрация лекарственного средства составляет от около 35 до около 300 мг/мл.

26. Пероральная лекарственная форма по любому из пп. 23–25, где доза лекарственного средства составляет от около 70 до около 80 мг или от около 270 мг до около 290 мг.

27. Способ лечения состояний, опосредованных патологической пролиферацией клеток, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1–22 пациенту, нуждающемуся в этом.

28. Способ по п. 27, где указанное состояние выбирают из гематологического рака.

29. Способ по п. 28, где указанный гематологический рак выбирают из AML и MDS.

30. Способ по любому из пп. 27–29, где указанная фармацевтическая композиция находится в пероральной лекарственной форме, включающей от 70 мг до 280 мг натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона на лекарственную форму.

31. Способ по любому из пп. 27–30, где указанная фармацевтическая композиция находится в пероральной лекарственной форме, включающей 280 мг натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона на лекарственную форму и указанную пероральную лекарственную форму вводят в дозе от около 280 мг до 840 мг два раза в сутки указанному пациенту.

32. Способ лечения состояний, опосредованных патологической пролиферацией клеток, включающий введение эффективного количества натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона пациенту, нуждающемуся в этом, включающий пероральное введение первой дозы 840 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280 мг через около 2 часа после обеда, или введение первой дозы 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280–560 мг через около 2 часа после обеда.

33. Способ по п. 32, где указанному пациенту вводят натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона в течение трех недель с последующей одной неделей перерыва, и указанному пациенту также вводят азациитидин, начиная с 8 дня в течение одной недели.

34. Способ по п. 32, где указанным состоянием является гематологический рак.

35. Способ по п. 32, где указанный гематологический рак выбирают из группы, состоящей из AML и MDS

36. Способ лечения состояний, опосредованных патологической пролиферацией клеток, включающий введение эффективного количества натриевой соли (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона пациенту, нуждающемуся в этом, включающий пероральное введение первой дозы 840 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280 мг через около 6–8 часов после первой дозы в состоянии натошак или введение первой дозы 560 мг приблизительно за 1–2 часа до завтрака и второй дозы 280–560 мг через около 6–8 часов после первой дозы в состоянии натошак.

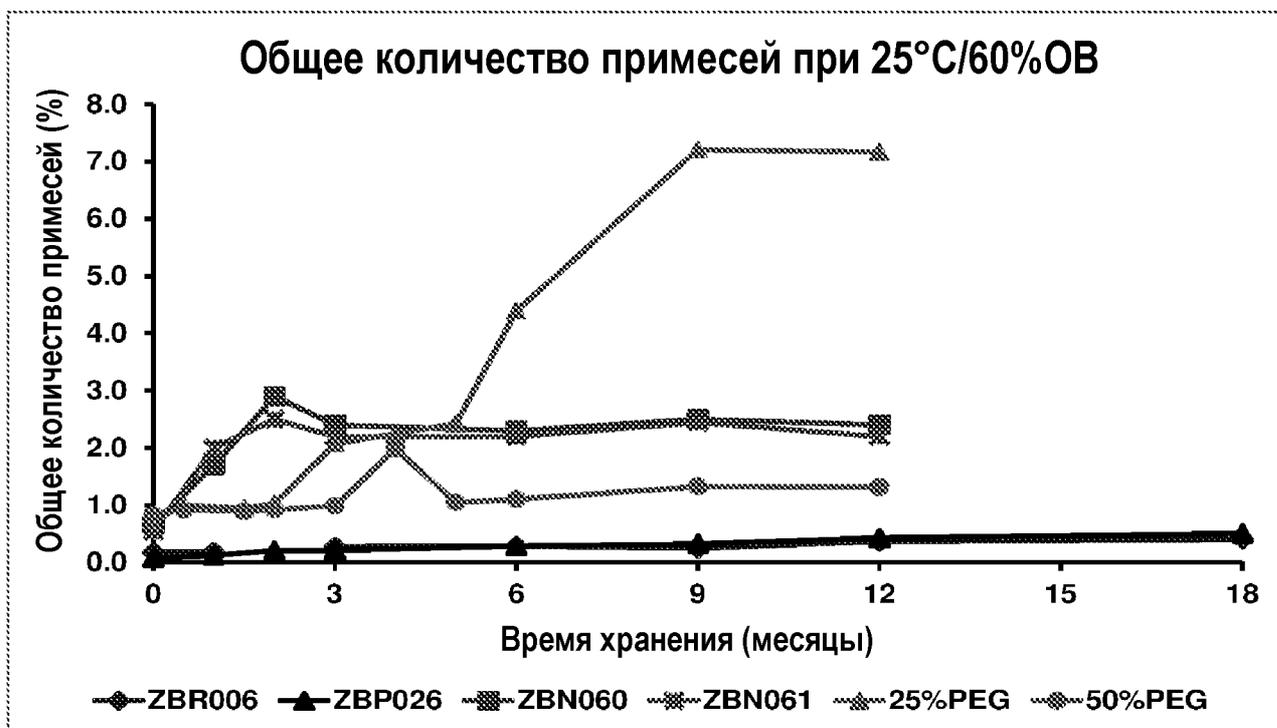
37. Способ по п. 36, где указанному пациенту вводят натриевую соль (E)-2,4,6-триметоксистирил-3-[(карбоксиметил)амино]-4-метоксибензилсульфона, в течение трех недель с последующей одной неделей перерыва, и указанному пациенту также вводят азациитидин, начиная с 8 дня в течение одной недели.

38. Способ по п. 36, где указанным состоянием является гематологический рак.

39. Способ по п. 36, где указанный гематологический рак выбирают из группы, состоящей из AML и MDS.

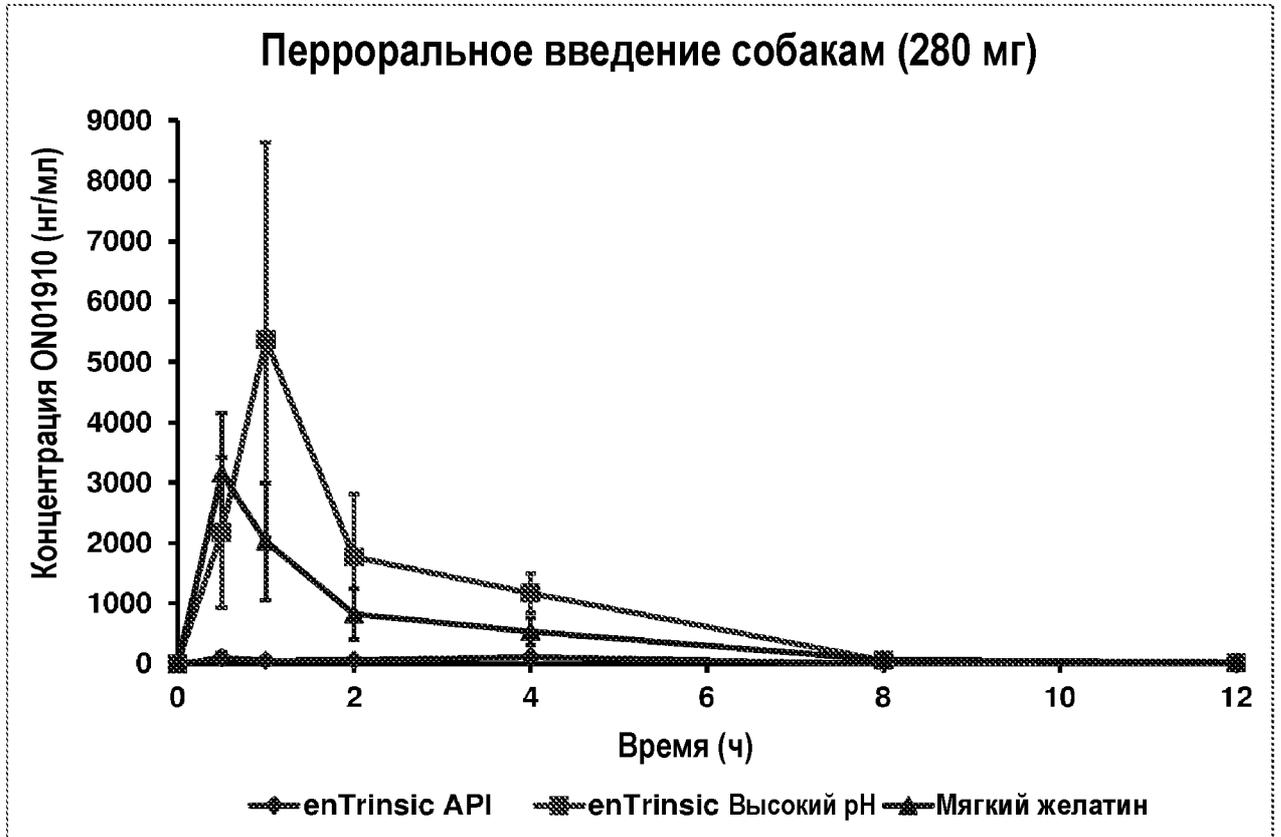
40. Способ по любому из пп. 32–39, где фармацевтическую композицию по любому из пп. 1–31 вводят указанному пациенту.

ФИГ.1



Общее количество примесей (%) среди различных партий при 25°C/60%ОВ условиях хранения

ФИГ.2



Концентрация ON 01910 в плазме собак после перорального введения трех различных композиций