

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039150

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.10

(21) Номер заявки
201992844

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ БЕЛИНОСТАТА

(31) 62/527,684; 17305853.8

(32) 2017.06.30; 2017.07.03

(33) US; EP

(43) 2020.05.31

(86) PCT/EP2018/067717

(87) WO 2019/002614 2019.01.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОНКСЕО (FR)

(72) Изобретатель:
Пиветт Перрин, Лемаршан Каролин
(FR), Йетс Иан, Блум Кори (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) AU-B2-2012213940
WO-A1-2011064663
WO-A1-2014049549
US-A1-2014148449
US-A1-2008317851

(57) Изобретение относится к новым композициям белиностата, подходящим для перорального введения, способу их получения, фармацевтическим композициям, включающим указанные композиции, и их применениям.

039150 B1

039150 B1

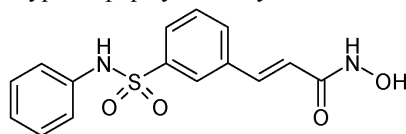
039150

B1

Изобретение относится к новому пероральному составу на основе белинотата.

Предпосылки создания изобретения

БелиноSTAT представляет собой ингибитор гистондеацетилазы (ингибитор HDAC) со структурой сульфонамидгидроксиамида. Химическое название белиноСТАТА (2E)-N-гидрокси-3-[3-(фенилсульфамил)фенил]проп-2-енамид. Его структурная формула следующая:



Белиностаг продается как Белеодак® - стерильный желтый порошок для инъекции, содержащий 500 мг белиностага в качестве активного ингредиента. Каждая ампула также содержит 1000 мг L-аргинина, USP, в качестве неактивного ингредиента. Он предназначен для внутривенного введения после восстановления водой. Порошок смешивают с 9 мл стерильной воды для инъекции, и восстановленный раствор перед инфузией дополнительно разбавляют 250 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия для инъекции. Белеодак® показан для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL). Его рекомендованная дозировка составляет 1000 мг/м², вводимая в течение 30 мин внутривенной инфузией один раз в день в дни 1-5 21-дневного цикла. Циклы могут повторяться каждые 21 день до тех пор, пока болезнь прогрессирует, или до наступления неприемлемой токсичности.

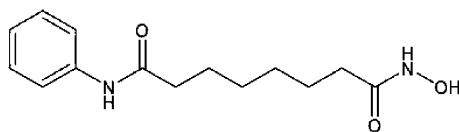
Введение посредством инъекции обременительно для пациентов, и для облегчения следования пациентам предписаниям обычно желательна пероральная форма.

Для обеспечения возможности гибкого дозирования и комбинированных схем приема был разработан и исследован в клинических исследованиях пероральный препарат белиноста (кристаллическое лекарственное средство в капсулах). Несмотря на обнаружение клинической перспективности применение капсул с порошком белиноста ограничено из-за изменчивости достигаемых концентрации действующего вещества в интервале доз от 250 до 2000 мг. Кроме того, о высокой изменчивости клиренса перорального белиноста сообщали Steele et al. (Cancer Chemother. Pharmacol., 2011, 67: 1273-1279), которые исследовали фармакокинетические и фармакодинамические свойства белиноста, вводимого пероральным путем в виде кристаллического порошка в капсулах с высокими дозами перорального белиноста (до 1000 мг/м² в течение 5 дней подряд).

Это может быть связано с плохими физико-химическими свойствами белиностата, который имеет низкую растворимость в воде (0,14 мг/мл). Кроме того, белиностат также в значительной степени метаболизируется (особенно путем глюкуронидации ферментами UGT1A1), что также приводит к потенциально значительной изменчивости (Wang et al., PLoS One. 2013;8(1):e54522).

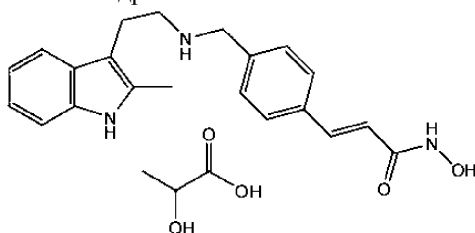
Для сравнения, другие клинически передовые ингибиторы HDAC на основе гидроксамовой кислоты были изначально разработаны в виде внутривенных (IV) продуктов, но затем они были доработаны и продаются в виде пероральной твердой лекарственной формы.

Стоит отметить вориноостат



Воринолат имеет плохую растворимость в воде (0,19 мг/мл), умеренную проницаемость и по сообщениям подвергается интенсивному пресистемному метаболизму при исследованиях на животных и людях. Основные пути метаболизма воринолата включают глюкуронидацию и гидролиз с последующим β -окислением. В фазе I испытания сообщалось об абсолютной пероральной биодоступности 43%. Воринолат (Золинза®) продается в виде 100-мг капсул, содержащих микрокристаллическую целлюлозу, кро-скаремеллозу натрия и стеарат натрия (вкладыш в упаковку воринолата).

Другим ингибитором HDAC на гидроксисомовой основе является панобиноста́та лакта́т (Фаридак®).



Безводный лактат панобиностата слабо растворим в воде. Растворимость лактата панобиностата в воде зависит от pH с максимальной растворимостью при pH 2 или 3 (~5 мг/мл), низкой растворимостью

при нейтральном pH (0,3 мг/мл при pH 6,8) и очень плохой растворимостью при pH 7,6 (0,07 мг/мл). Он хорошо проникает, но интенсивно метаболизируется посредством процессов восстановления, гидролиза, окисления и глюкуронидации. Абсолютная биодоступность Фаридака® составляет приблизительно 21%.

Панобиностат продается в виде 10, 15 и 20-мг капсул, содержащих стеарат магния, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и прежелатинизированный крахмал (вкладыш в упаковку Панобиностата).

Несмотря на тот факт, что эти молекулы показывают физико-химические и фармакокинетические свойства, схожие с белиноостатом (плохая растворимость, высокий метаболизм и пероральная биодоступность в диапазоне от слабой до умеренной), они успешно продаются для перорального введения с использованием обычных твердых лекарственных форм, таких как простая смесь порошков в капсулах.

Из-за специфической изменчивости достигаемых концентраций препарата и ограниченной биодоступности, наблюдаемых в случае использования высоких доз кристаллического белиностата в капсулах, имеется потребность в отдельной пероральной лекарственной форме, обеспечивающей повышенную биодоступность и, как следствие, потенциально усиленное терапевтическое действие.

Для того чтобы преодолеть плохую растворимость белиностата, которая является ограничивающим фактором для его всасывания, были опробованы различные стратегии солюбилизации. Среди методов модификации pH, использования системы соразтворителей, образования комплексов с циклодекстрином, образования соли с кислотой или основанием *in situ* и их комбинаций образование соли *in situ* оказалось подходящим для повышения растворимости белиностата до удовлетворительного уровня. Однако применение этого подхода фармацевтически неприемлемо для пероральной формы из-за того, что pH насыщенного раствора составлял более 9. Кроме того, Finn et al. (2016), The Discovery and Development of belinostat, в Successful Drug Discovery (ред. J. Fischer и W.E. Childers), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, глава 3, сообщали о низкой химической стабильности белиностата в жидком растворе при pH более 8,5. На ранней доклинической стадии препараты с использованием соразтворителя показали достижение более высоких концентраций препарата по сравнению с кристаллической формой, но они тоже фармацевтически неприемлемы для указанных дозировок из-за большого количества соразтворителя.

Вследствие сказанного очень трудно получить препарата белиностата, который был бы физически и химически стабилен, а также усиливал бы растворение и пероральную биодоступность белиностата. Кроме того, имеется потребность в эффективной и стабильной системе доставки, которая может обеспечить клинически приемлемое пероральное введение белиностата. Таким образом, целью изобретения являются включающие белиностат композиции для перорального введения, которые имеют преимущественные характеристики растворимости, биодоступности и/или стабильности.

Сущность изобретения

Неожиданно было обнаружено, что указанная цель может быть достигнута посредством твердой дисперсии, включающей белиностат в аморфной форме и по меньшей мере один неионизируемый (нейтральный) нецеллюлозный полимер, такой как полимер виниллактама.

Сложность заключалась в том, чтобы найти композицию, которая предотвращала бы перекристаллизацию со временем (хорошая физическая стабильность) и обладала бы хорошей химической стабильностью, так как молекулы в аморфном состоянии могут быть склонны к неустойчивости во время хранения из-за их большей подвижности в аморфном состоянии. Кроме хорошей стабильности в твердом состоянии композиция также должна иметь улучшенный профиль растворения в результате ингибирования кристаллизации из перенасыщенного раствора, образовавшегося при растворении аморфного материала.

Как описано ниже, было неожиданно обнаружено, что только определенный тип матричных соединений (полимеров), а именно неионизируемые (нейтральные) полимеры, ведет к повышенной растворимости белиностата в комбинации с удовлетворительной физической и химической стабильностью и повышенной биодоступностью.

Подробное описание

В соответствии с первой целью изобретение относится к аморфной твердой дисперсии (ASD) белиностата, включающей:

- а) белиностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или сложный эфир;
- б) по меньшей мере один неионизируемый (нейтральный) нецеллюлозный полимер; и
- с) необязательно, по меньшей мере одну добавку.

Термин "твердая дисперсия" относится к композиции в твердом состоянии, т.е. состоянии, которое не является ни жидким, ни газообразным, причем белиностат диспергирован по меньшей мере в одном фармацевтически приемлемом полимере, содержащемся в твердой дисперсии. Термин "твердая дисперсия", используемый в настоящем описании, охватывает все известные категории типы твердых дисперсий, т.е. простые эвтектические смеси, твердые растворы, такие как непрерывные твердые растворы, прерывистые твердые растворы, кристаллические замещения, интерстициальные кристаллические и аморфные твердые растворы, растворы в виде стекла и аморфные осадки в кристаллических носителях. Согласно изобретению твердая дисперсия представляет собой аморфную твердую дисперсию (ASD).

При использовании в настоящем описании термин "аморфная твердая дисперсия" (ASD) относится к дисперсии лекарственного вещества в твердом полимере в аморфном состоянии. Термин "аморфная

твердая дисперсия" относится к твердым дисперсиям, включающим белиностат, по существу, в аморфной твердой форме. Предпочтительно аморфные частицы белиностата диспергированы в полимере. Предполагается, что термин "по существу, аморфная твердая форма" означает, что по меньшей мере 80 мас.%, обычно по меньшей мере 85 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 90 мас.%, предпочтительнее по меньшей мере 95 мас.%, еще предпочтительнее по меньшей мере 96 мас.%, еще предпочтительнее по меньшей мере 97 мас.%, предпочтительнее по меньшей мере 98 мас.%, предпочтительнее по меньшей мере 99 мас.%, предпочтительнее по меньшей мере 99,9 мас.%, предпочтительнее весь белиностат присутствует в аморфной форме. ASD состоит из смеси лекарственного вещества с полимером для стабилизации аморфного лекарственного вещества.

"Аморфное" относится к некристаллическому состоянию твердого вещества. Аморфные твердые вещества обычно обладают кристаллоподобными расположениями молекул близкого порядка, т.е. не дальним порядком упаковки молекул, обнаруживаемым в кристаллических твердых веществах. Форму твердого состояния твердого вещества в твердой дисперсии можно определить методом поляризационной микроскопии, порошковой рентгенографии, дифференциальной сканирующей калориметрии или другими методами, известными специалистам в данной области техники. Аморфное состояние белиностата в твердой дисперсии можно идентифицировать по характерной широкой порошковой рентгенограмме, в то время как кристаллические твердые вещества приводят к специфическим изолированным пикам. Аморфное состояние может существовать в двух видах: одном высокоэластическом состоянии и одном стеклообразном состоянии, где одно состояние превращается в другое состояние при температуре стеклования (T_g).

Белиностат и способы его синтеза описаны в международной заявке WO 2002/30879. Аморфная твердая дисперсия может содержать любую фармацевтически приемлемую форму белиностата, включая, без ограничения, его свободную форму и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или сложные эфиры.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным с фармацевтически приемлемыми, предпочтительно нетоксичными, основаниями или кислотами, включая минеральные или органические кислоты или органические или неорганические основания. Такие соли также известны как соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., т. 66, стр. 1-19.

Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу, включающему лекарственное вещество и стехиометрическое или нестехиометрическое количество одной или нескольких молекул фармацевтически приемлемого растворителя (например, этанола). Термин "гидрат" относится к сольвату, включающему лекарственное вещество и стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

С другой стороны, белиностат можно использовать в химически защищенной форме. Термин "химически защищенная форма" относится к соединению, в котором одна или несколько реакционноспособных функциональных групп защищены от нежелательных химических реакций, иными словами, находятся в форме защищенной или защитной группы (также известной как маскировочная или маскирующая группа). Что касается белиностата, гидроксильная группа может быть защищена в виде органического или неорганического эфира, например ацетилэфира ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$) или эфира фосфата.

При использовании в настоящем описании выражение "неионизируемые (нейтральные) нецеллюлозные полимеры" относится к виниловым полимерам и сополимерам, имеющим по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, включающей гидроксил, алкилациклокси и циклоамидо; поливиниловым спиртам, которые имеют по меньшей мере часть своих повторяющихся звеньев в негидролизованной форме (винилацетат); сополимерам поливинилового спирта и поливинилацетата; поливинилпирролидону; сополимерам полиоксиэтилен-полиоксипропилен, также известным как полочкамеры; и сополимерам полиэтилена и поливинилового спирта.

Согласно одному варианту осуществления "неионизируемые (нейтральные) полимеры" не включают неионизируемые (нейтральные) целлюлозные полимеры, такие как ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), также называемая гипромеллозой, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксиэтилцеллюлоза; и, по меньшей мере, частично ионизируемые целлюлозные полимеры при физиологически релевантном pH, такие как ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPNCAS), сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксиэтилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетат-сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксиэтилметилцеллюлозы, карбоксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилэтилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы (CAP), ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат этилцеллюлозы, ацетат-фталат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат-пропионат целлюлозы, бутират-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-тримеллитат метилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат этилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат целлюло-

зы, бутират-тримеллитат целлюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-пиридиндикарбоксилат целлюлозы, ацетат (салициловая кислота)целлюлозы, ацетат (гидроксипропилсалициловая кислота)целлюлозы, ацетат (этилбензойная кислота)целлюлозы, ацетат (этилфталевая кислота)целлюлозы, ацетат (этилникотиновая кислота)целлюлозы и ацетат (этилпиколиновая кислота)целлюлозы.

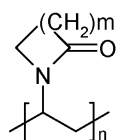
Согласно одному варианту осуществления "неионизируемые (нейтральные) нецеллюлозные полимеры" не включают ионизируемые нецеллюлозные полимеры, такие как функционализированные карбоновой кислотой виниловые полимеры и функционализированные карбоновой кислотой полиакрилаты, такие как Eudragit®, производимые Evonik; функционализированные амином полиакрилаты и полиметакрилаты; белки, такие как желатин и альбумин; и функционализированные карбоновой кислотой крахмалы, такие как гликолят крахмала.

В предпочтительном варианте осуществления неионизируемый (нейтральный) нецеллюлозный полимер представляет собой виниловый полимер или сополимер, замещенный по меньшей мере одной циклической аминогруппой (лактамовой) как заместителем, также называемый "полимером виниллактама".

1) Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии белиностата, включающей:

- а) белиностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или сложный эфир;
- б) по меньшей мере один полимер виниллактама; и
- с) необязательно, по меньшей мере одну добавку.

Предпочтительные "полимеры виниллактама" относятся к полимерам и сополимерам, включающим следующую субъединицу:



(I)

где m равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3 или 4 (β -, γ -, δ - или ϵ -лактам), и n представляет собой число повторяющихся лактамовых звеньев в указанной субъединице, которая может включать от $n=20$ до $n=30000$.

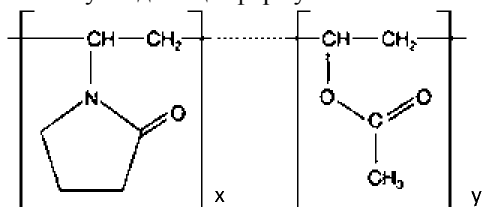
Согласно одному варианту осуществления указанный полимер является водорастворимым. Согласно одному варианту осуществления указанный полимер является линейным полимером.

Термин "линейный полимер", используемый в настоящем описании, относится к полимеру с прямой цепью, которая состоит из длинного ряда повторяющихся звеньев, которые соединены вдоль указанной цепи непрерывно подобно звеньям цепи.

Когда в формуле (I) m равен 2, и полимер состоит из субъединиц (I), указанный полимер виниллактама представляет собой повидон. Повидон также можно назвать поливидоном, повидонумом, PVP или поли(1-винил-2-пирролидоном). Коммерчески доступные повидоны обычно являются продуктами фармацевтического сорта с различными номинальными K -величинами, характеризующими их молекулярную массу, включая

Повидон K-12 (Kollidon® 12PF, производится BASF), Повидон K17 (Kollidon® 17PF, производится BASF; Plasdone® C-15, производится ISP), Повидон K25 (Kollidon® 25, производится BASF; Plasdone® K-25, продается ISP), Повидон K30 (Kollidon® 30, производится BASF, Plasdone® K-29/32, производится ISP), Повидон K30 с низким содержанием пероксида (Kollidon® 30 LP), Повидон K90 (Kollidon® 90F, производится BASF; Plasdone® K-90, K-90 D и K-90M, продаются ISP).

Полимеры виниллактамов согласно изобретению также включают сополимеры, которые включают указанную выше субъединицу (I). В частности, они включают сополимеры, включающие субъединицу (I), где $M=2$, и полиэтиленацетатные субъединицы формулы

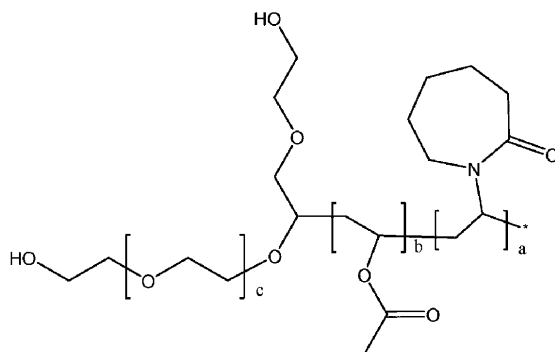


Такие сополимеры называют коповидоном. Коповидон является водорастворимым сополимером цепного строения, изготовленный из 6 частей винилпирролидона и 4 частей винилацетата. Коммерчески доступный коповидон включает Kollidon® VA64 (производится BASF), Plasdone® S-630 (производится ISP). Коповидон также называют коповидонумом, кополивидоном, коповидоном или PCV-VAc-сополимером (Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals Bühler et al 2005, Springer Verlag).

Полимеры виниллактамов по изобретению также включают полимеры и сополимеры, включающие

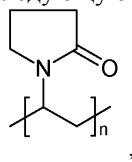
субъединицу (I), где $m=4$ (т.е. включают капролактамовые циклы).

В частности, они включают сополимеры Soluplus® как привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль, также называемый PCL-PVAc-PEG (производится BASF) формулы



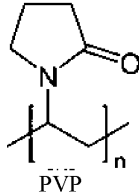
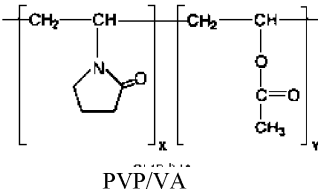
Также следует отметить, что сшитые полимеры формулы (I), где $m=2$, называют кросповидоном или нерастворимым поливинилпирролидоном (Bühler et al., см. выше), и поэтому они не относятся к линейным и/или водорастворимым полимерам поливинилактамам по изобретению.

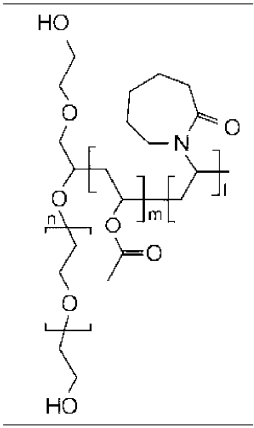
Согласно отдельному варианту осуществления указанный полимер виниллактама выбирают из цепных полимеров и сополимеров, включающих следующую суб-единицу:



(II)

где n имеет значения, указанные для формулы (I). Примеры полимеров формулы (I) подробно описаны ниже

Статус	Название	Синоним	Функциональная структура	Температура стеклования Tg
Примеры эксципиентов	PVP K30	Поливинилпирролидон, повидон (К-величина 30), PVP 29-32 MW ~50 000 г/моль	 PVP	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.) Tg 156°C-163°C
	PVP VA64	Коповидон, сополимер винилпирролидона и винилацетата, MW ~45 000 г/моль	 PVP/VA	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.) Tg 101°C
	PVP K12	Поливинилпирролидон, повидон (К-величина 12), MW 2000-2500 г/моль	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.)	Tg 101°C
	PVP K90	Поливинилпирролидон, повидон (К-величина 90), MW ~1 250 000 г/моль	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.)	Tg 177°C
Потенциальные эксципиенты,				
	PVP K17	Поливинилпирролидон, повидон	Водорастворимый,	Tg 136°C

подходящие для улучшения высушенной распылением аморфной дисперсии		(К-величина 17), MW 9000-10 000 г/моль	нейтральный (не-целлюлозн.)	
	PVP K25	Поливинилпирролидон, повидон (К-величина 25), MW 25 000-30 000 г/моль	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.)	Tg 152°C
	Soluplus®	 Привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, PEG 6000/винилкапролактама/винилацетата 13/57/30 MW ~ 118 000 г/моль	Водорастворимый, нейтральный (не-целлюлозн.)	Tg 70°C

В частности, полимеры виниллактамов выбирают из полимеров повидонов и сополимеров коповидонов, в частности Soluplus®, PVP, таких как PVP K30, PVP K12, PVP K17, PVP K25, PVP K90 и PVP VA64, и любой из их смесей, таких как смесь 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 70/30 или 80/20 PVP K30/PVP VA64, PVP K30/Soluplus, PVP K30/PVP K90.

Более конкретно, полимеры виниллактамов выбирают из PVP K30, PVP K12 и PVP VA64 и их смесей, особенно PVP K30 и PVP VA64 и их смесей.

В одном варианте осуществления неионизируемый (нейтральный) нецеллюлозный полимер представляет собой полимер поливинилового спирта (PVA).

В отдельном варианте осуществления полимер PVA представляет собой поливиниловый спирт. В другом варианте осуществления полимер PVA представляет собой привитой сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль, называемый Kollicoat® IR. Полимер Kollicoat® IR состоит приблизительно на 75% из звеньев поливинилового спирта и приблизительно на 25% из звеньев полиэтиленгликоля.

Согласно одному варианту осуществления аморфная твердая дисперсия белинотата также может включать по меньшей мере одну добавку.

Согласно одному варианту осуществления указанная добавка может быть выбрана из обычных эксципиентов, которые обычно используют в пероральных составах и/или в твердых дисперсиях. Подходящие добавки включают, в частности, антиоксиданты, диспергаторы, модификаторы pH, солюбилизаторы, стабилизаторы, дезинтеграторы или их любую смесь.

Модификаторы pH, такие как кислоты, щелочи или буферы, могут применяться для ослабления гидролиза и/или химического разрушения, но также могут изменять скорость растворения; они включают, в частности, KOH, NaOH, CaCO₃, L-аргинин, меглумин, карбонат Na, бикарбонат Na, лимонную кислоту или янтарную кислоту и т.д.

Антиоксиданты включают, в частности, бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), метабисульфит натрия (SMB), пропилгаллат (PG), аскорбилпальмитат, дигидроксibenзойную кислоту, цистеин, аскорбиновую кислоту, альфатокоферол (вит-Е) и т.д.

Подходящие солюбилизаторы представляют собой такие добавки, которые могут улучшить профиль растворения in vitro (более высокая степень перенасыщения) и смачиваемость, но они также могут ингибировать кристаллизацию. Солюбилизаторы могут представлять собой анионогенные, катионогенные, амфотерные или неионогенные поверхностно-активные вещества. Они включают, в частности, полисорбат (например, твин 80), лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилполиоксил-32 глицериды (Gelucire

44/14), D-α-токоферол(полиэтиленгликоль 1000)сукцинат (TPGS), полуксамеры (например, плуроник F127). Солюбилизаторы также могут включать циклодекстрины, такие как сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина или гидроксипропил-β-циклодекстрин.

Когда такие добавки включают как часть самой дисперсии, они могут составлять до 25% дисперсии.

Стабилизаторами являются такие добавки, которые могут улучшить химическую и/или физическую стабильность. Стабилизаторы включают, в частности, аминокислоты (например, L-гистидин, L-лизин, L-лейцин, L-аргинин, глицин, фенилаланин, триптофан и тирозин) или сахара (например, сорбит, глицерин, маннит, ксилит, сахарозу, трегалозу).

Когда такие добавки включают как часть самой дисперсии, они могут составлять до 25% дисперсии.

Согласно одному варианту осуществления аморфная твердая дисперсия может включать

примерно 5-80 мас.% белинотата; и

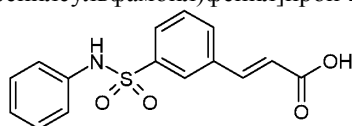
примерно 20-95 мас.% указанного неионизируемого нецеллюлозного полимера, такого как полимер виниллактама;

в частности, примерно 15-50 мас.% белинотата и примерно 50-85 мас.% указанного неионизируемого нецеллюлозного полимера, такого как полимер виниллактама.

Аморфная твердая дисперсия физически стабильна в том смысле, что белинотат может сохранять свою по существу аморфную форму в составе после хранения в течение по меньшей мере 2 лет. Для того чтобы снизить опасность кристаллизации и обеспечить длительную стабильность, ASD белинотата по изобретению также можно хранить в упаковке, защищенной от водяного пара, для предотвращения абсорбции воды дисперсией.

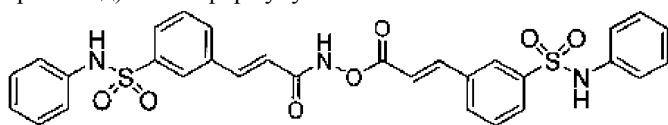
Также было обнаружено, что аморфные твердые дисперсии по изобретению химически стабильны. Было обнаружено, что из-за своей гидроксильной группы белинотат в растворе, а также белинотат в аморфном состоянии весьма неустойчив к гидролизу и химическому разрушению, как и другие ингибиторы HDAC на основе гидроксамовой кислоты. В аморфном состоянии основными примесями в белинотате являются белинотат-кислота и димер белинотата.

Белинотат-кислота ((E)-3-[3-(фенилсульфамоил)фенил]проп-2-еновая кислота) имеет формулу



Она является промежуточным соединением в синтезе лекарственного вещества белинотата, продуктом разложения белинотата при гидролизе функциональности гидроксамовой кислоты, а также метаболитом (Finn et al., 2016).

Димер белинотата ((E)-3-(3-(N-фенилсульфамоил)фенил)-N-(((E)-3-(3-(N-фенилсульфамоил)фенил)акрилоил)окси)акриламид) имеет формулу



Он образуется в результате разложения белинотата за счет потери гидроксамина. Он также является примесью при синтезе лекарственного вещества белинотата, которую удаляют в процессе производства с помощью перекристаллизации.

Когда твердые дисперсии получают с использованием ионизируемых или нейтральных целлюлозных полимеров или ионизируемых нецеллюлозных полимеров, при хранении можно наблюдать значительное химическое разложение на белинотат-кислоту или димер белинотата.

Неожиданно оказалось, что при использовании нецеллюлозных нейтральных полимеров, таких как полимеры виниллактамов, полученная аморфная твердая дисперсия по изобретению является химически стабильной, при этом разложение белинотата на две его главные примеси в препарате аморфной твердой дисперсии удерживается в следующих пределах:

менее 0,2% белинотата-кислоты и/или димера белинотата согласно исследованию на момент завершения производства; и/или

менее 2% белинотата-кислоты и/или димера белинотата после хранения в течение по меньшей мере 18 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 24 месяцев, наиболее предпочтительно по меньшей мере 36 месяцев, в условиях хранения по ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком).

Аморфные твердые дисперсии по изобретению обеспечивают улучшенную растворимость и характеристики растворения по сравнению с кристаллическим лекарственным веществом при испытаниях в тестах на растворение *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления композиции при испытаниях в тесте *in vitro* при уровне перенасыщения в 5 раз показывают повышение растворимости белинотата за 90 мин по меньшей мере в

1,5 раза по сравнению с недиспергированным кристаллическим лекарственным веществом, при испытаниях в одинаковых условиях, обычно по меньшей мере в 2 раза или даже по меньшей мере в 2,5 раза. Принимая во внимание исключительно низкую водорастворимость белиностата, такое значительное повышение растворимости при использовании дисперсий по изобретению является весьма неожиданным.

В объеме изобретения аморфные твердые дисперсии, обеспечивающие улучшенные свойства растворимости *in vitro*, также существенно улучшают воздействие на плазму и биодоступность *in vivo*.

При испытаниях *in vivo* композиция по изобретению демонстрирует или $C_{\text{макс}}$, или AUC, которые по меньшей мере в 1,25 раза больше, чем соответствующие $C_{\text{макс}}$ или AUC, демонстрируемые композицией, включающей такое же количество недиспергированного кристаллического лекарственного вещества. Предпочтительно $C_{\text{макс}}$ или AUC по меньшей мере в 1,5 раза больше, более предпочтительно в 2 раза больше.

Также можно сказать, что такие композиции имеют относительную биодоступность по меньшей мере примерно в 1,25 раза выше по сравнению с недиспергированным кристаллическим лекарственным веществом, обычно до уровня по меньшей мере в 2 раза выше.

Согласно второй цели настоящее изобретение также относится к способу получения аморфной твердой дисперсии по изобретению.

Аморфную твердую дисперсию можно получить любым из известных в технике способов, включая распылительную сушку, экструзию из расплава (НМЕ) и осаждение из раствора при добавлении нерастворителя. Предпочтительно таким способом является метод распылительной сушки.

Согласно одному варианту осуществления указанный способ включает стадии получения раствора белиностата и указанного неионизируемого нецеллюлозного полимера, такого как полимер виниллактама, в растворителе, необязательно с указанными необязательными добавками; и сушки указанного раствора распылением.

Распылительная сушка является способом, который в целом хорошо известен в данной области техники и обычно включает трансформацию раствора в сухую форму посредством распыления раствора в горячую сушильную среду. Высушенный распылением продукт обычно находится в форме порошка, состоящего из отдельных частиц или агломератов, в зависимости от физических и химических свойств препарата и конструкции сушилки и операции. Базовый метод обычно включает следующие четыре стадии: а) распыление раствора в виде спрея; б) контакт спрей-газ; в) сушку спрея и д) отделение сухого продукта от сушильного газа.

Современная распылительная сушка обычно включает распыление раствора (сырья) в виде спрея капель и контактирование этих капель с горячим газом в сушильной камере. Капли можно получить с помощью, например, форсунок-распылителей. Испарение влаги из полученных капель и образование сухих частиц может протекать в условиях регулируемой температуры и потока газа. Когда капли достаточно маленькие, а камера достаточно большая, капли обычно высыхают до того, как достигнут стенок камеры. Полученный продукт собирают в виде свободно текучего материала. Порошок можно выгружать из сушильной камеры непрерывно. Условия операции и конструкцию распылительной сушилки обычно выбирают согласно характеристикам сушки продукта и описанию порошка.

Распылительные сушилки, как правило, включают насос для подачи сырья, распылитель, подогреватель газа, сушильную камеру и системы для очистки отработанного газа и извлечения порошка. Пример системы распылительной сушки включает сушильный газ, подаваемый в предварительный фильтр. В одном варианте сушильным газом является азот, и присутствия кислорода избегают. Затем сушильный газ проходит через вентилятор и подогреватель, который может быть электрическим подогревателем. Затем сушильный газ проходит через контрольные устройства с термометром для измерения температуры газа во впускном отверстии перед его поступлением в сушильную камеру через газораспределитель в верхней части. Для гарантии качества продукта можно использовать дублирующую фильтрацию.

Растворитель обычно выбирают из органических растворителей, которые могут растворять как белиностат, так и неионизируемый полимер, такой как полимер виниллактама. Подходящие растворители включают метанол, ацетон, хлороформ, этанол, дихлорметан, воду. Как правило, получают 5-50% растворы твердого вещества.

Согласно другому варианту осуществления указанный способ включает стадии смешивания белиностата и указанного неионизируемого нецеллюлозного полимера, такого как полимер виниллактама, в итоге с необязательными добавками; и

экструзии смеси с использованием экструдера с регулировкой температуры. Согласно любым вариантам осуществления способа обычно используют количества белиностата и полимера в подходящем соотношении, желательном для аморфной твердой дисперсии, как обсуждается выше.

Аморфная твердая дисперсия по изобретению подходит для перорального введения белиностата.

Согласно третьей цели настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей аморфную твердую дисперсию белиностата по изобретению, необязательно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Композиции удобно получать любым из методов, известных в области фармацевтики, например так, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е изд.; Gennaro A.R., Ed.; Lippincott

Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

Составы, которые подходят для перорального введения пациенту, включают дискретные единицы, такие как капсулы, мягкие или твердые желатиновые капсулы, таблетки, причем каждая содержит предварительно установленное количество белинотата и/или аморфной твердой дисперсии белинотата. Они также включают порошки или гранулы; мультичастицы, суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости. Фармацевтические композиции необязательно могут иметь покрытие.

Определения "фармацевтический" или "фармацевтически приемлемый" относятся к молекулам и композициям, которые не вызывают вредной, аллергической или другой нежелательной реакции, когда они вводятся, в соответствующих случаях, животному или человеку.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает, в частности, разбавители, адъюванты, носители или среды. Применение таких ингредиентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники.

Аморфную твердую дисперсию белинотата можно вводить в форме единичной дозы, причем термин "единичная доза" означает одну дозу, которую можно ввести пациенту, и которая готова к употреблению и упакована.

Суточной дозы согласно изобретению можно достигать путем введения половины единичной дозированной формы, одной единичной дозированной формы, двух или больше единичных дозированных форм, соответственно имеющейся на рынке единичной дозированной форме, суточной дозе для введения и частоте введения, которые предписаны врачом.

Согласно другой цели настоящее изобретение также относится к аморфной твердой дисперсии белинотата по изобретению для применения при лечении и/или предупреждении рака.

Используемый в настоящем описании термин "рак" относится к различным формам злокачественных новообразований, включая опухоли или лейкозы. В настоящем описании этим термином охватываются злокачественные новообразования молочной железы, предстательной железы, легких, толстой кишки, мочевого пузыря, головного мозга, желудка, почек, печени, яичников, рта, кожи, кишечника, матки, головы и шеи, гортани, кроветворной и лимфоидной тканей и крови. В частности, предусмотрены лимфома, т.е. рак кровяных клеток, включая лимфомы Ходжкина, не-ходжкинские лимфомы и множественную миелому, и более конкретно рецидивирующая или резистентная периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL).

Идентификация субъектов, которые нуждаются в лечении описанных в настоящем описании заболеваний и состояний, вполне находится в рамках возможностей и знаний специалиста в данной области техники. Практикующий в данной области врач, используя клинические тесты, объективное обследование, генетические тесты и историю болезни/семейный анамнез, может легко идентифицировать тех субъектов, которые нуждаются в таком лечении.

Фактические уровни дозировки твердой дисперсии белинотата по изобретению могут варьироваться так, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для получения желательного терапевтического отклика на данную композицию и способ введения. Поэтому выбранный уровень дозировки зависит от желательного терапевтического действия, пути введения, желательной длительности лечения и других факторов, например состояния пациента.

Терапевтически эффективное количество может легко определить штатный врач как специалист в данной области техники, используя обычные методы и наблюдая результаты, полученные в аналогичных обстоятельствах. При определении терапевтически эффективного количества штатный врач рассматривает ряд факторов, включая, но без ограничения, вид субъекта, его размеры, возраст и общее состояние здоровья, его конкретное заболевание, степень поражения или тяжесть заболевания, реакцию отдельного субъекта, определенное вводимое соединение, способ введения, свойство биодоступности вводимого препарата, выбранную схему лечения, применение сопутствующего медикаментозного лечения и другие релевантные обстоятельства.

Количество аморфной твердой дисперсии, которое требуется для достижения желательного биологического действия, будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу вводимого лекарственного средства, тип и развитие заболевания, болезненное состояние пациента и путь введения.

В контексте изобретения термин "лечение", используемый в настоящем описании, обозначает реверсию, облегчение, подавление развития или предотвращение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения/фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, эффективное для получения желательного терапевтического действия.

Согласно изобретению термин "пациент" или "пациент, нуждающийся в этом" предназначен для обозначения человека или млекопитающего, не являющегося человеком, пораженного или возможно пораженного вышеуказанными расстройствами. Предпочтительно пациентом является человек.

Чертежи

Фигура иллюстрирует результаты сравнения фармакокинетики на собаках из примера 5.

Следующие далее примеры приводятся как пояснение изобретения.

Примеры

Пример 1. Биодоступность пероральной твердой лекарственной формы белиностата.

Выполняют исследование ФК на собаках для сравнения концентраций препарата в плазме и биодоступности 5 различных пероральных твердых лекарственных форм белиностата. Препараты А, В, С, D и Е (композиции приводятся в табл. 1) вводят с помощью перорального зонда 5 самкам собак бигль (7,0-9,0 кг) в голодном состоянии в фиксированной дозе 50 мг на собаку (эквивалентна 6,5-10,2 мг/кг). Каждый препарат давали животным один раз с периодом вымывания в одну неделю между каждым дозированием. Выполняли внутривенное дозирование для вычисления абсолютной биодоступности путем медленной болюсной инъекции в головную вену.

После каждой дозы берут образцы крови из подкожных или головных вен в гепаринизированные пробирки в следующие моменты времени: 5, 15 и 30 мин, 1, 3, 6, 12, 24 и 36 ч. Концентрацию белиностата в плазме измеряют с использованием проверенного биоаналитического метода (твердофазная экстракция, UHPLC-MS/MS, интервал концентраций 2-2000 нг/мл).

Фармакокинетические параметры получают из индивидуальных профилей концентрации в плазме с помощью анализа без учета компартментов с использованием WinNonlin Professional (версия 4.1).

C_{max} , AUC_{0-24} и биодоступность (F%), вычисленные для каждой собаки и затем усредненные для испытываемой популяции, приводятся в табл. 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры различных пероральных лекарственных форм белиностата у собак

Доза	IV Препарат с аргинином	Препарат А Чистый белиностат в капсуле	Препарат В Прототип таблетки	Препарат С Суспензия в капсуле	Препарат D Гранулят в капсуле I	Препарат Е Гранулят в капсуле II
Путь дозир.	IV	Перор.	Перор.	Перор.	Перор.	Перор.
Композиция	Раствор белиностата 50 мг/мл, содерж. 10% L-аргинина в SWFI	50 мг, немикрониз. белиностат в капсуле	Таблетки 50 мг (55,56% микрониз. белиностата, 16% прежелатин. крахмала, 16,24% микрокрист. целлюлозы, 2,2% повидона, 6%	Капсулы 50 мг (10% микрониз. белиностата в суспензии в жидкой липидной среде: 80%	Капсулы 50 мг (83% микрониз. белиностата, 4,5% повидона K12, 2,5% SLS, 10%	Капсулы 50 мг (60% микронизир. белиностата, 37% мальтодекстрина, 3% SLS)
			кросповидона, 3% SLS, 0,25% коллоидн. диоксида кремния, 0,75% стеарата магния)	Miglyol 812N и 10% лецитина)	полоксамер а 188)	
C_{max} (нг/мл)	5830	183	309	154	176	218
AUC_{0-24} (нг*час/мл)	2700	428	429	396	345	323
Биодоступность	100%	15,9%	15,9%	14,7%	12,8%	12,0%

Все пероральные формы введения приводят к схожим уровням концентраций препарата, причем AUC_{0-24} составляет от 12 до 16% внутривенной дозировки. Различные типы перорального введения не меняют профиль концентраций и не усиливают биодоступность по сравнению с чистым белиностатом в капсулах.

Результаты показывают, что ни обычные капсулы (препарат А), ни микронизированный белиностат в таблетках/капсулах (препараты В, D и Е) или в препаратах в жидкой липидной суспензии (препарат С) не являются подходящими в смысле улучшения биодоступности белиностата по сравнению с кристаллической формой, и подтверждается необходимость в специфической технологии, обеспечивающей возможность улучшения растворимости и, таким образом, биодоступности.

Пример 2. Аморфная твердая дисперсия.

Получают различные ASD белиностата и полимера распылительной сушкой согласно следующей процедуре.

Получают растворы белиностата с различными полимерами (выбранными из HPMCAS-L, HPMCAS-M, HPMCAS-H, HPMC E3, PVP K12, PVP K30, PVP VA 64, Eudragit L100, Eudragit E PO, Eudragit S100, HPMCP HP 55S, CAP и смеси PVP K30/PVP K90) в метаноле, смеси метанол/вода или ацетоне (3-10 мас.% твердого вещества в растворителе) и сушат распылением с использованием лабораторной распылительной сушилки Bend Research Custom Built Lab Scale Spray Dryer [Bend Research, Bend OR, Equipment ID# BRI-EQ-0036], и получают мелкие частицы высушенной распылением твердой дисперсии в масштабе 7,5-10 г. Некоторые ASD с HPMCAS проверяют с рядом добавок: модификатором pH [KOH, $CaCO_3$, бикарбонат Na], и ASD с PVP K30 проверяют с антиоксидантом [BHT] или стабилизаторами [L-

гистидин]. Также проверяют смесь PVP K30 и PVP K90 в отношении 75/25. Когда используют добавку, ее растворяют и перед сушкой распылением смешивают с белинотатом и полимером. Используют следующие условия для всех экспериментов: давление при распылении ~689,5-965,3 кПа (100-140 фунт/дюйм²), скорость газового потока 450-475 г/мин, скорость потока раствора 10-30 г/мин, температура на входе 81-166°C.

После вторичной сушки в течение ночи при 40°C, 15% RH, в конвекционной лотковой сушилке различные ASD характеризуют по физической стабильности (XRPD, Tg против относительной влажности), химической стабильности (на примеси методом ВЭЖХ после 1 недели при 40°C/75% RH) и растворению *in vitro*.

Получают различные препараты и испытывают, что суммировано ниже в табл. 2. Если в табл. 2 не указано иное, ASD содержат 25% белинотата. Некоторые препараты испытывают с нагрузкой лекарственного вещества 15-50%. Теоретически можно представить себе более высокую или более низкую нагрузку лекарственного вещества.

Пример 3. Физическая стабильность.

Аморфное или кристаллическое состояние свежеполученных высушенных распылением дисперсий, описанных в примере 2, оценивают методом порошковой рентгенографии (XRPD). Такой же анализ повторяют после 1 недели хранения при 40°C и относительной влажности 75% в открытом состоянии.

Рентгенограммы получают с помощью рентгеновского дифрактометра Rigaku MiniFlex 600, работающего с медным анодом ($K_{\alpha 1} = 1,5060 \text{ \AA}$; $K_{\alpha 2} = 1,54439 \text{ \AA}$), устанавливают генератор на 45 кВ и 15 мА, в интервале 2θ 3-40° 2θ , сканирование со скоростью 2,5° 2θ в минуту в непрерывном режиме, и с использованием высокоскоростного детектора D/teX Ultra.

В табл. 2 описывается кристаллическое/аморфное состояние различных ASD, полученных с белинотатом. Дифрактограммы всех ASD отображают широкое аморфное гало при отсутствии резких сигналов как характерный пример. Исчезновение пиков кристаллов белинотата в высушенных распылением образцах показывает, что различные высушенные распылением дисперсии по существу являются аморфными. Напротив, аморфный белинотат, нестабилизированный полимером, претерпевает рекристаллизацию при хранении.

После 1 недели хранения при 40°C и относительной влажности 75% (открыто), за исключением высушенного распылением белинотата (без полимера), все высушенные распылением дисперсии, по существу, являлись аморфными. Они показывают общую хорошую физическую стабильность белинотата в аморфной форме, диспергированного в различных полимерах.

Также для оценки физической стабильности полученных ASD определяют температуру стеклования (Tg) методом модифицированной дифференциальной сканирующей калориметрии (м-ДСК) в двух условиях относительной влажности (RH) (<5% и 75% RH).

Кривые ДСК регистрируют с использованием приборов ТА дифференциального сканирующего калориметра Q2000. Образцы нагревают в токе азота от 0 до 200°C со скоростью 2,5°C±1,5°C/мин в закрытой негерметично лодочке для анализа при <5% RH или от 0 до 130°C при 2,5°C±1,5°C/80 с в герметично закрытой лодочке для анализа при 75% RH.

В табл. 2 описываются Tg различных ASD, полученных с белинотатом.

Аморфный белинотат имеет относительно низкую температуру стеклования (Tg), которая составляет примерно 53°C. Так как молекулы даже в стеклообразном аморфном состоянии имеют некоторую подвижность, в уровне техники известно, что благоприятно, когда температура стеклования ASD выше фактической температуры при хранении (по меньшей мере выше 20°C и предпочтительнее выше по меньшей мере 40°C).

Сравнивая все зарегистрированные значения Tg высушенных распылением аморфных дисперсий с PVP K12, PVP K30, PVP VA 64, обнаружили, что они имеют удовлетворительные температуры стеклования ($\geq 100^\circ\text{C}$ при <5% RH%).

Таким образом, ASD белинотата с полимерами виниллактомов показывают хорошую физическую стабильность в аморфном состоянии.

Пример 4. Химическая стабильность.

Из-за гидроксамидной функциональности белинотат легко гидролизует, так что требуется разработка химически стабильной ASD.

Чистоту каждой партии ASD проверяют анализом методом ВЭЖХ образца после получения и после одной недели хранения в условиях ускоренного испытания на стабильность: 40°C/75% RH в открытом или закрытом состоянии. В закрытом состоянии ASD помещают в закрывающиеся флаконы (нагрев в закрытом состоянии), содержащие 1 г осушителя SORB-IT в контейнере.

Анализ ВЭЖХ выполняют с использованием системы Agilent 1100 или 1200 с двойным или четырехканальным насосом, диодноматричным детектором, охлаждаемым автоматическим пробоотборником и термостатом для колонки (column oven). Данные анализа получают с использованием программы Empower 3. Используемой колонкой является колонка Zorbax Bonus RP, 4,6 × 150 мм (3,5 мкм). В качестве подвижной фазы используют смесь ацетонитрил/10 mM калийфосфатный буфер, pH 3,0, с градиентом

концентрации при скорости потока 1,0 мл/мин; УФ-детекцию применяют при длине волны 220 нм.

Белиностат приводит к двум основным примесям: белиностату-кислоте (Bel-кислота) и димеру белиностата (Bel-димер).

В табл. 2 приводятся профили чистоты каждой высушенной распылением дисперсии, показывающие площадь в % всех примесей и площадь в % примесей белиностата-кислоты (Bel-кислота) и димера белиностата (Bel-димер).

Для большинства ASD содержание примеси димера и величины всех примесей изначально низкие, но уровень примесей существенно возрастает со временем хранения в условиях ускоренного испытания на стабильность. Вариации в образовании примесей, особенно примеси димера, наблюдают в зависимости от ассоциированного полимера.

ASD на целлюлозной основе (HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP) (препараты 3-12) показывают быстрое химическое разложение. Для преодоления возможного катализированного кислотой гидролиза гидроксиамида за счет кислотной функции полимера HPMCAS-M проверяют добавки модификатора pH (препараты 5 и 6). Это приводит к более сильному химическому разложению, так что этот подход также не был удовлетворительным. Другие полимеры (ионизируемые нецеллюлозные), такие как Eudragit® (препараты 23-25), также были неудовлетворительными, так как они вели к усиленному химическому разложению.

Однако результаты показывают, что только неионизируемые (нейтральные) нецеллюлозные полимеры, такие как полимеры виниллактамов (такие как PVP VA64, PVP K12 и один PVP K30, смешанный с PVP K90 или с добавкой, такой как стабилизатор), могут существенно предотвратить/уменьшить образование димера в отличие от других полимеров (препараты 13-22).

Пример 5. Растворение без стока *in vitro*.

Проверяют растворение высушенных распылением материалов белиностата *in vitro* в условиях без достаточного разбавления (*non-sink*) для того, чтобы оценить способность препаратов достигать перенасыщения и, по существу, перенасыщения относительно кристаллического лекарственного вещества.

Растворение оценивают с использованием микроцентрифужного метода растворения (Curatolo et al., Pharm. Res., 2009, 26(6): 1419-1431). Микроцентрифужный метод растворения заключается во введении 1,8 мг эквивалента белиностата в виде ASD в пустую микроцентрифужную пробирку и добавлении всего 1,8 мл среды для растворения (PBS, pH 6,5, с 0,5 мас.% жидкости, имитирующей жидкость в кишечнике) для достижения теоретически максимальной концентрации белиностата в растворе 1000 мкг/мл. Для некоторых препаратов (отмеченных * в табл. 2) ASD сначала подвергали воздействию желудочной среды, pH 2,0, при 2000 мкг/мл в течение 30 мин перед переносом в PBS, pH 6,5, с 0,5 мас.% жидкости, имитирующей жидкость в кишечнике, при конечной теоретически максимальной концентрации белиностата в растворе 1000 мкг/мл. Пробирки размещали при 37°C. Отбирали аликвоты (50 мкл) из супернатанта после центрифугирования при 15800 g в течение 1 мин в каждый момент времени (5, 10, 20, 45, 90 и 1200 мин). Между указанными моментами времени твердые вещества в центрифужной пробирке ресуспендировали путем непрерывного перемешивания образца в смесителе типа вортекс в течение 30 с и пробирку снова помещали при 37°C. Образцы аликвоты разбавляли с использованием ацетонитрила и определяли концентрацию лекарственного вещества методом ВЭЖХ.

В табл. 2 приведены $C_{90\text{мин}}$ и $C_{1200\text{мин}}$, которые представляют собой концентрации в среде для растворения, полученные через 90 и 1200 мин.

При использовании ASD по изобретению концентрация белиностата в растворе через 90 мин в 2-3,5 раза выше по сравнению с концентрацией недиспергированного лекарственного вещества. Схожие величины растворимости получают через 1200 мин, которые показывают способность выбранных полимеров поддерживать уровень перенасыщения со временем.

Таблица 2. Сводка результатов физической стабильности, химической стабильности и результатов по растворению различных аморфных твердых дисперсий с белиноостатом (ASD)

Состав		Физическая стабильность				Химическая стабильность (площадь примесей, %)			Растворение	
		T _g (°C) <5%RH ^a	T _g (°C) 75%RH ^b	Начальная XRPD	XRPD, 1 неделя 40/75, открытое	Начальная	1 неделя 40/75, открытое	1 неделя 40/75, закрытое	Растворение События мкг/мл	Растворение C ₂₀ час мкг/мл
Контроли										
1	Кристалл.	NA	NA	Кристалл.	Кристалл.	Bel-кислота <0,05 Bel-димер NA Всех прим. <0,05	/	/	270	310
2	Высушен. распыл. белиноостат	53	Не найдено	Частично кристалл.	Кристалл.	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,48 Всех прим. 0,59	Bel-кислота 0,10 Bel-димер 0,25 Всех прим. 0,42 Наблюдают рекристалл.	Bel-кислота 0,10 Bel-димер 1,34 Всех прим. 1,49	363 Наблюдают рекристалл.	387
ASD на основе целлюлозных полимеров (неионизируемых и ионизируемых)										
3	HPMCAS-L	81	37	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,19 Всех прим. 0,45	Bel-кислота 0,14 Bel-димер 2,07 Всех прим. 2,44	Не выполняли	980	920
4	HPMCAS-M	83	38	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,20 Всех прим. 0,39	Bel-кислота 0,10 Bel-димер 1,77 Всех прим. 2,11	Не выполняли	950	920
5	HPMCAS-M + 1Мэкв. КОН	87	37	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,09 Всех прим. 1,95	Bel-кислота 2,86 Bel-димер 2,21 Всех прим. 8,80	Bel-кислота 0,19 Bel-димер 0,32 Всех прим. 2,12	785	770
6	HPMCAS-M + 2% CaCO ₃	80	33	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,09 Bel-димер 0,99 Всех прим. 1,72	Bel-кислота 0,17 Bel-димер 1,85 Всех прим. 2,81	Bel-кислота 0,09 Bel-димер 1,23 Всех прим. 2,12	896	883
7	HPMCAS-M (50% API)	71	42	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,17 Всех прим. 0,45	Bel-кислота 0,13 Bel-димер 1,76 Всех прим. 1,98	Bel-кислота ND Bel-димер 0,71 Всех прим. 0,81	922	909
8	HPMCAS-M (75% API)	60	27	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,21 Всех прим. 0,59	Bel-кислота 0,22 Bel-димер 1,88 Всех прим. 2,40	Bel-кислота 0,08 Bel-димер 0,87 Всех прим. 1,14	774	789
9	HPMCAS-H	80	42	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,18 Всех прим. 0,28	Bel-кислота 0,16 Bel-димер 1,37 Всех прим. 1,69	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,83 Всех прим. 0,95	602	596
10	HPMC E3	93	30	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,10 Всех прим. 0,30	Bel-кислота 0,19 Bel-димер 0,62 Всех прим. 1,18	Не выполняли	700	780
11	HPMCP HP55S	100	46	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,17 Всех прим. 0,27	Bel-кислота 0,38 Bel-димер 1,53 Всех прим. 1,96	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,84 Всех прим. 0,94	751	759
12	CAP	110	46	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,31	Bel-кислота 0,27 Bel-димер 2,14 Всех прим. 2,46	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,68 Всех прим. 0,78	723	715
ASD на основе неионизируемых (нейтральных) нецеллюлозных полимеров										
13	PVP K30 (15% API)	146	30	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,24	Bel-кислота 0,14 Bel-димер 0,18 Всех прим. 0,56	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,04 Всех прим. 0,31	965	1020
14	PVP K30 (25% API)	139	43	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,15	Bel-кислота 0,14 Bel-димер 0,30 Всех прим. 0,52	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,13 Всех прим. 0,24	806	837
15	PVP K30 (50% API)	107	49	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,04 Всех прим. 0,26	Bel-кислота 0,10 Bel-димер 0,46 Всех прим. 0,83	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,18 Всех прим. 0,44	813	809
16	PVP K30, мало пероксида	140	39	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,27	Bel-кислота 0,09 Bel-димер 0,20 Всех прим. 0,55	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,33	933	975
17	PVP K30 + 2% BHT	135	41	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,24	Bel-кислота 0,11 Bel-димер 0,20 Всех прим. 0,56	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,29	960	1006
18	PVP K30 + 2% NaHCO ₃	141	38	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,32	Bel-кислота 0,26 Bel-димер 0,15 Всех прим. 0,85	Bel-кислота 0,11 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,47	1000	979
19	PVP VA64	108	36	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,04 Всех прим. 0,20	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,31 Всех прим. 0,58	Не выполняли	530	570
20	PVP K12	100	0	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота <0,05 Bel-димер <0,05 Всех прим. 0,11	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,21 Всех прим. 0,33	Bel-кислота <0,05 Bel-димер 0,10 Всех прим. 0,24	597*	714*
21	PVP K30 + 5% L-гистидина	121	33	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота <0,05 Bel-димер <0,05 Всех прим. 0,06	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,17 Всех прим. 0,33	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,12 Всех прим. 0,25	788*	815*
22	PVP K30/PVP K90	131	24	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота <0,05 Bel-димер 0,09 Всех прим. 0,15	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,31 Всех прим. 0,44	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,18 Всех прим. 0,31	577*	727*
ASD на основе ионизируемых нецеллюлозных полимеров										
23	Eudragit L100	151	Разделение фаз	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,86	Bel-кислота 0,44 Bel-димер 1,33 Всех прим. 1,93	Не выполняли	960	940
24	Eudragit PO	62	33	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота ND Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,74	Bel-кислота 0,79 Bel-димер 0,29 Всех прим. 1,84	Bel-кислота 0,13 Bel-димер 0,23 Всех прим. 0,83	173	211
25	Eudragit S100	Нельзя определить	Нельзя определить	Аморфный	Аморфный	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,26 Всех прим. 0,37	Bel-кислота 0,54 Bel-димер 1,08 Всех прим. 1,67	Bel-кислота 0,10 Bel-димер 0,75 Всех прим. 0,89	921	876

ND: не определяется.

*препараты, в случае которых растворение in vitro сначала проводили при pH 2,0 среды желудка в течение 30 мин перед разбавлением в среде PBS, pH6,5.

Выводы.

В отношении химической стабильности: образование примеси димера варьируется в зависимости от используемых полимеров.

Данные по растворению in vitro различных аморфных высушенных распылением дисперсий с белиноостатом по изобретению с неионизируемым (нейтральным) нецеллюлозным полимером, таким как полимер виниллактама, показывают значительно более высокие растворимости по сравнению с недиспергированным кристаллическим белиноостатом и показывают, что эти дисперсии заметно увеличивают скорость растворения лекарственного вещества.

Оказываются полимеры, принадлежащие к группе полимеров виниллактамов, обеспечивают хоро-

шую химическую стабильность белиностата в аморфном состоянии. Ожидается, что другие полимеры виниллактамов, такие как Soluplus®, PVP другой молекулярной массы (PVP K17, PVP K25), также являются подходящими полимерами.

Приведенные выше результаты показывают, что только полимеры класса поливиниллактамов ведут к выдающейся химической стабильности вместе с подходящей T_g, хорошей физической стабильностью и удовлетворительным профилем растворения.

Неожиданно было обнаружено, что полимеры поливиниллактамы позволяют достичь удовлетворительного растворения, а также низких уровней образования димера.

Три ASD также проверяют на стабильность в течение более длительного периода (1, 3 и 6 месяцев при 5°C и реальном времени (25/60 в открытом и закрытом состоянии) и стабильность в условиях ускоренного испытания (30/65 в закрытом состоянии) (см. табл. 3 ниже).

Таблица 3. Сохранение за 6 месяцев химической стабильности
ASD с PVP VA64, PVP K30 и HPMCAS-M

Химическая стабильность (площадь примесей, %)				
	25°C, 60% RH, закрыто (осушитель)	25°C, 60% RH, открыто	30°C, 65% RH, закрыто (осушитель)	Холодильник 2-8°C (открыто)
Недели	PVP VA 64			
0	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,16	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,16	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,16	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,16
4	Bel-кислота <0,05 Bel-димер 0,10 Всех прим. 0,20	Bel-кислота <0,05 Bel-димер 0,12 Всех прим. 0,22	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,11 Всех прим. 0,21	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,04 Всех прим. 0,12
12	Bel-кислота 0,06 Bel-димер 0,16 Всех прим. 0,26	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,33	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,21 Всех прим. 0,33	Bel-кислота, не испыт. Bel-димер, не испыт. Всех прим., не испыт.
24	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,23 Всех прим. 0,44	Bel-кислота 0,12 Bel-димер 0,34 Всех прим. 0,63	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,37 Всех прим. 0,62	Bel-кислота 0,4 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,35
Недели	HPMCAS-M			
0	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,31	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,31	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,31	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,31
4	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,59 Всех прим. 0,69	Bel-кислота 0,08 Bel-димер 0,84 Всех прим. 0,98	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,74 Всех прим. 0,83	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,27 Всех прим. 0,36
12	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,88 Всех прим. 1,00	Bel-кислота 0,14 Bel-димер 1,48 Всех прим. 1,69	Bel-кислота 0,09 Bel-димер 1,28 Всех прим. 1,42	Bel-кислота, не испыт. Bel-димер, не испыт. Всех прим., не испыт.
24	Bel-кислота 0,08 Bel-димер 1,48 Всех прим. 1,65	Bel-кислота 0,33 Bel-димер 2,69 Всех прим. 3,14	Bel-кислота 0,16 Bel-димер 2,58 Всех прим. 2,85	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,36 Всех прим. 0,53
Недели	PVPK30			
0	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,15	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,15	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,15	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,05 Всех прим. 0,15
4	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,08 Всех прим. 0,18	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,13 Всех прим. 0,27	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,12 Всех прим. 0,23	Bel-кислота 0,03 Bel-димер 0,03 Всех прим. 0,12
12	Bel-кислота 0,05 Bel-димер 0,15 Всех прим. 0,38	Bel-кислота 0,09 Bel-димер 0,18 Всех прим. 0,48	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,22 Всех прим. 0,50	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,04 Всех прим. 0,26
24	Bel-кислота 0,07 Bel-димер 0,25 Всех прим. 0,47	Bel-кислота 0,17 Bel-димер 0,28 Всех прим. 0,65	Bel-кислота 0,12 Bel-димер 0,44 Всех прим. 0,73	Bel-кислота 0,04 Bel-димер 0,06 Всех прим. 0,31

Эти результаты показывают, что ASD белиностата с полимерами класса поливиниллактамов демонстрируют выдающуюся химическую и физическую стабильность даже при длительном хранении, а также что при анализе методом XRPD не наблюдается кристаллизации.

Пример 6. Действие in vivo на собак (профиль ФК).

Биодоступность 3 высушенных распылением дисперсий (ASD) оценивают в доклиническом исследовании ФК на собаках. Следующие препараты - 25% белиностата в HPMCAS-M, PVPVA64 и PVPK30 - вводят с помощью перорального зонда 4 самцам собак бигль (7,0-9,0 кг) в голодном состоянии в фиксированной дозе 50 мг на собаку (эквивалентна ~6,25 мг/кг). Животным давали одну дозу каждого препарата с периодом между дозами по меньшей мере в одну неделю.

После каждой дозы брали образцы крови из яремных вен в гепаринизированные пробирки в следующие моменты времени: перед дачей дозы, через 5, 15 и 30 мин, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч. Концентра-

ции белиностата в плазме измеряли с использованием валидированного биоаналитического метода (твердофазная экстракция, UHPLC-MS/MS, интервал концентраций 1-1000 нг/мл).

Целью исследования была оценка того, приводит ли увеличение растворимости, наблюдаемое при растворении *in vitro*, к повышению биодоступности по сравнению с кристаллической формой. Результаты проиллюстрированы на фигуре.

Выполняли внутривенное дозирование для вычисления абсолютной биодоступности и добавляли две контрольные группы: кристаллическое лекарственное вещество в капсуле как контроль слаборастворимым препаратом и пероральный раствор (препарат с L-аргинином для внутривенного введения) как контроль наилучшей достижимой концентрации без ограничения растворимости. Важно отметить, что из-за высокого pH (более 9,0) такой пероральный раствор фармацевтически неприемлем для клинического применения.

Растворы белиностата для внутривенного введения и для перорального введения получают как 50 мг/мл белиностата в растворе 100 мг/мл L-аргинина в воде. Кристаллический белиностат в капсуле получают, засыпая вручную 50 мг белиностата (немикронизированного) в подходящую по размеру твердую желатиновую капсулу из 2 частей. ASD с белиностатом вводят в виде суспензий 40 мг/мл в 0,5% растворе Methocel в водной среде.

Фармакокинетические параметры получали из индивидуальных данных по концентрациям в плазме с использованием некомпартментного анализа с помощью Phoenix WinNonlin (версия 6.4).

C_{max} , AUC_{0-24} и биодоступность ($F\%$), вычисленные для каждой собаки и затем усредненные для испытываемой популяции, приведены в табл. 4.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры аморфной высушенной распылением дисперсии белиностата у собак

Препараты	Фактический интервал доз (мг/собака)	Средняя C_{max} (нг/мл)	Средняя $AUC_{0-12\text{час}}$ (час*нг/мл)	Средняя биодоступность
IV	42,2 -45,9	4210 (C_0 7109)	1788	-
Белиностат в капсулах	50,0-50,1	54	154	7%
Пероральный раствор (с L-аргинином)	52,0-53,3	702	562	26%
Высушенная распылением дисперсия PVP VA64	54,3-56,1	409	433	19%
Высушенная распылением дисперсия HPMCAS-M	43,9-45,3	338	443	25%
Высушенная распылением дисперсия PVP K30	55,3-59,2	1053	653	28%

Пероральный раствор не подходит для перорального введения.

Препарат HPMCAS-M не подходит в любом случае, так как он химически неустойчив.

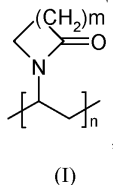
Для капсул, содержащих кристаллический белиностат, наблюдаемая средняя $AUC_{(0-12\text{час})}$ составляла 154 нг*ч/мл. Для суспензии, содержащей дисперсию белиностат/PVPK30, средняя AUC была в 4,2 раза больше и составляла 653 нг*ч/мл.

Этот пример показывает, что дозирование высушенной распылением дисперсии белиностат/PVPK30 собакам приводит к более высоким достигаемым концентрациям белиностата, чем концентрации, наблюдаемые после дозирования кристаллического белиностата.

Такие препараты белиностата в виде аморфной твердой дисперсии с улучшенными фармакокинетическими свойствами до настоящего времени не были известны.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Аморфная твердая дисперсия белиностата, содержащая:
 - белиностат или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или сложный эфир;
 - по меньшей мере один полимер виниллактама; и
 - необязательно, по меньшей мере одну добавку.
- Аморфная твердая дисперсия белиностата по п.1, в которой указанный полимер виниллактама выбран из цепных полимеров и сополимеров, включающих следующую субъединицу:



где m равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3 или 4 (β -, γ -, δ - или ϵ -лактамы), и n представляет собой число повторяющихся лактамовых звеньев в указанной субъединице.

3. Аморфная твердая дисперсия белиностата по п.1 или 2, в которой указанный полимер виниллактама является водорастворимым.

4. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из пп.1-3, в которой указанный полимер виниллактама выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP, "повидон"), PVP-поливинилацетата (коповидон) и привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (PCL-PVAc-PEG).

5. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный полимер виниллактама выбран из PVP K30, PVP K12, PVP K25, PVP K90, PVP VA64 и их смесей.

6. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из предшествующих пунктов, включающая:

а) примерно 5-80% белиностата (массовый процент); и

б) примерно 20-95% указанного полимера виниллактама (массовый процент).

7. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная добавка выбрана из группы, состоящей из модификаторов pH, антиоксидантов, диспергирующих веществ, солубилизаторов, стабилизаторов, дезинтеграторов или любой их смеси.

8. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из предшествующих пунктов, в которой указанной добавкой является гистидин.

9. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из предшествующих пунктов, включающая менее 0,2% белиностата-кислоты и/или димера белиностата согласно исследованию на момент завершения производства; и/или

менее 2% белиностата-кислоты и/или димера белиностата после хранения в течение по меньшей мере 18 месяцев.

10. Способ получения аморфной твердой дисперсии белиностата по любому из предшествующих пунктов, включающий стадии

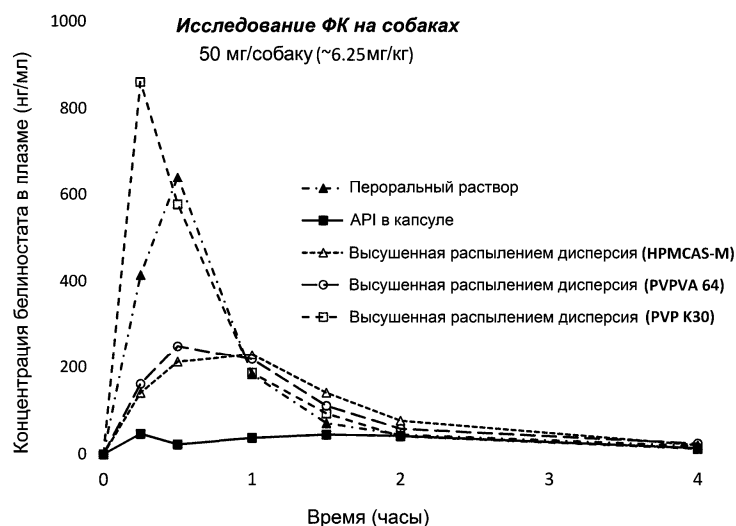
получения раствора белиностата и указанного полимера виниллактама в растворителе;

сушки указанного раствора распылением.

11. Фармацевтическая композиция, включающая аморфную твердую дисперсию белиностата по любому из предшествующих пунктов и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

12. Аморфная твердая дисперсия белиностата по любому из пп.1-9 для применения при лечении и/или предупреждении рака путем перорального введения.

13. Аморфная твердая дисперсия белиностата для применения по п.12 для лечения лимфомы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2