(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 040951 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.23

(21) Номер заявки
202090884

(22) Дата подачи заявки
2018.10.03

(51) Int. Cl. ***A61K 47/20*** (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЦИС-4-[2-{[(3S,4R)-3-ФТОРОКСАН-4-ИЛ]АМИНО}-8-(2,4,6-ТРИХЛОРАНИЛИНО)-9Н-ПУРИН-9-ИЛ]-1-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАН-1-КАРБОКСАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **62/568,107**
(32) **2017.10.04**
(33) **US**
(43) **2020.06.26**
(86) **PCT/US2018/054151**
(87) **WO 2019/070845 2019.04.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Боун Скотт, Гебеле Трейси Ли, Пью Ю, Хуан Ляньфэн (US)

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

(56) US-B2-9512124
US-A1-2008021048

(57) Предложены составы и лекарственные формы цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида, альтернативно называемого (1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-8-((2,4,6-трихлорфенил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидом, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

040951 B1

040951 B1

Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/568107, поданной 4 октября 2017 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники, к которой относится изобретение

Предложены составы и лекарственные формы цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида, альтернативно называемого (1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-8-((2,4,6-трихлорфенил)амино)-9Н-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидом, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, а также такие составы для применения при лечении, профилактике или лечении рака.

2. Уровень техники

Было показано, что цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф обладают противораковой активностью. Иллюстративные примеры применения представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633. Иллюстративные примеры полиморфов цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида предложены в патентной заявке США № 2017/0281633.

Существует необходимость в дополнительных способах применения и составах цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа для лечения рака.

3. Краткое изложения сущности изобретения

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая соединение 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве, которое равно 30-40% по массе капсулы, эксципиент в количестве, которое равно 50-60% по массе капсулы и токоферсолан в количестве, которое равно 5-15% по массе капсулы.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 60-70% соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 20-30% эксципиента по массе и 5-15% токоферсолана по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 45-55% соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 35-45% эксципиента по массе и 5-15% токоферсолана по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 45-55% соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе и 45-55% эксципиента по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 0,5-3% цитратной соли соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 55-75% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния (например, AEROSIL 200) по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 2-12% цитратной соли соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 50-70% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния (например, AEROSIL 200) по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена капсула, содержащая 5-20% цитратной соли соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9Н-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 50-70% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона

по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния (например, AEROSIL 200) по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая 15-25% соединения 1 (цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид) или его изотополога фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 32-43% маннита (например, EMPROVE Parteck) по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния (например, AEROSIL 200) по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе.

В одном варианте осуществления изобретения AEROSIL 200 представляет собой коллоидный диоксид кремния с площадью поверхности, равной от около 175 до около 225 $м^2/г$ (например, около 200 $м^2/г$). В одном варианте осуществления изобретения Ac-Di-Sol представляет собой кроскармеллозу натрия. В одном варианте осуществления изобретения EMPROVE Parteck представляет собой маннит.

4. Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрирован способ смешивания для приготовления составов соединения 1.

На фиг. 2 проиллюстрированы профили растворения исследования 1 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 1 в табл. 4.

На фиг. 3 проиллюстрированы профили растворения исследования 1 составов в капсулах из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC - англ.: hydroxypropyl methylcellulose) в условиях растворения 1 в табл. 4.

На фиг. 4 проиллюстрированы профили растворения исследования 1 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 2 в табл. 5.

На фиг. 5 проиллюстрированы профили растворения исследования 1 составов в капсулах из HPMC в условиях растворения 2 в табл. 5.

На фиг. 6 проиллюстрированы профили растворения исследования 2 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 1 в табл. 4.

На фиг. 7 проиллюстрированы профили растворения исследования 2 составов в капсулах из HPMC в условиях растворения 1 в табл. 4.

На фиг. 8 проиллюстрированы профили растворения исследования 2 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 2 в табл. 5.

На фиг. 9 проиллюстрированы профили растворения исследования 2 составов в капсулах из HPMC в условиях растворения 2 в табл. 5.

На фиг. 10 проиллюстрированы профили растворения исследования 3 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 2 в табл. 5.

На фиг. 11 проиллюстрированы профили растворения исследования 4 составов в желатиновых капсулах в условиях растворения 3 в табл. 5.

На фиг. 12 проиллюстрирована концентрация соединения 1 в плазме через 24 ч после введения дозы после введения композиции F4-1 составов исследования 4 в табл. 11.

На фиг. 13 проиллюстрирована концентрация соединения 1 в плазме через 24 ч после введения дозы после введения композиции F4-5 составов исследования 4 в табл. 11.

На фиг. 14 проиллюстрирована концентрация соединения 1 в плазме через 24 ч после введения дозы после введения композиции F4-7 составов исследования 4 в табл. 11.

На фиг. 15 проиллюстрировано сравнение AUC и C_{max} для составов F4-1, F4-5 и F4-7 составов исследования 4 в двух группах собак с контролируемым pH, как указано в табл. 13.

На фиг. 16 проиллюстрированы профили растворения составов от F18-1 до F18-6 из табл. 18 со скоростью вращения корзинки при 100 об/мин и при имитации кишечного сока натощак (FaSSIF) с pH 6,5, как указано в табл. 19.

На фиг. 17 проиллюстрировано, что составы F18-2 и F18-5, содержащие лимонную кислоту и инкапсулированные в капсулы с желатиновыми оболочками, проявляли хрупкость капсул через 3 месяца при 40°C/75% RH и разрушение капсул через 1 месяц при 50°C/75% RH.

На фиг. 18 проиллюстрированы профили высвобождения каждого состава в табл. 27 в 0,1N HCl.

На фиг. 19 проиллюстрированы профили высвобождения каждого состава в табл. 27 в ацетатном буфере с pH 4,5 (50 мМ).

На фиг. 20 проиллюстрированы профили высвобождения каждого состава в табл. 27 в фосфатном буфере с pH 6,8 (50 мМ).

На фиг. 21 проиллюстрированы профили растворения улучшенного 25 мг состава (F27-15, табл. 27) с аппаратом I при 100 об/мин в 0,1N HCl, ацетатном буфере с pH 4,5 и фосфатном буфере с pH 6,8.

На фиг. 22 проиллюстрированы профили растворения традиционного состава (F4-1, в табл. 11) с аппаратом I при 100 об/мин в 0,1N HCl, ацетатном буфере с pH 4,5 и фосфатном буфере с pH 6,8.

На фиг. 23 проиллюстрирована высокая вариабельность при растворении улучшенного состава (F27-15, табл. 27) с оболочками капсул из HPMC (содержание 25 мг) при нейтральном pH.

На фиг. 24 проиллюстрировано, что вариабельность при растворении улучшенного состава не на-

блюдали (F27-15, табл. 27) с оболочками капсул из желатина (содержание 25 мг) при нейтральном pH.

На фиг. 25 проиллюстрирована высокая вариабельность при растворении улучшенного состава (F27-15, табл. 27) с оболочками капсул из HPMC (содержание 25 мг) при нейтральном pH в среде растворения с 0,5% SLS.

На фиг. 26 проиллюстрировано, что вариабельность при растворении улучшенного состава не наблюдали (F27-15, табл. 27) с оболочками капсул из желатина (содержание 25 мг) при нейтральном pH в среде растворения с 0,5% SLS.

На фиг. 27 проиллюстрировано, что только состав SLS (F27-13 в табл. 27) вел себя аналогично в оболочках капсул из HPMC в среде растворения с 0,5% SLS и без 0,5% SLS.

На фиг. 28 проиллюстрировано, что только состав SLS (F27-13 в табл. 27) вел себя аналогично в оболочках капсул из желатина в среде растворения с 0,5% SLS и без 0,5% SLS.

На фиг. 29 проиллюстрировано, что только состав CA+SLS (F27-10 в табл. 27) вел себя по-разному в оболочках капсул из HPMC в среде растворения с 0,5% SLS и без 0,5% SLS.

На фиг. 30 проиллюстрировано, что капсулы из HPMC удерживали гелеобразные и комковатые остаточные твердые вещества в корзинке в конце растворения.

На фиг. 31 проиллюстрирована блок-схема технологического процесса 600 г исследования 1 для приготовления 600 г составов.

На фиг. 32 проиллюстрирована блок-схема технологического процесса 600 г исследования 2 для приготовления 600 г составов.

На фиг. 33 проиллюстрирована схема технологического процесса производства 2-х кг технических партий.

На фиг. 34 проиллюстрированы профили растворения составов соединения 1 при растворении в кишечном буфере в течение 90 мин.

На фиг. 35 проиллюстрированы профили растворения составов соединения 1 при растворении в кишечном буфере и состав.

На фиг. 36 проиллюстрировано сравнение растворения в составах PVA-P (капсула B, капсула E и капсула H).

На фиг. 37 проиллюстрировано сравнение растворения в составах PVP VA64 (капсула C и капсула F).

На фиг. 38 проиллюстрировано сравнение растворения в составах HPMC (капсула A, капсула D и капсула G).

На фиг. 39 проиллюстрирована температура стеклования в зависимости от относительной влажности.

На фиг. 40 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы A и капсулы H при относительной влажности менее 5%.

На фиг. 41 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы A и капсулы H при относительной влажности 75%.

На фиг. 42 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы G и капсулы E при относительной влажности менее 5%.

На фиг. 43 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы G и капсулы E при относительной влажности 75%.

На фиг. 44 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы A в метоцеле.

На фиг. 45 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы H в метоцеле.

На фиг. 46 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы G в метоцеле.

На фиг. 47 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы E в метоцеле.

На фиг. 48 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM), капсулы A в метоцеле.

На фиг. 49 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы H в метоцеле.

На фиг. 50 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы G в метоцеле.

На фиг. 51 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы E в метоцеле.

На фиг. 52 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы G у самцов мышей CD-1.

На фиг. 53 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы E у самцов мышей CD-1.

На фиг. 54 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы I у самцов мышей CD-1.

На фиг. 55 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы J у самцов мышей CD-1.

На фиг. 56 проиллюстрировано сравнение результатов профиля концентрации после однократного перорального введения капсулы G, капсулы E, капсулы I и капсулы J.

На фиг. 57 проиллюстрировано растворение таблетки A, таблетки B и таблетки C в фосфатном буфере с pH 2.

На фиг. 58 проиллюстрировано растворение таблетки A (средняя кривая), таблетки B (верхняя кривая) и таблетки C (нижняя кривая) в фосфатном буфере с pH 5 и 0,1% лауретсульфате натрия.

На фиг. 59 проиллюстрировано, что цитратная соль имеет лучший профиль растворения по сравнению с моногидратом свободного основания.

На фиг. 60 проиллюстрирован способ сушки распылением с получением высушенного распылением дисперсионного состава соединения 1.

5. Подробное описание изобретения

5.1. Определения.

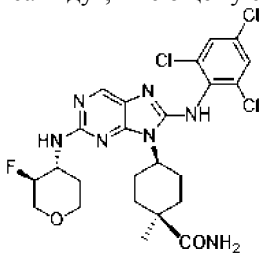
Используемые здесь термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует толковать как указывающие наличие указанных признаков или компонентов, но не исключающие наличие или добавление одного или более признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий", чтобы обеспечить более конкретные варианты осуществления изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что предмет имеет по меньшей мере 90, 95, 97, 98 или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления изобретения термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего изложения любые другие признаки или компоненты за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающее "или", означающее любую одну или любую комбинацию. Следовательно, "A, B или C" означает любое из следующего: "A; B; C; A и B; A и C; B и C; A, B и C". Исключение из этого определения будет иметь место только в том случае, если комбинация элементов, функций, этапов или действий является в некотором роде взаимно исключающей.

Как правило, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные методы в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное раскрытие.

Термин соединение 1 относится к "цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамиду", альтернативно называемому "(1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-8-((2,4,6-трихлорфенил)амино)-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамиду", имеющему структуру:



и его фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 относится к цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамиду и его фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 относится к полиморфу (1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-8-((2,4,6-трихлорфенил)амино)-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида, такому как, среди прочего, формы свободного основания A-I, цитратные формы Y и Z и формы соли HCl 1-7, как описано в публикации США № 2017/0283418.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемая соль(и)" включает, но не ограничивается ими, соли кислотных или основных фрагментов соединения 1. Основные фрагменты способны образовывать широкий спектр солей с разнообразными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, например соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, уксусную, муравьиную, щавелевую, пропионовую,

винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, олеиновую, галлодубильную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, глюконовую, глюкароновую, сахарную, изоникотиновую, метансульфоновую, этансульфоновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую кислоты или памовую (например, 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатную) кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную, бромистоводородную, иодистоводородную, серную, фосфорную или азотную кислоты. Соединения, которые содержат аминный фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разнообразными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Химические фрагменты, которые являются кислотными по природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примерами таких солей являются соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия или железа.

В данном контексте и если не указано иное, термин "сольват" означает соединение, предлагаемое в данном документе, или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту, например, путем изменения стабильности активного агента или изменения абсорбции субъектом при введении.

Фармацевтически приемлемый эксципиент обычно не оказывает значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, например, воду, NaCl (включая солевые растворы), физиологические растворы, 1/2 физиологический раствор, сахарозу, глюкозу, объемообразующие агенты, буферы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, спирты, масла, желатины, углеводы, такие как амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители и тому подобное. Специалист в данной области поймет, что другие фармацевтические эксципиенты, известные в данной области техники, пригодны в данном изобретении и включают те, которые перечислены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6-е изд., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Термины "объемообразующий агент" и "буфер" используются в соответствии с простым и обычным значением в данной области техники.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "около", когда он используется в связи с дозами, количествами или массовой долями ингредиентов композиции или лекарственной формы, означает дозу, количество или массовую долю, которые распознаются средним специалистом в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный таковому, который был получен от указанной дозы, количества или массовой доли. В частности, термин "около" означает дозу, количество или массовую долю в пределах 30, 25, 20, 15, 10 или 5% от указанной дозы, количества или массовой доли.

Используемый в данном документе термин "вводить" или "введение" относится к физическому доставлению субъекту вещества, как оно существует вне организма. Введение включает все формы, известные в данной области техники, для доставки терапевтических агентов, включая, помимо прочего, местную, мукозальную, путем инъекции, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную доставку или другой способ физической доставки, описанный в данном документе или известный в данной области техники (например, имплантация субъекту устройства с медленным высвобождением, такого как миниосмотический насос; липосомальные составы; буккальный; сублингвальный; небный; десневой; носовой; вагинальный; ректальный; внутриартериольный; внутрибрюшинный; внутрижелудочковый; внутричерепной; или трансдермальный).

"Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения эффекта, для которого его вводят (например, для лечения заболевания или уменьшения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния). Таким образом, введение субъекту "количества" соединения, описанного в данном документе, относится к введению "количества, эффективного" для достижения желаемого терапевтического результата. Таким образом, "терапевтически эффективное количество" соединения, описанного в данном документе, для целей данного изобретения, определяется такими соображениями, которые известны в данной области техники. Термин "терапевтически эффективное количество" композиции, описанной в данном документе, относится к количеству композиции, которое при введении является достаточным для лечения одного или более симптомов заболевания, описанных в данном документе (например, рака). Введение соединения, описанного в данном документе, может быть определено в соответствии с такими факторами, как, например, болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума. Терапевтически эффективное количество также относится к любым токсическим или вредным эффектам соединения 1, которые перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами. Иллюстративные примеры заболеваний, подлежащих лечению, представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633.

Применяемые в данном документе, если не указано иное, термины "лечить", "осуществлять лече-

ние" и "лечение" относятся к устранению или уменьшению интенсивности заболевания или расстройства или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к минимизации распространения или осложнения заболевания или расстройства за счет введения одного или более профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к введению соединения, представленного в данном документе, с другим дополнительным активным средством или без него, после начала проявления симптомов определенного заболевания. Иллюстративные примеры заболеваний, подлежащих лечению, представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633.

Применяемые в данном документе, если не указано иное, термины "предупреждать", "обеспечивать предупреждение" и "предупреждение" относятся к предупреждению начала, повторного проявления или распространения заболевания или расстройства или его одного или более симптомов. В некоторых вариантах осуществления термины относится к лечению с помощью или путем введения соединения, представленного в данном документе, с другим дополнительным активным соединением или без него перед началом проявления симптомов, в частности, по отношению к пациентам с риском заболевания или расстройства, представленного в данном документе. Термины охватывают подавление или уменьшение проявления симптома определенного заболевания. Пациенты с семейным анамнезом заболевания, в частности, являются кандидатами в отношении профилактических режимов в некоторых вариантах осуществления. К тому же пациенты, у которых в анамнезе имеются периодически повторяющиеся симптомы, также являются потенциальными кандидатами для предупреждения. В этом отношении термин "предупреждение" может применяться взаимозаменяемо с термином "профилактическое лечение". Иллюстративные примеры заболеваний, подлежащих профилактике, представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633.

Применяемые в данном документе, и если не указано иное, термины "сдерживать", "осуществление сдерживания" и "сдерживание" относятся к предупреждению или замедлению прогрессирования, распространения или осложнения заболевания или расстройства или его одного или более симптомов. Часто положительные воздействия, которые получает пациент от профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к устранению заболевания или расстройства. В этом отношении термин "сдерживание" охватывает лечение пациента, который страдал определенным заболеванием, при попытке предупреждения или минимизации повторного проявления заболевания или увеличения продолжительности отрезка времени, в течение которого он сохраняет состояние ремиссии. Иллюстративные примеры заболеваний, при которых должна быть оказана помощь, представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633.

Термины "субъект", "пациент", "субъект, нуждающийся в этом" и "пациент, нуждающийся в этом" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к живому организму, страдающему от одного или более заболеваний, описанных в данном документе (например, рака), которые можно лечить введением композиции, описанной в данном документе. Неограничивающие примеры организмов включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других немлекопитающих животных. В вариантах осуществления изобретения субъект является человеком. Человек может быть в возрасте от 1 года до 100 лет. В вариантах осуществления изобретения субъекты в данном документе могут характеризоваться заболеванием, которое лечат (например, "субъект, имеющий рак" или "субъект, имеющий солидную опухоль"). Иллюстративные примеры заболеваний, подлежащих лечению, представлены в патенте США № 9512124 и публикации патента США № 2017/0281633.

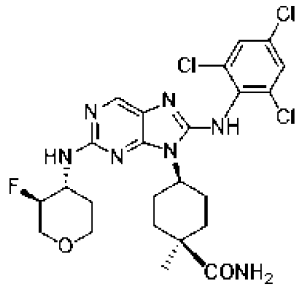
Применяемое в данном документе, если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической полезности при лечении или сдерживании заболевания или расстройства или для задержки или минимизации одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, самого по себе или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтическую полезность при лечении или сдерживании заболевания или расстройства. Термин "терапевтически эффективное количество" может включать такое количество, которое улучшает общую терапию, снижает или исключает симптомы или причины заболевания или расстройства, либо усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Наконец, в целом техническое описание одного варианта осуществления изобретения может быть объединено с тем, что раскрыто в других вариантах осуществления изобретения, представленных в данном документе.

5.2. Соединение 1.

Соединение, пригодное для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, представляет собой соединение 1: цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид, альтернативно называемое (1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-8-((2,4,6-трихлорфенил)амино)-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-

1-карбоксамидом, имеющее структуру



и его изотопологи, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы.

Соединение 1 может быть получено в соответствии со способами, описанными в примерах, представленных в данном документе, или описанными в патенте США № 9512124, описание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение также может быть синтезировано в соответствии с другими способами, очевидными специалистам в данной области техники на основании данных, представленных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 является сольватированным. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 является безводным.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 является кристаллическим. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 находится в кристаллической форме, описанной в публикации США № 2017/0283418, которая в полном объеме включена посредством ссылки в данный документ. Твердые формы соединения 1 могут быть получены в соответствии со способами, описанными в описании публикации США № 2017/0283418. Твердые формы также могут быть получены в соответствии с другими способами, очевидными специалистам в данной области техники.

В одном аспекте в данном документе предложены стабильные составы соединения 1. В одном варианте осуществления изобретения составы соединения 1 содержит твердую форму цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида. В одном варианте осуществления изобретения составы соединения 1 содержит аморфную форму цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида. В одном варианте осуществления изобретения составы соединения 1 содержит кристаллическую форму цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида.

Составы, предложенные в данном документе, могут применяться при приготовлении индивидуальных стандартных лекарственных форм. Составы и лекарственные формы, предложенные в данном документе, содержат соединение 1. Составы и лекарственные формы могут дополнительно содержать один или более эксципиентов.

Составы для перорального введения, предложенные в данном документе, могут быть предложены в виде прессованных капсул, таблеток, растираемых таблеток, жевательных пастилок, быстрорастворимых таблеток, многократных прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток, покрытых сахаром или покрытых оболочкой, но не ограничивающихся ими.

5.2.1. Цитратная соль формы Y.

Также в данном документе предложены твердые формы соединения 1, которые включают цитратные соли.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена цитратная соль формы Y.

В одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Y представляет собой твердую форму соединения 1. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Y является кристаллической. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Y является безводной.

В определенных вариантах осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма, например форма Y, представляет собой цитратную соль соединения 1 и является по существу кристаллической, как указано, например, с помощью измерений порошковой рентгеновской дифракции. В одном варианте осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма, например форма Y, имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 4,8, 6,6, 9,6, 13,6, 14,4, 15,4, 16,0, 16,9, 18,0, 18,9, 19,2, 19,9, 20,1, 20,9, 21,8, 22,4, 22,7, 23,2, 23,4, 24,0, 24,1, 24,3, 25,1, 26,7, 27,0, 27,9, 28,5, 29,0, 29,6, 30,2, 30,4, 30,8, 31,1, 31,6, 32,3, 33,1, 33,5, 34,0, 34,6 или 35,1° 2θ (± 0,2° 2θ) или (± 0,1° 2θ). В конкретном варианте осуществления изобрете-

ния предложенная в данном документе твердая форма, например форма Y, имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 4,8, 6,6, 9,6, 15,4, 16,0, 16,9, 18,9, 19,2, 19,9, 20,9 или 28,5° 2θ (± 0,2° 2θ). В другом варианте осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма имеет один, два, три или четыре характеристических пика порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 4,8, 9,6, 18,9 или 19,2° 2θ (± 0,2° 2θ). В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой цитратную соль формы Y. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Y имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь, тридцать девять или сорок характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции.

В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма демонстрирует термограмму ТГА, включающую общую потерю массы, равную приблизительно 0,1% от общей массы образца, между приблизительно 50°C и приблизительно 150°C, при нагревании от приблизительно 50°C до приблизительно 220°C.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложена кристаллическая цитратная соль соединения 1, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую эндотермическое событие с начальной температурой при около 213°C и пик максимальной температуры при около 217°C (при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 260°C).

В еще одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Y является существенно чистой. В некоторых вариантах осуществления существенно чистая форма Y практически не содержит других твердых форм, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах осуществления изобретения чистота существенно чистой цитратной соли формы Y равна не менее чем на около 95%, не менее чем на около 96%, не менее чем на около 97%, не менее чем на около 98%, не менее чем на около 98,5%, не менее чем на около 99%, не менее чем на около 99,5% или не менее чем на около 99,8%.

5.2.2. Цитратная соль формы Z.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена цитратная соль формы Z.

В одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой твердую форму соединения 1. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z является кристаллической. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z является безводной. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой гидрат. В одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой нестехиометрический гидрат. В еще одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой канальный гидрат. В еще одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой нестехиометрический канальный гидрат. В еще одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z представляет собой сольват.

В определенных вариантах осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма, например форма Z, является по существу кристаллической, как указано, например, с помощью измерений порошковой рентгеновской дифракции. В одном варианте осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма, например форма Z, имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 4,6, 6,6, 9,4, 13,1, 14,1, 15,3, 15,6, 17,4, 18,8, 19,0, 19,9, 20,4, 21,1, 21,9, 22,2, 22,7, 23,5, 23,9, 25,2, 26,3, 26,8, 27,8, 28,3, 28,7, 29,8, 31,2, 31,9, 32,6, 33,7, 35,1, 35,9, 37,4 или 38,0° 2θ (± 0,2° 2θ) или (± 0,1° 2θ). В конкретном варианте осуществления изобретения предложенная в данном документе твердая форма имеет один, два, три или четыре характеристических пика порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 9,4, 18,8, 19,0 или 28,7° 2θ (± 0,2° 2θ). В одном варианте осуществления изобретения твердая форма представляет собой цитратную соль формы Z. В другом варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два или тридцать три характеристических пика порошковой рентгеновской дифракции.

В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма демонстрирует термограмму ТГА, включающую общую потерю массы, равную приблизительно 0,1% от общей массы образца, между приблизительно 50°C и приблизительно 150°C, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 300°C. В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма представляет собой безводную форму соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложена кристаллическая

форма цитратной соли соединения 1, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермическое событие с начальной температурой при около 217°C и пик максимальной температуры при около 221°C, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 260°C.

В определенных вариантах осуществления изобретения гидрат демонстрирует термограмму ТГА, включающую общую потерю массы приблизительно 2% от общей массы образца, между приблизительно 25°C и приблизительно 200°C, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 300°C. В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма представляет собой гидрат цитратной формы соединения 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения нестехиометрическая гидратная форма демонстрирует термограмму ТГА, включающую общую потерю массы приблизительно 1,7% от общей массы образца, между приблизительно 50°C и приблизительно 200°C, при нагревании от приблизительно 50°C до приблизительно 300°C. В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма представляет собой нестехиометрический гидрат цитратной формы соединения 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения сольват демонстрирует термограмму ТГА, включающую общую потерю массы приблизительно 1,3% от общей массы образца, между приблизительно 25°C и приблизительно 200°C, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 300°C. В определенных вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма представляет собой сольват цитратной формы соединения 1.

В еще одном варианте осуществления изобретения цитратная соль формы Z является по существу чистой. В некоторых вариантах осуществления существенно чистая форма Z практически не содержит других твердых форм, например аморфного твердого вещества. В определенных вариантах осуществления изобретения чистота существенно чистой цитратной соли формы Z равна не менее чем на около 95%, не менее чем на около 96%, не менее чем на около 97%, не менее чем на около 98%, не менее чем на около 98,5%, не менее чем на около 99%, не менее чем на около 99,5% или не менее чем на около 99,8%.

Форма Y и форма Z цитратной соли соединения 1 могут быть получены в соответствии со способами, описанными в примерах, представленных в данном документе, или описанными в публикации США № 2017/0283418 A1, описание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Твердые формы также могут быть синтезированы в соответствии с другими способами, очевидными специалистам в данной области техники на основании данных, представленных в данном документе.

5.2.3. Капсулы.

В данном документе предложены капсулы, содержащие соединение 1. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит цитратную соль соединения 1. В другом варианте осуществления изобретения капсула содержит цитратную соль соединения 1 и лаурилсульфат натрия.

В одном варианте осуществления изобретения капсула содержит соединение 1. В одном варианте осуществления изобретения капсула содержит эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения капсула содержит токоферсолан (TPGS). В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 20-30%, 30-40%, 40-50% или 50-60% соединения 1 по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 35-45%, 45-55% или 55-65% эксципиента по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-15% TPSG по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 20-30% соединения 1 по массе, 60-70% эксципиента по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 45-55% соединения 1 по массе, 35-45% эксципиента по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 45-55% соединения 1 по массе и 45-55% эксципиента по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения эксципиент представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В определенных вариантах осуществления изобретения эксципиент представляет собой поливинилацетатфталатный полимер (PVA-P). В определенных вариантах осуществления изобретения эксципиент представляет собой винилпирролидон-винилацетатный сополимер (PVP VA64).

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 35-45% соединения 1 по массе, 50-60% HPMC по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 37% соединения 1 по массе, 53% HPMC по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 20-30% соединения 1 по массе, 60-70% HPMC по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 25% соединения 1 по массе, 65% HPMC по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 20-30% соединения 1 по массе, 60-70% PVA-P по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 25% соединения 1 по массе, 65% PVA-P по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав кап-

сулы, содержащий 20-30% соединения 1 по массе, 60-70% PVP V64 по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 25% соединения 1 по массе, 65% PVP VA64 по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 45-55% соединения 1 по массе, 35-45% HPMC по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 50% соединения 1 по массе, 40% HPMC по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 45-55% соединения 1 по массе, 35-45% PVA-P по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 50% соединения 1 по массе, 40% PVA-P по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 45-55% соединения 1 по массе, 35-45% PVP VA64 по массе и 5-15% TPGS по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 50% соединения 1 по массе, 40% PVP VA64 по массе и 10% TPGS по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 45-55% соединения 1 по массе и 45-55% HPMC по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 50% соединения 1 по массе и 50% HPMC по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий 45-55% соединения 1 по массе и 45-55% PVA-P по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 50% соединения 1 по массе и 50% PVA-P по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий количество соединения 1 в желатиновых капсулах. В определенных вариантах осуществления изобретения данное количество соединения 1 составляет 100-150 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения данное количество соединения 1 составляет 125 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий количество соединения 1 в капсулах из HPMC. В определенных вариантах осуществления изобретения данное количество соединения 1 составляет 100-150 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения данное количество соединения 1 составляет 125 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен состав капсулы, содержащий соединение 1 и микрокристаллическую целлюлозу (Avicel) в желатиновой капсуле. В определенных вариантах осуществления изобретения данная капсула дополнительно содержит лауретсульфат натрия. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 и Avicel присутствуют в капсуле в соотношении 2:1. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса соединения 1 и Avicel составляет между 100-120 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса соединения 1 и Avicel составляет 110 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит цитратную соль соединения 1, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH102), маннит (например, Parteck M200), лимонную кислоту; лаурилсульфат натрия, сшитый поливинилпирролидон (например, Kollidon CL), коллоидный диоксид кремния и стеариновую кислоту. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-25% цитратной соли соединения 1 по массе, 15-60% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 15-60% маннита (например, Parteck M200) по массе, 5-20% лимонной кислоты по массе; 2,5-10% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% сшитого поливинилпирролидона (например, Kollidon CL) по массе, 0,3-1,5% коллоидного диоксида кремния по массе и 0,5-2% стеариновой кислоты по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 13,36% цитратной соли соединения 1 по массе, около 33,02% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 33,02% маннита (например, Parteck M200) по массе, около 10% лимонной кислоты по массе; около 5% лаурилсульфата натрия по массе, около 4% сшитого поливинилпирролидона (например, Kollidon CL) по массе, около 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе и около 1% стеариновой кислоты по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-25% цитратной соли соединения 1 по массе и 2,5-10% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 13,36% цитратной соли соединения 1 по массе и около 5% лаурилсульфата натрия по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит цитратную соль соединения 1 и лаурилсульфат натрия. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 0,5-3% цитратной соли соединения 1 по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 1,79% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 2-12% цитратной соли соединения 1 по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 6,70% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-20% цитратной соли соединения 1 по массе и

0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 10,72% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит цитратную соль соединения 1, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH102), маннит (например, Parteck M200), лаурилсульфат натрия, фумаровую кислоту, кросповидон, коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil 200) и стеарат магния. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 0,5-3% цитратной соли соединения 1 по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 55-75% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% аэросила 200 по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 1,79% цитратной соли соединения 1 по массе, около 21,65% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 64,96% маннита (например, Parteck M200) по массе, около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе, около 5,0% фумаровой кислоты по массе, около 4,0% кросповидона по массе, около 0,6% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и около 1,0% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 0,5-3% цитратной соли соединения 1 по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 1,79% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 2-12% цитратной соли соединения 1 по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 50-70% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 6,70% цитратной соли соединения 1 по массе, около 20,42% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 61,28% маннита (например, Parteck M200) по массе, около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе, около 5,0% фумаровой кислоты по массе, около 4,0% кросповидона по массе, около 0,6% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и около 1,0% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 2-12% цитратной соли соединения 1 по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 6,70% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-20% цитратной соли соединения 1 по массе, 10-30% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 50-70% маннита (например, Parteck M200) по массе, 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 10,72% цитратной соли соединения 1 по массе, около 19,41% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 58,27% маннита (например, Parteck M200) по массе, около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе, около 5,0% фумаровой кислоты по массе, около 4,0% кросповидона по массе, около 0,6% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и около 1,0% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит 5-20% цитратной соли соединения 1 по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения капсула содержит около 10,72% цитратной соли соединения 1 по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

5.2.4. Таблетки.

В данном документе предложены таблетки, содержащие соединение 1. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 представляет собой HCl соль. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 представляет собой цитратную соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая соединение 1 и наполнитель, разрыхлитель, смазку, подкислитель, поверхностно-активное средство, полимер и/или глидант. В определенных вариантах осуществления изобретения, наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH102), маннит, лактозу или крахмал. В определенных вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия (например, Ac-Di-sol), крахмалгликолят натрия или Kollidon CL. В определенных вариантах осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или стеарилфумарат натрия. В определенных вариантах осуществления изобретения подкислитель представляет собой винную кислоту, фумаровую кислоту или лимонную кислоту. В определенных вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное средство представляет собой лауретсульфат натрия, VE-TPGS или гидрогенизированное касторовое масло. В определенных вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой HEC, HPC, PEG4000, PVP K30, Pluronic F127, PVP VA64 или SB-beta-CD. В определенных вариантах осуществления изобретения глидант представля-

ет собой аэросил 200. В определенных вариантах осуществления изобретения соотношение соединения 1 к наполнителю составляет около 1:5. В определенном варианте осуществления изобретения соотношение соединения 1 к разрыхлителю составляет около 2:1. В определенных вариантах осуществления изобретения соотношение соединения 1 к смазывающему веществу составляет около 20:1. В определенных вариантах осуществления изобретения, соотношение соединения 1 к подкислителю составляет около 1:1. В определенных вариантах осуществления изобретения, соотношение соединения 1 к поверхностно-активному средству составляет около 20:1. В определенных вариантах осуществления изобретения, соотношение соединения 1 к полимеру составляет около 1:2. В определенных вариантах осуществления изобретения, соотношение соединения 1 к глиданту составляет около 20:1.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая 15-25% соединения 1 по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 32-43% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения данная таблетка содержит 20% соединения 1 по массе, 37,25% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 37,25% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 4% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,5% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 1% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет между 225-275 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет 250 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 представляет собой HC1 соль. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение 1 представляет собой цитратную соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая 15-25% соединения 1 по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 32-43% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения данная таблетка содержит 20% соединения 1, 37,25% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 37,25% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 4% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,5% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 1% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет между 225-275 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет 250 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая 15-25% соли HCl соединения 1 по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 32-43% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения данная таблетка содержит 20% HCl соли соединения 1 по массе, 37,25% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 37,25% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 4% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,5% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 1% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет между 225-275 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет 250 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена таблетка, содержащая 15-25% цитратной соли соединения 1 по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 32-43% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения данная таблетка содержит 20% цитратной соли соединения 1 по массе, 37,25% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, 37,25% маннита (например, Emprove Parteck) по массе, 4% кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol) по массе, 0,5% коллоидного диоксида кремния (например, Aerosil 200) по массе и 1% стеарата магния по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет между 225-275 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения общая масса таблетки составляет 250 мг.

5.2.5. Высушенный распылением дисперсионный состав.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложен высушенный распылением дисперсионный состав соединения 1.

В определенных вариантах осуществления изобретения высушенный распылением дисперсионный состав, предложенный в данном документе, может быть получен способом сушки распылением соединения 1, как проиллюстрировано на фиг. 60. В определенных вариантах осуществления изобретения способ сушки распылением включает

1) смешивание соединения 1 и эксципиента с растворителем (например, ацетоном, метанолом, водой или их смесью);

2) нагревание смеси до определенной температуры (например, около 80°C);

3) сушку смеси распылением; и

4) сбор полученных твердых веществ.

В определенных вариантах осуществления изобретения эксципиент представляет собой полимер. В другом варианте осуществления изобретения эксципиент представляет собой полимер, выбранный из группы, состоящей из HPMCAS-M, PVP VA64, PVA-P и HPMC E3. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь метанола и воды (например, об./об. 9:1) или смесь ацетона и воды (например, об./об. 9:1).

В определенных вариантах осуществления изобретения высушенный распылением дисперсионный состав содержит свободное основание соединения 1, HPMC, TPGS, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH102), маннит, сшитый поливинилпирролидон (например, Kollidon CL), коллоидный диоксид кремния и стеариновую кислоту. В определенных вариантах осуществления изобретения высушенный распылением дисперсионный состав содержит около 10-40% свободного основания соединения 1 по массе, около 15-60% HPMC по массе, около 2-10% TPGS по массе, около 10-40% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 10-40% маннита по массе, около 2-8% сшитого поливинилпирролидона (например, Kollidon CL) по массе, около 0,3-1,5% коллоидного диоксида кремния по массе и около 0,5-2% стеариновой кислоты по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения высушенный распылением дисперсионный состав содержит около 20% свободного основания соединения 1 по массе, около 28,6% HPMC по массе, около 5,4% TPGS по массе, около 20,2% микрокристаллической целлюлозы (например, Avicel PH102) по массе, около 20,2% маннита по массе, около 4% сшитого поливинилпирролидона (например, Kollidon CL) по массе, около 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе и около 1% стеариновой кислоты по массе.

5.3. Наборы.

Также предложены фармацевтические упаковки или наборы, которые содержат фармацевтические композиции или лекарственные формы, предложенные в данном документе. Иллюстративные примеры наборов включают в себя уведомление в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтической продукции, причем это уведомление отражает одобрение агентства по производству, использованию или продаже для введения человеку. 5.4. Способы применения.

Составы соединения 1, описанные в данном документе, могут использоваться в качестве лекарственных средств для лечения, профилактики или улучшения состояний у животных или людей. Соответственно в данном документе предложены составы соединений 1, описанные в данном документе, которые могут использоваться во всех способах, как описано в данном документе. В частности, составы соединения 1, предложенные в данном документе, предназначены для применения в способах лечения или профилактики рака. Например, составы соединения 1, предложенные в данном документе, предназначены для применения в способах лечения рака. Способы, предложенные в данном документе, включают введение эффективного количества одного или более составов соединений 1, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. Следует понимать, что способы, описанные в данном документе, также включают лечение фармацевтической композицией, такой как приведенные ниже.

В другом аспекте в данном документе предложены способы лечения или профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль или гематологическую опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак не является меланомой.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому, колоректальный рак, рак желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак ЦНС, рак легких, рак поджелудочной железы и рак мягких тканей. В одном варианте осуществления изобретения солидная опухоль представляет собой рак эндокринной системы, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак двенадцатиперстной кишки, рак головы и шеи, рак почки, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого НМРЛ), рак пищевода, рак щитовидной железы или рак поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, Her положительный, Her отрицательный или EGFR-положительный рак молочной железы), рак ЦНС (включая нейробластому и глиому), рак толстой кишки, рак желудочно-кишечного тракта (например, рак желудка и рак толстой кишки), эндокринный рак (например, рак щитовидной железы или рак надпочечника), рак женских половых органов (например, рак шейки матки, рак прозрачных клеток яичника, рак вульвы, рак матки или рак яичника), рак головы и шеи, гематопоэтический рак (например, лейкоз или миелома), рак почки, рак печени, рак легкого (например, НМРЛ или SCLC), меланому, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы или рак мягких тканей (на-

пример, саркома или остеосаркома).

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики колоректального рака (CRC - colorectal cancer), меланомы, рака желудка, ГЦК, рака легких, рака поджелудочной железы, лейкоза или множественной миеломы, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления изобретения CRC, рак желудка или HCC представляет собой рак, характеризующийся мутацией β-катенина. В данном документе также предложены способы лечения или профилактики колоректального рака (CRC), рака желудка, HCC, рака легких, рака поджелудочной железы, лейкоза и множественной миеломы, включающие введение, как описано в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения лейкоза, включающие введение композиции соединения 1, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции. Лейкоз может представлять собой хронический миелогенный лейкоз (CML - chronic myelogenous leukemia). В другом варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML - acute myelogenous leukemia). В одном варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой FLT-3 мутированный AML.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения лимфомы, включающие введение композиции соединения 1, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции. Лимфома может представлять собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой лимфому Ходжкина. В другом варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой В-клеточную лимфому. В другом варианте осуществления изобретения лейкоз представляет собой Т-клеточную лимфому. В еще одном варианте осуществления изобретения лимфома представляет собой первичную выпотную лимфому (PEL).

Составы соединения 1 проявляют антипролиферативную активность в разнообразных линиях раковых клеток. Антипролиферативная активность в данных линиях раковых клеток указывает на то, что составы соединения 1 пригодны при лечении раковых заболеваний, включая гематопоэтические и солидные опухоли. В одном варианте осуществления изобретения гематопоэтические и солидные опухоли выбраны из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ЦНС (например, нейробластомы, медуллобластомы и глиомы), рака толстой кишки, рака двенадцатиперстной кишки, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы и рака надпочечников), рака женской мочеполовой системы (например, рака матки, рака шейки матки, рака яичника и рака вульвы), рака головы и шеи (например, рака пищевода), гемопоэтического и лимфоидного рака (например, лимфомы, лейкоза и миеломы), рака почки, рака печени, рака легкого (например, НМРЛ и SCLC), рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи (например, меланомы и карциномы), рака мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы), рака желудка и рака яичка. В одном варианте осуществления изобретения гематопоэтические и солидные опухоли выбраны из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ЦНС (например, нейробластомы, медуллобластомы и глиомы), рака толстой кишки, рака двенадцатиперстной кишки, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы и рака надпочечников), рака женской мочеполовой системы (например, рака матки, рака шейки матки и рака вульвы), рака головы и шеи, гемопоэтического и лимфоидного рака (например, лимфомы, лейкоза и миеломы), рака почки, рака печени, рака легкого (например, НМРЛ и SCLC), рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи (например, меланомы и карциномы), рака мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы), рака желудка и рака яичка.

В другом варианте осуществления изобретения описанные в данном документе составы соединения 1 индуцируют апоптоз в разнообразных линиях раковых клеток. Индукция апоптоза указывает на то, что описанные в данном документе составы соединения 1 пригодны при лечении раковых заболеваний, включая гематопоэтические и солидные опухоли. В одном варианте осуществления изобретения гематопоэтические и солидные опухоли выбраны из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ЦНС (например, нейробластомы и глиомы), рака толстой кишки, рака двенадцатиперстной кишки, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы и рака надпочечников), рака женской мочеполовой системы (например, рака матки, рака шейки матки, рака яичника и рака вульвы), рака головы и шеи (например, рака пищевода), гемопоэтического и лимфоидного рака (например, лимфомы, лейкоза и миеломы), рака почки, рака печени, рака легкого (например, НМРЛ и SCLC), рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи (например, меланомы и карциномы), рака мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы), рака желудка и рака яичка. В одном варианте осуществления изобретения гематопоэтические и солидные опухоли выбраны из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ЦНС (например, нейробластомы и глиомы), рака толстой кишки, рака двенадцатиперстной кишки, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы и рака надпочечников), рака женской мочеполовой

системы (например, рака вульвы), рака головы и шеи (например, рака пищевода), гемопоэтического и лимфоидного рака (например, лимфомы и лейкоза), рака почки, рака печени, рака легкого (например, НМРЛ и SCLC), рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи (например, меланомы), рака мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы), рака желудка и рака яичка. В одном варианте осуществления изобретения гематопоэтические и солидные опухоли выбраны из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ЦНС (например, медуллобластомы, нейробластомы и глиомы), рака толстой кишки, рака двенадцатиперстной кишки, рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы и рака надпочечников), рака женской мочеполовой системы (например, рака плаценты, рака матки, рака шейки матки, рака яичника и рака вульвы), рака головы и шеи (например, рака пищевода), гемопоэтического и лимфоидного рака (например, лимфомы, лейкоза и миеломы), рака почки, рака печени, рака легкого (например, НМРЛ и SCLC), рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи (например, меланомы и карциномы), рака мягких тканей (например, саркомы и остеосаркомы), рака желудка и рака яичка.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемого мутацией BRAF и/или мутацией бета-катенина (альтернативно именуемой мутацией CTNNB1), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак характеризуется BRAF мутацией. В другом варианте осуществления изобретения рак характеризуется мутацией бета-катенина. В еще одном варианте осуществления изобретения рак характеризуется активированным путем бета-катенина. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак CRC или меланома характеризовались мутацией BRAF. В других вариантах осуществления изобретения рак представляет собой CRC, характеризующийся мутацией бета-катенина, дополнительно содержащей мутацию EGFR или повышенную активность EGFR (например, CRC, характеризующийся активированным путем бета-катенина и мутацией EGFR, или CRC, характеризующийся активированной бета-активацией катенинового пути и повышенной активностью EGFR). В еще одних вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак желудка, характеризующийся мутацией бета-катенина, дополнительно включающий мутацию KRAS (т.е. рак желудка, характеризующийся активированным путем бета-катенина и мутацией KRAS). В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой HCC, характеризуемый активированным путем бета-катенина. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой BRAF V660E. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой BRAF V600E. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой одну или более из BRAF V600E, BRAF T119S или BRAF G596R. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения мутация бета-катенина представляет собой одну или более из бета-катениновых мутаций S33Y, G34E, S45del или S33C. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения мутация EGFR представляет собой одну или более из EGFR E282K, G719S, P753S или V1011M. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения мутация KRAS представляет собой A146T, G12C, G12D, G12V, G13D или Q61L.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, экспрессирующего PD-L1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, экспрессирующий PD-L1, представляет собой меланому, рак легкого, почечно-клеточный рак (RCC) или HCC.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемого BRAF мутацией, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, характеризующийся мутацией BRAF, представляет собой CRC, рак щитовидной железы, меланому или рак легких. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, характеризующийся мутацией BRAF, представляет собой CRC, рак щитовидной железы или рак легких. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой BRAF V660E. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой BRAF V600E. В других вариантах осуществления изобретения BRAF мутация представляет собой одну или более из BRAF V600E, BRAF T119S или BRAF G596R.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемого NRAS мутацией, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, который характеризуется NRAS мутацией, представляет собой меланому.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемого KRAS мутацией, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, характеризующийся мутацией KRAS, представляет собой CRC, рак поджелудочной железы или рак легких.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемо-

го мутацией бета-катенина, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака, характеризуемого активированным путем бета-катенина, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, характеризующийся мутацией бета-катенина, представляет собой CRC, рак желудка, HCC или саркому. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак, характеризующийся активированным путем бета-катенина, представляет собой CRC, рак желудка, HCC или саркому.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения HCC характеризуется мутацией бета-катенина и/или повышенной экспрессией YAP. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения HCC характеризуется активированным путем бета-катенина и/или повышенной экспрессией амплификации YAP. В некоторых вариантах осуществления изобретения повышенная экспрессия YAP обусловлена амплификацией или мутацией.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики колоректального рака (CRC), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения CRC характеризуется мутацией BRAF и/или мутацией бета-катенина. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения CRC характеризуется мутацией BRAF и/или активированным путем бета-катенина.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики рака желудка, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак желудка характеризуется мутацией бета-катенина. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак желудка характеризуется активированным путем бета-катенина.

В данном документе также предложены способы лечения или профилактики меланомы, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения меланома характеризуется мутацией BRAF и/или мутацией NRAS.

Кроме того, в данном документе предложены способы прогнозирования ответа на лечение составом соединения 1, описанным в данном документе, у пациента, имеющего рак, характеризующийся мутацией гена, причем способ включает

а) получение биологического тестируемого образца от пациента больного раком;

б) получение последовательности генов одного или более генов, выбранных из BRAF, NRAS, KRAS и/или CTNNB1 в указанном биологическом тестовом образце;

с) сравнение указанной последовательности (последовательностей) гена с последовательностью (последовательностями) гена биологического образца дикого типа, причем наличие мутации указывает на повышенную вероятность ответа на состав соединения 1, описанный в данном документе, для лечения указанного пациента больного раком.

В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе.

Кроме того, в данном документе предложены способы прогнозирования терапевтической эффективности состава соединения 1, описанного в данном документе, для лечения пациента, имеющего рак, характеризующийся мутацией гена, причем способ включает

а) получение биологического тестируемого образца от пациента больного раком;

б) получение последовательности(ей) генов одного или более генов, выбранных из BRAF, NAS, KRAS и/или CTNNB1 в указанном биологическом тестовом образце;

с) сравнение указанной последовательности(ей) гена с последовательностью(ями) гена биологического образца дикого типа, причем наличие мутации указывает на повышенную вероятность терапевтической эффективности указанного лечения составом соединения 1, описанного в данном документе, для указанного пациента.

В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы для лечения и профилактики метастаз рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой метастатический рак, в частности метастатическую солидную опухоль или метастатический гематологический рак, причем солидная опухоль и гематологический рак являются такими, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения и профилактики метастаз рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано

в данном документе. В еще одном аспекте в данном документе предложены способы уничтожения раковых стволовых клеток у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы индуцирования дифференцировки в раковых стволовых клетках у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы индуцирования смерти раковых стволовых клеток у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль или гематологический рак, как описано в данном документе.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения, согласно критериям оценки объективного ответа в солидных опухолях (RECIST 1.1), полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы повышения показателей выживаемости без прогрессирования заболевания, которые рассчитываются по методу Каплана-Мейера.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы профилактики или задержки, согласно критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1), прогрессирующего заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему солидную опухоль, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления изобретения профилактика или отсрочка прогрессирующего заболевания характеризуется или достигается изменением общего размера целевых поражений, например, между -30 и +20% по сравнению с предварительным лечением. В другом варианте осуществления изобретения изменение размера целевых поражений представляет собой уменьшение общего размера более чем на 30%, например уменьшение размера целевых поражений более чем на 50% по сравнению с предварительным лечением. В другом варианте осуществления изобретения профилактика характеризуется или достигается уменьшением размера или задержкой прогрессирования нецелевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В одном варианте осуществления изобретения профилактика достигается или характеризуется снижением количества целевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В другом случае профилактика достигается или характеризуется снижением количества или качества нецелевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В одном варианте осуществления изобретения профилактика достигается или характеризуется отсутствием или исчезновением целевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В другом варианте предотвращение достигается или характеризуется отсутствием или исчезновением нецелевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В другом варианте осуществления изобретения профилактика достигается или характеризуется профилактикой новых поражений по сравнению с предварительным лечением. В еще одном варианте осуществления изобретения профилактика достигается или характеризуется предотвращением клинических признаков или симптомов прогрессирования заболевания по сравнению с предварительным лечением, такими как связанная с раком кахексия или усиление боли.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы уменьшения размера целевых поражений у пациента по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы уменьшения размера нецелевого поражения у пациента по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения уменьшения количества целевых поражений у пациента по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения уменьшения количества нецелевых поражений у пациента по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения исчезновения всех целевых поражений у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения исчезновения всех нецелевых поражений у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения рака, в частности солидной опухоли, как описано в данном документе, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, причем лечение приводит к полному ответу, частичному ответу или стабилизации заболевания, как определено критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1).

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы для лечения рака, в частности солидной опухоли, как описано в данном документе, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе, причем лечение приводит к уменьшению размера целевого поражения, уменьшению размера нецелевого поражения и/или отсутствию новых целевых поражений и/или нецелевых поражений по сравнению с предварительным лечением.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения рака, в частности солидной опухоли, как описано в данном документе, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, как описано в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль, как описано в данном документе, причем лечение приводит к предотвращению или замедлению клинического прогрессирования, такого как связанная с раком кахексия или усиление боли.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы индуцирования терапевтического ответа, характеризуемого критериями международного семинара (IWC - International Workshop Criteria) для NHL (см. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et. al., Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, J. Clin. Oncol., 2007, 25, 579-586) у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности гематологический рак, например лимфому, как описано в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения полной ремиссии, частичной ремиссии или стабилизации заболевания, как это определено критериями международного семинара (IWC) для NHL у пациента, включающие введение эффективного количества соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности гематологические раковые заболевания, например лимфому, как описано в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования, безрецидивной выживаемости или выживаемости без лимфомы, как определено критериями международного семинара (IWC) для NHL у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности гематологический рак, например лимфому, как описано в данном документе.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы индуцирования терапевтического ответа, оцениваемые по Международными едиными критериями ответа при множественной миеломе (IURC) (см. Durie B.G.M., Harousseau J-L., Miguel J.S. et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006, 10, 10: 1-7) у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1 пациенту, имеющему рак, в частности множественную миелому. В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа, очень хорошего частичного ответа или частичного ответа, как определено Международными едиными критериями ответа для множественной миеломы (IURC) у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности множественную миелому. В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования или безрецидивной выживаемости у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности множественную миелому.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы индуцирования терапевтического ответа, оцененные согласно критериям рабочей группы по оценке ответа в нейроонкологии (RANO - Response Assessment for Neuro-Oncology) для GBM (см. Wen P., Macdonald D.R., Reardon D.A. et al., Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group, J. Clin. Oncol., 201, 28: 1963-1972) у пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности мультиформную глиобластому (GBM - glioblastoma multiforme). В одном варианте осуществления изобретения RANO будет использоваться для определения доли субъектов без прогрессирования

через 6 месяцев после 1-го дня лечения по сравнению с субъектами, оцениваемыми по эффективности в типе GBM.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы улучшения статуса пациента согласно критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group), включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль или гематологический рак, как описано в данном документе.

В другом варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) пациента, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль или гематологический рак, как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения рака, в частности солидной опухоли или гематологического рака, как описано в данном документе, включающие введение эффективного количества состава соединения 1, описанного в данном документе, пациенту, имеющему рак, в частности солидную опухоль или гематологический рак, как описано в данном документе, причем лечение приводит к снижению метаболической активности опухоли, например, при измерении с помощью ПЭТ-визуализации.

Кроме того, в данном документе предложены способы лечения пациентов, которых ранее лечили от рака, в частности солидной опухоли или гематологического рака, как описано в данном документе, а также тех, кого ранее не лечили. Такие способы включают введение состава соединения 1, описанного в данном документе. Поскольку пациенты с раком имеют различные клинические проявления и различные клинические исходы, то лечение, обеспечиваемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Специалисты в данной области техники могут легко без излишних экспериментов определить конкретные вторичные средства, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно применять для лечения конкретного пациента с раком.

Состав соединения 1, предложенный в данном документе, может применяться в любом из описанных выше способов.

6. Примеры

Следующие примеры представлены в целях иллюстрации, а не ограничения. Соединения называют с помощью инструмента автоматического создания имен, предоставленного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические имена для химических структур с поддержкой правил для стереохимии Кана-Ингольда-Прелога. Специалист в данной области может изменить методики, изложенные в иллюстративных примерах, чтобы получить желаемые продукты.

Использованные условные сокращения.

BHT	Бутилированный гидрокситолуол
CA	Лимонная кислота
CU	Однородность содержимого
FaSSGF	Имитация желудочного сока натощак
FaSSIF	Имитация кишечного сока натощак
FeSSGF	Имитация желудочного сока в сытом состоянии
FeSSIF	Имитация кишечного сока в сытом состоянии
FIH	Исследования, впервые проводимые с участием людей
HP-β-CD	гидроксипропил-бета-циклодекстрин
HPC	Гидроксипропилцеллюлоза
HPMC	Гидроксипропилметилцеллюлоза
MCC	Микрокристаллическая целлюлоза
PEG	Полиэтиленгликоль
PVA-P	Поливинилацетатфталатный полимер
PVP VA64	Винилпирролидон-винилацетатный сополимер
SA	Стеариновая кислота
SD	Сушка распылением
SLS	Лаурилсульфат натрия
SMB	Метабисульфит натрия
SDD	Дисперсия, полученная сушкой распылением
SSF	Стеарилфумарат натрия
TPGS	Токоферсолан

6.1. Получение высушенных распылением дисперсионных составов.

Высушенные распылением дисперсионные составы соединения 1 были получены способом сушки

соединения 1 распылением, как изображено на фиг. 60. Способ сушки распылением включал

(1) смешивание соединения 1 с растворителем при 25°C с получением суспензии;

(2) нагревание суспензии до около 80°C (78-88°C);

(3) сушку распылением в условиях из табл. 1 или 2 с получением высушенного распылением дисперсионного состава; и

(4) сбор полученного твердого вещества.

Таблица 1

Условия сушки распылением часть A

№ графы	Содержание активного вещества в составе - сухая основа [% масс.]	Описание состава	Тип полимера	Загрузка полимера в раствор [% масс.]	Растворитель	Содержание твердых веществ в растворе для распыления [% масс.]	Размер партии [г]	Сырой выход [%]
1	10	10%A:HPMCAS-M	HPMCAS-M	3,6	Ацетон	4	2	100
2	25	25%A:HPMCAS-M	HPMCAS-M	3,6	Ацетон	4	0,8	87
3	25	25%A:PVP VA64	PVP VA64	3,6	Ацетон	4	0,8	82
4	25	25%A:PVA-P	PVA-P	3,6	9/1 MeOH/Вода	4	0,8	90
5	25	10%A:HPMC E3	HPMC E3	3,6	9/1 MeOH/Вода	4	0,8	64
6	25	25/65/10 A:PVP VA64:TPGS	PVP VA64	3	Ацетон	4	1	91
7	25	25/65/10 A:PVA-P:TPGS	PVA-P	3	Ацетон	4	1	94
8	25	25/65/10 A:HPMC E3:TPGS	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	1	25
9	50	50% A:PVA-P	PVA-P	2	9/1 Ацетон/вода	4	0,5	100
10	50	50% A:HPMC E3	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	0,5	37
11	50	50/40/10 A:HPMC E3:TPGS	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	0,5	52
12	50	50/40/10 A:PVA-P:TPGS	PVA-P	2	9/1 Ацетон/вода	4	0,5	52
13	50	50/40/10 A:PVP VA64:TPGS	PVP VA64	2	Ацетон	4	0,5	94

Таблица 2

Условия сушки распылением часть B

№ графы	Содержание активного вещества в составе - сухая основа [мас. %]	Описание состава	Тип полимера	Загрузка полимера в раствор [мас. %]	Растворитель	Содержание твердых веществ в растворе для распыления [мас. %]	Размер партии [г]	Сырой выход [%]
1	10	10%A:HPMCAS-M	HPMCAS-M	3,6	Ацетон	4	2	100
2	25	25%A:HPMCAS-M	HPMCAS-M	3,6	Ацетон	4	0,8	87
3	25	25%A:PVP VA64	PVP VA64	3,6	Ацетон	4	0,8	82
4	25	25%A:PVA-P	PVA-P	3,6	9/1 MeOH/Вода	4	0,8	90
5	25	10%A:HPMC E3	HPMC E3	3,6	9/1 MeOH/Вода	4	0,8	64
6	25	25/65/10 A:PVP VA64:TPGS	PVP VA64	3	Ацетон	4	1	91
7	25	25/65/10 A:PVA-P:TPGS	PVA-P	3	Ацетон	4	1	94
8	25	25/65/10 A:HPMC E3:TPGS	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	1	25
9	50	50% A:PVA-P	PVA-P	2	9/1 Ацетон/вода	4	0,5	100
10	50	50% A:HPMC E3	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	0,5	37
11	50	50/40/10 A:HPMC E3:TPGS	HPMC E3	2	9/1 Метанол/вода	4	0,5	52
12	50	50/40/10 A:PVA-P:TPGS	PVA-P	2	9/1 Ацетон/вода	4	0,5	52
13	50	50/40/10 A:PVP VA64:TPGS	PVP VA64	2	Ацетон	4	0,5	94

6.2. Краткое содержание исследования фармакокинетики (ФК) соединения 1 на животных.

Соединение 1 содержит основный фрагмент и имеет pH-зависимый профиль растворимости. Ожидается, что при нормальном диапазоне pH в желудке растворимость и биодоступность будут варьироваться, что приведет к изменчивости ФК внутри и между пациентами. Были предприняты in-vitro и in-vivo оценки разнообразных смесей в капсуле (BIC - Blend in Capsule), чтобы минимизировать зависимость pH от высвобождения лекарственного вещества.

Была проведена систематическая разработка состава, в результате которой были выбраны три состава (традиционный состав (F4-1 в табл. 11) (A), улучшенный состав (F15, табл. 27) (B) и дисперсия, полученная с помощью сушки распылением (графа 1, табл. 1, 2) (SDD) (C)) для оценки в ФК исследовании на собаках. Состав A (традиционные эксципиенты) продемонстрировал наибольшую вариабельность воздействия и снижение воздействия при увеличении pH желудка. Состав C (SDD) показал самые высокие воздействия, но имел умеренное снижение воздействия при повышенном желудочном pH.

Состав B был рекомендован в качестве основы для разработки первого применения состава у человека (FIH - First In Human). Смешивание подкислителя (например, лимонную кислоту) и поверхностно-активного средства (например, лаурилсульфат натрия) обеспечивало синергетический эффект, контролируя местный pH, и одновременно увеличивало растворимость лекарственного средства. Оба состава B и C продемонстрировали потенциал для снижения влияния желудочного pH. В составе C использовали аморфное SDD промежуточное соединение лекарственного средства.

6.3. Исследование 1 прототипов составов.

Семь смесей соединения 1 были приготовлены с помощью способа, описанного на фиг. 1, для оценки высвобождения (растворения) лекарственного средства. Композиции каждой смеси проиллюстрированы в табл. 3. Функциональные эксципиенты были сгруппированы в три класса: подкислители (винная кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота), ингибиторы осаждения (PEG4000 и гидроксипропилцеллюлоза) и солюбилизатор (гидроксипропил-бета-циклодекстрин).

Таблица 3

Композиции прототипов составов (исследование 1)

(% мас./мас.)	**F1-1**	**F1-2**	F1-3	F1-4	F1-5	F1-6	F1-7
Цитратная соль соединения 1	26,7						
MCC PH102	33,8	23,8					
Маннит	33,8	23,8					
Винная кислота		20					
Фумаровая кислота			20				
Лимонная кислота				20			
PEG4000					20		
HPC						20	
HP-β-CD							20
Kollidon CL	4,0						
Коллоидный SiO_2	0,6						
Стеариновая кислота	1,0						
Общий	100						
Общая масса (мг)	250						

HPC=гидроксипропилцеллюлоза;

HP-β-CD=гидроксипропил-бета-циклодекстрин;

MCC=микрокристаллическая целлюлоза;

PEG=полиэтиленгликоль.

Условие растворения 1 (табл. 4) использовали для оценки высвобождения составов исследования 1 (раздел 6.3) в капсулах с оболочками из желатина (фиг. 2) и HPMC (фиг. 3). Двухэтапное условие растворения 2 (табл. 5) также использовали для оценки высвобождения составов исследования 1 в капсулах с оболочками из желатина (фиг. 4) и HPMC (фиг. 5).

Условия растворения 1.

Таблица 4

Исследование 1. 2 Способа растворения состава (FaSSIF)

Параметр растворения	**Настройки**
Аппарат	USP аппарат II (лопасть)
Среда растворения	FaSSIF (pH 6,8)
Объем среды	900 мл
Температура среды	37 ± 0.5°C
об./мин (RPM)	75 об /мин в течение первых 60 мин и при бесконечности (250 об /мин в течение следующих 15 мин)
Время отбора проб	10, 15, 20, 30, 45, 60 и 75 мин
Объем образца	1,5 мл (без замены среды)
Промывочный объем	3,0 мл
Отводимый объем	2,0 мл
Фильтр	10 мкм полнопроточный фильтр UHMW PE
Анализ	ВЭЖХ (УФ 230 нм)

RPM=обороты в минуту;

USP=Фармакопея США;

FaSSIF=имитация кишечного сока натощак.

Условия растворения 2.

Таблица 5

Способ растворения для исследования состава 1 (двухэтапный)

Параметр растворения	**Настройки**
Аппарат	USP аппарат II (лопасть)
Температура среды об /мин (RPM)	37°C ± 0.5°C 75 об /мин
Объем отбираемой пробы	1,5 мл (без замены среды)
Промывочный объем	3,0 мл
Отводимый объем	2,0 мл
Фильтр	10 мкм полнопроточный фильтр UHMW PE
Анализ	ВЭЖХ (УФ 230 нм)
Среда растворения 1	0,1N HCl (pH ~ 1,2, для желудочного pH)
Объем среды	750 мл
Время отбора проб	10, 15, 20, 30, 45 и 60
Среда растворения 2	0,2M трехосновный фосфат натрия прибавляли в сосуд. Довели pH в сосуде до 6,80 ± 0,05
Объем среды	250 мл
Время отбора проб	10, 15, 20, 30, 45 и 60 (после прибавления)

RPM=обороты в минуту;

USP=Фармакопея США;

FaSSIF=имитация кишечного сока натощак.

Выводы из исследования 1 включают исключение эксципиентов (винной кислоты, гидроксипропилцеллюлозы и HP-β-CD) из рассмотрения из-за не продемонстрированной способности смягчать влияние pH желудка, определяемое процентом высвобождения лекарственного средства.

Соединение 1 осаждали во время буферной стадии (pH 6,8) 2-этапного растворения в желатиновых капсулах F1-2 (винная кислота).

Высвобожденное процентное содержание F1-5 (PEG4000) было низким в условиях FaSSIF.

Процентное содержание, высвобождаемое F1-6 (FLPC), был низким как в FaSSIF, так и в 2-этапном растворении.

6.4. Исследование 2 прототипов составов.

Шесть смесей соединения 1 были приготовлены в соответствии со способом, показанными на фиг. 1 для оценки высвобождения (растворения) лекарственного средства. Композиции каждой смеси проиллюстрированы в табл. 6. Составы были оценены на основе комбинаций различных функциональных эксципиентов, таких как поверхностно-активное средство (SLS), подкислитель+ингибитор осаждения (фумаровая кислота или лимонная кислота+PEG4000), подкислитель+поверхностно-активное средство (лимонная кислота+SLS), ингибитор осаждения+поверхностно-активное средство (PEG4000+SLS), подкислитель+ингибитор осаждения+поверхностно-активное средство (лимонная кислота+PEG4000+SLS).

См. табл. 7.

Таблица 6

Композиции прототипов составов (исследование 2)

(% мас./мас.)	F2-1	F2-2	F2-3	F2-4	F2-5	F2-6
Цитратная соль соединения 1	26,72					
MCC PH102	13,84	13,84	28,84	18,84	18,84	8,84
Маннит	13,84	13,84	28,84	18,84	18,84	8,84
Фумаровая кислота	20					
Лимонная кислота		20		20		20
PEG4000	20	20			20	20
SLS			10	10	10	10
Kollidon CL	4,0					
Коллоидный SiO_2	0,6					
Стеариновая кислота	1,0					
Общий	100					
Общая масса (мг)	250					

MCC=микрокристаллическая целлюлоза;

PEG=полиэтиленгликоль;

SLS=лаурилсульфат натрия.

В дополнение к вышеупомянутым шести улучшенным составам для оценки высвобождения (растворения) лекарственного средства была также приготовлена одна смесь, содержащая высушенную распылением дисперсию (SDD) соединения 1. Композиция смеси состава SDD проиллюстрирована в табл. 7.

Промежуточное соединение SDD получали следующими способами: соединение 1 растворяли в ацетоне в сосуде 1. HPMC и TPGS растворяли в воде (нагретой до около 80°C) в сосуде 2. Затем активный фармацевтический ингредиент API (active pharmaceutical ingredient) в растворе ацетона добавляли к водному раствору HPMC/TPGS в соотношении 4:6 и смешали с получением прозрачного и гомогенного раствора. Затем раствор подавали в Buchi B-290 при заданных скорости потока и температуре на входе.

Порошок промежуточного соединения SDD был получен в сосуде для сбора.

Смесь 10 г состава готовили в соответствии со способом, изложенным в фиг. 1, причем соединение 1 представляло собой SDD.

Таблица 7

Композиции прототипа состава F2-7 в исследовании 2 (SDD)

Компонент	**% мас./мас.**	**Масса на капсулу (мг)**
Свободное основание соединения 1	20	135,1 мг промежуточного соединения SDD (37/53/10 свободное основание соединения 1 /HPMC/TPGS) (54,0% мас./мас. от состава)
HPMC	28,6	
TPGS	5,4	
MCC PH102	20,2	50,45
Маннит	20,2	50,45
Kollidon CL	4,0	10
Коллоидный SiO_2	0,6	1,5
Стеариновая кислота	1,0	2,5
Общий	100	250

HPMC=гидроксипропилметилцеллюлоза;
MCC=микрокристаллическая целлюлоза;
TPGS=витамин E (d-α-токоферил)полиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

Условие растворения 1 (табл. 4) использовали для оценки высвобождения составов исследования 2 в капсулах с оболочками из желатина (фиг. 6) и HPMC (фиг. 7). Условие растворения 3 (табл. 8) также использовали для оценки высвобождения составов исследования 2 в капсулах с оболочками из желатина (фиг. 8) и HPMC (фиг. 9).

Среди составов, представленных в табл. 6, один SLS (F2-3) и в сочетании с кислотой (F2-4) или полимером (F2-5) обеспечивают более высокий процент высвобождения по сравнению с другими составами, предполагая, что SLS важен для быстрого и немедленного высвобождения соединения 1. Комбинация кислоты и полимера (F2-1, F2-2) не дает синергетического эффекта. Аналогично комбинация SLS, кислоты и полимера (F2-6) не приводит к полному высвобождению соединения 1 в желатиновых капсулах до момента времени бесконечности и имеет немного более медленное высвобождение в капсулах из FLPMC. Следовательно, PEG4000 не улучшает высвобождение лекарственного вещества и поэтому был исключен из дальнейшей оценки. SDD (F2-7) имеет более медленный профиль высвобождения, но полностью высвобождается до момента бесконечности

Растворимость соединения 1 определяли при разнообразном процентном содержании лаурилсульфата натрия (SLS). 0,03% SLS был выбран в качестве среды для условий растворения 3. Образцы фильтровали с использованием нейлонового шприцевого фильтра 0,2 мкм и анализировали с помощью СВЭЖХ-УФ с использованием параметров метода, перечисленных в табл. 9.

Таблица 8

Растворимость цитрата соединения 1 с SLS в фосфатном буфере при pH 6.5

% SLS	**Растворимость (мг соли/мл)**
0,01	0,000
0,02	0,001
0,03	0,054
0,05	0,336
0,1	0,807

SLS=лаурилсульфат натрия.

Таблица 9

Условия СВЭЖХ для стабильности состава

Параметр СВЭЖХ	**Настройки**		
Колонка	Waters Acquity UPLC CSH C18		
Габаритные размеры	3,0 × 150 мм		
Размер частиц	1,7 мкм		
Температура колонки	45°C		
Температура автодозатора	5°C		
Подвижные фазы	A: 0,01% ТФУ в воде B: Ацетонитрил		
Вводимый объем	4 мкл		
Скорость потока	0,5 мл/мин		
Время прогона	26 мин		
Длина волны детектора	244 нм		
Градиент	Время (мин)	A%	B%
	0,0	90	10
	1,0	90	10
	14,0	50	50
	20,0	10	90
	21,0	10	90
	21,1	90	10
	26,0	90	10

6.5. Исследование 3 прототипов составов.

Исследование 3 включало капсулы, приготовленные в исследованиях 1 и 2. F3-1 представлял собой F1-1 из исследования 1, заполненный в белые непрозрачные желатиновые капсулы размера № 00. F3-2 представлял собой F1-4 из исследования 1, заполненный в белые непрозрачные желатиновые капсулы размера № 00. F3-3 представлял собой F1-3 из исследования 2, заполненный в белые непрозрачные желатиновые капсулы размера № 00. F3-4 представлял собой чистый порошок промежуточного SDD, заполненный в белые непрозрачные желатиновые капсулы размера № 00. Из-за низкой насыпной плотности промежуточного SDD максимальное количество 108,08 мг было заполнено в оболочку капсулы, что эквивалентно 40 мг дозы свободного основания соединения 1. F3-5 соответствовал F2-7 из исследования 2, спрессованный в таблетку. 200 мг смеси F3-5 сжали в одну таблетку с помощью пресса Carver, используя усилие уплотнения 2000 фунтов и стандартный инструмент с плоской поверхностью. F3-6 содержал компоненты состава, аналогичные F3-5, но с повышенным уровнем разрыхлителя (Kollidon CL), равным 10% вместо 4%. F3-6 получали так же, как в исследовании 2 был получен F2-7. Чтобы сравнить профиль растворения с F3-4 и F3-5, F3-6 содержал 200 мг смеси, заполненной в желатиновые капсулы размера № 0, чтобы обеспечить ту же дозировку 40 мг, что и в F3-4 и F3-5. Композиции каждой смеси проиллюстрированы в табл. 3.

Таблица 10

Композиции прототипов составов (исследование 3)

(% мас./мас.)	F3-1	F3-2	F3-3	F3-4	F3-5	F3-6
Цитратная соль соединения 1	26,7					
Соединение 1 SDD[1]				100	54,0	54,0
MCC PH102	33,8	23,8	28,84		20,2	17,2
Маннит	33,8	23,8	28,84		20,2	17,2
Лимонная кислота		20				
SLS			10			
Kollidon CL	4,0				4,0	10,0
Коллоидный SiO_2	0,6				0,6	0,6
Стеариновая кислота	1,0				1,0	1,0
Общий	100					
Общая масса (мг)	250			108,08	200	200
Миллиграмм соединения 1	50			40		

MCC=микрокристаллическая целлюлоза;
SLS=лаурилсульфат натрия;
F3-1=F1-1 (исследование 1);
F3-2=F1-4 (исследование 1);
F3-3=F2-3 (исследование 2);
F3-5 (сжатый в таблетку)=F2-7 (исследование 2 получали в виде капсулы).
[1] SDD=37/53/10% мас./мас./мас., свободное основание соединения 1/HPMC/TPGS.

Поскольку не наблюдалось значительного различия в показателях растворения между желатиновыми капсулами и HPMC-капсулами одного и того же состава в исследовании 1 и исследовании 2, желатиновые капсулы были выбраны в последующих оценках растворения. Условие растворения 3 (табл. 8) использовали для оценки высвобождения составов исследования 3 (фиг. 10). Исследование 3 включает желатиновые капсулы, приготовленные в исследованиях 1 и 2 и проанализированные с использованием способа растворения 3, также используемого для оценки образцов исследования 2 (фиг. 8).

F3-1 приготовили в исследовании 1, как F1-1. F3-2 приготовили в исследовании 1, как F1-4. F3-3 приготовили в исследовании 2, как F2-3. F3-4 содержал только промежуточный SDD, заполненный в капсулы. F3-5 получали в исследовании 2, как и F2-7 SDD, и сжимали в таблетку. F3-6 представлял собой новый состав SDD (с повышенным уровнем разрыхления) для исследования 3.

F3-3 продемонстрировал самое быстрое высвобождение лекарственного средства среди всех шести составов, подтверждая выводы исследования 2, т.е. SLS внес ключевой вклад в усиление профиля высвобождения лекарственного средства. F3-2 (лимонная кислота) продемонстрировала профиль растворения, сходный с таковым для F3-1 (традиционный), подразумевая, что одна кислота не так эффективна, как SLS, для усиления растворения лекарственного средства. Растворение нового SDD состава F3-6 было улучшено по сравнению с оригинальным составом SDD, скорее всего, из-за повышенного уровня разрыхлителя в составе. Тем не менее он все еще был медленнее, чем F3-3, улучшенный состав с SLS. F3-5 (SDD таблетка) не распадался, и добавление суперразрыхлителя (например, Ac-Di-Sol, кроскармеллозы натрия), вероятно, было бы благоприятно для высвобождения лекарственного средства, если в будущем исследуется состав в таблетках.

6.6. Исследование 4 прототипов составов.

В исследовании 4 оценивали подкислитель, поверхностно-активное средство и комбинации подкислителя и поверхностно-активного средства. Семь смесей соединения 1 были приготовлены в соответст-

вии со способом, изложенным на фиг. 1, для оценки высвобождения (растворения) лекарственного средства. Композиции каждой смеси проиллюстрированы в табл. 11. В этом исследовании значения содержания лекарственного средства были снижена с 26,7% (доза 50 мг) до 13,36% (доза 20 мг), а массу содержимого установили равной 200 мг, чтобы это соответствовало содержанию дозы, необходимому в ФК исследовании на животных.

Таблица 11

Композиции прототипов составов (исследование 4)

(% мас./мас.)	F4-1	F4-2	F4-3	F4-4	F4-5	F4-6	F4-7
Цитратная соль соединения 1	13,36						
Соединение 1 SDD[1]							27,88
MCC PH102	40,52	35,52	35,52	38,02	33,02	33,02	33,26
Маннит	40,52	35,52	35,52	38,02	33,02	33,02	33,26
Лимонная кислота		10			10		
Фумаровая кислота			10			10	
SLS				5	5	5	
Kollidon CL	4						
Коллоидный SiO_2	0,6						
Стеариновая кислота	1						
Общий	100						
Общая масса (мг)	200						

MCC=микрокристаллическая целлюлоза;

SLS=лаурилсульфат натрия.

[1] SDD=37/53/10% мас./мас./мас., свободное основание соединения 1/HPMC/TPGS.

Условие растворения 3 (табл. 8) использовали для оценки высвобождения составов исследования 4 (фиг. 11) в капсулах с оболочками из желатина.

Состав с лимонной кислотой+SLS (F4-5) превосходил другие составы по высвобождению при растворении, хотя различие не является значительным в используемых условиях растворения. Дозировка в исследовании 4 была уменьшена с 50 мг на капсулу, использованную в исследованиях 1-3, до 20 мг на капсулу, чтобы имитировать дозировку, использованную в последующем ФК исследовании на животных.

Распад капсул SDD (F4-7) происходит медленно из-за большого количества неполярного HPMC в промежуточном продукте, высушенном распылением.

F4-1 (традиционный), F4-5 (улучшенный: лимонная кислота+SLS) и F4-7 (приспособленный: SDD) выбраны для оценки стабильности в течение 1 месяца (раздел 6.7) и оценки в ФК исследовании на собаках (раздел 6.8).

6.7. Предварительные результаты стабильности для выбранных составов капсул.

Три выбранные состава из исследования 4 (раздел 6.6) оценивали на стабильность в условиях открытой чашки Петри. Анализ и примеси были оценены для хранения до 1 месяца при 25°C/60% относительной влажности (RH - relative humidity) и 40°C/75% относительной влажности RH. Жидкостная хроматография была использована для оценки образцов.

Таблица 12

Результаты анализа ВЭЖХ и примесей для выбранных составов

Состав	Анализ	RRT									Общее содержание примесей
		0,36	0,41	0,84	0,89	0,95	0,96	0,98	1,04	1,10	
F4-1											
Исходное	85,7	НО	НО	НО	< QL	0,51	НО	0,33	< QL	0,32	1,16
2W 40°C/75% RH	90,9	НО	НО	НО	< QL	0,50	0,06	0,32	< QL	0,31	1,20
1M 25°C/60% RH	90,5	НО	НО	НО	< QL	0,50	НО	0,32	< QL	0,32	1,14
1M 40°C/75% RH	90,0	НО	НО	НО	< QL	0,50	НО	0,32	< QL	0,32	1,14
F4-5											
Исходное	85,3	НО	НО	НО	< QL	0,50	< QL	0,33	< QL	0,31	1,15
2W 40°C/75% RH	87,8	НО	НО	< QL	< QL	0,51	< QL	0,33	< QL	0,31	1,15
1M 25°C/60% RH	88,2	< QL	< QL	НО	< QL	0,51	< QL	0,33	< QL	0,31	1,15
1M 40°C/75% RH	71,9	< QL	< QL	НО	< QL	0,51	< QL	0,33	< QL	0,30	1,15
F4-7											
Исходное	95,5	НО	0,05	НО	< QL	0,52	< QL	0,40	< QL	0,31	1,28
2W 40°C/75% RH	96,3	НО	< QL	НО	0,06	0,52	< QL	0,39	< QL	0,31	1,27
1M 25°C/60% RH	95,7	НО	< QL	НО	< QL	0,52	НО	0,39	< QL	0,31	1,22
1M 40°C/75% RH	93,3	НО	< QL	НО	0,08	0,52	НО	0,39	< QL	0,31	1,29

QL=предел количественного определения=0,05%;
RRT (relative retention time)=относительное время удерживания;
затененные клетки=изменение наблюдали;
НО=не определено.

Никаких существенных изменений в анализе не наблюдалось за исключением F4-5 при условии 1 месяц 40°C/75%RH. Поскольку не было никаких изменений в профиле примесей, этот результат, вероятно, был связан с массой содержимого капсулы или методикой экстракции, используемой в методе анализа.

Никаких значительных изменений (≥0,10%) для примесей не наблюдалось ни в одном из составов. F4-5 имел эквивалентные значения содержания примесей (нет ≥QL). F4-1 и F4-7 каждый имел одну примесь, содержание которой возрастает >QL при условии 40°C/75%RH. Результат F4-1 (RRT 0,96) с примесью не был воспроизведен для образца 1 месяц, 40°C/75%RH, и не был аналогичным в родственном образце. Результат с примесью F4-7 (RRT 0,89) действительно повторялся через 2 недели и 1 месяц в образцах 40°C/75%RH и был аналогичным в родственном образце.

Приемлемая стабильность была продемонстрирована для трех составов при хранении в течение 1 месяца при 25°C/60%RH и 40°C/75%RH.

6.8. Обзор ФК на собаках.

Три состава были протестированы в ФК исследовании на животных, чтобы оценить воздействие и выявить первый прототип в человеческом препарате.

В данном исследовании 15 самцам собак натощак (5 на группу) вводили две дозы пентагастрина (0,006 мг/кг) для увеличения секреции желудочной кислоты внутримышечным путем, разделенные периодом 60 мин. Одну капсулу 20 мг соединения 1 (эквивалентно ~2 мг/кг) вводили через 30 мин после

второй дозы пентагастрина.

После 1 недели отмывочного периода все животные голодали, им вводили пероральную дозу 40 мг фамотидина для ингибирования продукции желудочной кислоты приблизительно за 30 мин до введения одной капсулы соединения 1 по 20 мг.

Желудочный pH у каждого животного измеряли до введения предварительного лечения и до введения соединения 1. Образцы крови отбирали у каждого животного для получения концентраций соединения 1.

Составы, протестированные в данном исследовании описаны в табл. 11 и суммированы ниже.

F4-1. Традиционный состав: 10% соединения 1.

F4-5. Улучшенный состав: 10% соединения 1+10% лимонной кислоты+5% SLS.

F4-7. Приспособленный состав: промежуточный, высушенный распылением (10% активного соединения, 14,8% HPMC, 2,8% TPGS) с традиционными эксципиентами.

В табл. 13 перечислены желудочный pH и результаты ФК для исследования. На фиг. 12, 13 и 14 проиллюстрирована концентрация соединения 1 в плазме в течение 24 ч после введения дозы. На фиг. 15 проиллюстрировано сравнение AUC и C_{max} в трех разных составах в двух группах собак с контролем pH.

Таблица 13

Средние фармакокинетические параметры после однократного перорального введения капсул соединения 1 самцам собаки породы бигль

Состав	Предварительное лечение	Желудочный pH[1]	T_{max} (ч)[2]	C_{max} (нг/мл)	$AUC_{24ч}$ (нг*ч/мл)
F1 (Стандартный)	Пентагастрин	3,4 (2,2-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	492±160	3520±1610
	Фамотидин	7,5 (7,1-7,9)	2,0 (1,0-4,0)	292±80,4	2160±726
F5 (Улучшенный)	Пентагастрин	2,7 (2,2-3,8)	4,0 (2,0-4,0)	385±65,9	2610±926
	Фамотидин	7,5 (7,3-7,7)	2,0 (1,0-4,0)	382±84,6	2610±936
F7 (Приспособленный)	Пентагастрин	2,4 (1,9-3,2)	2,0 (2,0)	686±131	3610±1070
	Фамотидин	7,1 (5,5-7,7)	2,0 (2,0-4,0)	475±112	3370±877

$AUC_{24\ ч}$=площадь под кривой концентрация в плазме от времени 0 до 24 ч после введения дозы;

C_{max}=максимальная концентрация в плазме;

T_{max}=время до достижения максимальной концентрации в плазме (C_{max}).

[1] pH желудка измеряли до введения соединения 1; среднее по каждой группе и диапазону.

[2] Значения T_{max} указываются, как медиана (диапазон), в то время как другие параметры указываются, как среднее ± SD (n=5).

Традиционный состав (F4-1) демонстрировал наибольшую вариабельность воздействия между двумя pH лечебными группами и не предлагался в качестве состава FIH.

Приспособленный состав (F4-7), содержащий SDD, демонстрирует более высокие значения C_{max} и AUC, чем улучшенный состав (F4-5), и демонстрирует меньшую вариабельность по сравнению с F4-1.

Улучшенный состав (F4-5), содержащий кристаллический API, продемонстрировал наиболее согласующиеся значения C_{max} и AUC как в условиях низкого, так и высокого желудочного pH. Средние значения C_{max} и AUC были приблизительно эквивалентны F4-1, а среднее значение AUC составляло 75%, а C_{max} составляло приблизительно 65% от результатов F4-7.

Улучшенный состав был выбран для состава FIH из-за более стабильных ФК результатов в исследуемом диапазоне pH и исключения разброса параметров, обусловленного производством сушкой распылением (SDD).

6.9. Выводы.

Клиническое воздействие соединения 1 может варьироваться в зависимости от pH желудка пациента. Была предпринята систематическая разработка состава, чтобы минимизировать влияние вариабельности pH желудка на воздействие, тем самым уменьшая вариабельность ФК внутри и между пациентами.

Улучшенная композиция, содержащая лимонную кислоту и лаурилсульфат натрия, продемонстрировала минимальную вариабельность воздействия при изменении pH желудка при ФК исследовании на животных.

Приспособленный состав, содержащий SDD, имел самое высокое общее воздействие и показал умеренную вариабельность по отношению к воздействию желудочного pH. Учитывая диапазон доз,

представляющий интерес для клинических исследований, именно вариабельность воздействия, а не абсолютное воздействие, представляет наибольший интерес. Состав требовал дополнительный этап сушки распылением в способе производства и предлагал небольшое преимущество по сравнению с улучшенным составом.

6.10. Краткое содержание исследования разработки первого применения соединения 1 у человека (FIH).

Соединение 1 предназначено для лечения колоректального рака. Большая часть пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы (PPI), может иметь более высокий pH в желудке, чем нормальные пациенты. Соединение 1 имеет pH-зависимый профиль растворимости, что приводит к потенциальной вариабельности ФК внутри и между пациентами. Разработка смеси состава в капсуле была предпринята для минимизации pH зависимости высвобождения лекарственного вещества.

Улучшенный состав, сочетающий подкислитель (лимонная кислота) и поверхностно-активное вещество (лаурилсульфат натрия) для контроля местного pH и повышения растворимости лекарственного средства, демонстрирует минимальное изменение воздействия соединения 1 у собак, предварительно обработанных пентагастрином (увеличивает секрецию желудочной кислоты) или фамотидином (ингибирует продуцирование желудочной кислоты). Этот состав представлял собой исходный состав для исследований по разработке состава FIH.

Была проведена систематическая разработка и оценка (стабильность и растворение) составов, содержащих традиционные эксципиенты, подкислители, поверхностно-активные средства, антиоксиданты и смазывающие вещества. Сочетание поверхностно-активного средства и подкислителя улучшило химическую стабильность по сравнению только с поверхностно-активным средством, при этом фумаровая кислота имела лучшую химическую стабильность, чем лимонная кислота. Составы, содержащие лимонную кислоту (низкая доза в желатиновых капсулах), показали разрушение оболочки капсулы в ускоренных испытаниях на стабильность. Поэтому фумаровая кислота была выбрана в качестве подкислителя вместо лимонной кислоты в составе. Исходя из данных программы ускоренных испытаний на стабильность (ASAP) состав FIH имел предполагаемый срок годности три года при комнатной температуре независимо от упаковки и добавления осушителя.

Прибавление поверхностно-активного средства и подкислителя к традиционному составу уменьшало различия в профиле высвобождения при растворении во всем физиологическом диапазоне pH, причем буферная система с pH 6,8 имела самое быстрое высвобождение. Вариабельность высвобождения при растворении между капсулами была отмечена в составах, содержащих фумаровую кислоту и лауретсульфат натрия, заполненных в оболочки капсул HPMC. Следует отметить, что вариабельность растворения была существенно минимизирована, когда один и тот же состав был залит в капсулы с желатиновыми оболочками. Таким образом, желатиновые капсульные оболочки были рекомендованы для данного состава.

Составы FIH были успешно масштабированы до 2 кг. Диапазон клинических доз составляет от 1 до 150 мг, и обычная смесь может не охватывать весь диапазон. Кроме того, морфология игольчатых частиц лекарственного вещества приводила к ухудшению текучести смесей с высокой лекарственной нагрузкой. Первоначально исследования были нацелены на три содержания капсул (1, 5 и 25 мг), однако при балансировке содержания лекарственного средства для проходимого потока и размера капсулы максимальное содержание капсулы была снижено до 20 мг. Поток смеси, стратификация однородности капсулы и налипание на набивочный штифт могут представлять собой производственные проблемы, которые контролировались во время разработки.

6.11. Введение.

Целью программы разработки исследования первого применения соединения 1 у человека (FIH) было создание лекарственной формы для перорального применения с соответствующей фазой и немедленным высвобождением и способа производства, который бы последовательно соответствовал требованиям безопасности и эффективности, предъявляемым к определению целевого профиля качества препарата (QTPP - Quality Target Product Profile) на протяжении всего предусмотренного срока годности продукта.

Прототип смеси в капсулах (BIC) был выбран на основе предыдущих ФК исследований на животных в качестве отправной точки для разработки состава FIH. Информация из исходного целевого профиля препарата (TPP) использовалась в качестве основы для разработки лекарственного препарата, которая обобщена в табл. 14.

Таблица 14

Целевой профиль препарата (исходный для FIH)

Лекарственная форма	Твердый состав для перорального применения (смесь, составленная в капсуле)
Доза	Целевой диапазон от 1 до 150 мг, полученный из нескольких вариантов содержания доз лекарственной формы
Хранение	Комнатная температура

Табл. 15 представляет современную форму определения целевого профиля качества препарата и пе-

речисляет тип информации, которая использовалась для предоставления дальнейших указаний при разработке составов FIH.

Таблица 15

Определение целевого профиля качества препарата (исходный для FIH)

Характеристики доставки/высвобождения	Соответствующий профиль растворения для твердой лекарственной формы для перорального применения с немедленным высвобождением
Характеристики безопасности и эффективности	Анализ: от 90 до 110% инструкция по применению препарата. Однородность содержимого: соответствует USP <905>. Связанные вещества (разлагающие вещества): соответствуют предлагаемому описанию. Микробиологическая чистота: соответствует USP <61> и USP <62>.
Соблюдение больным режима и схемы лечения	Капсула не больше, чем размера №0
Срок годности	≥ 18 месяцев при комнатной температуре

6.12. Разработка и оценка составов.

На основании ФК исследования на собаках в качестве основного состава для разработки состава FIH была выбрана смесь улучшенного состава (F4-5), содержащая подкислитель и поверхностно-активное средство в желатиновых капсулах (табл. 16). Одномесячное исследование стабильности F4-5 не показало никаких изменений в профиле примесей после хранения при 25°C/60%RH и 40°C/75%RH.

Таблица 16

Композиция прототипа состава в ФК исследованиях на собаках

Компонент	Состав F5 (% мас./мас.)
Соединение 1	13,36
Avicel PH102	33,02
Маннит	33,02
Лимонная кислота	10
Лаурилсульфат натрия	5
Kollidon CL	4
Коллоидный диоксид кремния	0,6
Стеариновая кислота	1
Общий процент	100
Общая масса (мг)	200
Содержание капсулы (мг)	20

6.13. Выбор дозировки и лекарственного средства.

Прогнозируемый диапазон клинических доз составляет от 1 до 150 мг, и были выбраны три вида содержания лекарственной формы (1, 5 и 25 мг).

Предварительная оценка нескольких вариантов содержания лекарственного средства была проведена на основе насыпной плотности и потенциального размера дозированной единицы получаемых смесей (табл. 17). Учитывая нижний предел массы содержимого капсулы, составляющий 75 мг с точки зрения технологичности, было определено, что самая низкое содержание лекарственного средства составляет 1,8% для дозировки, равной 1 мг. Желаемый размер капсулы представляет собой размер 1 или ниже с точки зрения соблюдения больным режима и схемы лечения. Поэтому подход "традиционное смешивание" считался неприменимым для сухого способа смешивания. В результате содержание лекарственного средства 6,8 и 22,5% были выбраны для обеспечения дозировки 5 мг и 25 мг соответственно. Низкое содержание лекарственного средства 1,8% и высокое содержание лекарственного средства 22,5% были оценены с точки зрения химической стабильности и растворения соответственно в последующих исследованиях по разработке состава.

Таблица 17

Характеристики состава и лекарственной формы

Содержание (мг)	Содержание лекарственного средства (%)	Насыпная плотность (г/мл)	Целевая масса содержимого (мг)	Размер капсулы	Максимальная масса содержимого (мг)	% от объема капсулы
1	1,8	0,44	75	4	92	82
5	1,8	0,44	375	00	400	94
5	6,8	0,41	100	3	123	81
25	13,5	0,32	250	00	291	86
25	22,5	0,30	150	1e1	162	93

6.14. Оценка стабильности состава и растворения.

Основной состав (табл. 16), выбранный из ФК исследования на животных, был оптимизирован для достижения желаемой стабильности состава и профиля растворения. Были проведены эксперименты для

определения подходящих типов и уровней эксципиентов для включения в состав FIH.

6.15. Влияние уровня эксципиента на растворение 10% лимонной кислоты и 5% SLS были использованы в основном составе. Для оптимизации уровня эксципиентов в качестве контроля были приготовлены шесть 25 мг составов в желатиновых капсулах: F18-1 (традиционный) и с различными уровнями подкислителя (лимонная кислота - CA) и поверхностно-активного средства (лаурилсульфат натрия - SLS) (табл. 18). Оценивали растворение каждого состава в среде FaSSIF с pH 6,5, и результаты приведены в табл. 19 и изображены на фиг. 16.

Таблица 18

Состав F18-1-F18-6. Разнообразные уровни подкислителя и поверхностно-активного средства

Компонент	Состав (% мас./мас.)					
	F18-1	F18-2	F18-3	F18-4	F18-5	F18-6
Соединение 1	22,5					
Aerosil 200	0,6					
Кросповидон	4					
Стеарат магния	1					
Лимонная кислота, безводная	0	0	0	5	10	5
Лаурилсульфат натрия	0	1	2,5	0	5	2,5
Avicel PH 102	18,0	17,7	17,4	16,7	14,2	16,1
Маннит	54,0	53,3	52,1	50,2	42,7	48,3

Таблица 19

Сравнение растворения F18-1-F18-6 в корзинках, 100 об/мин, pH 6,5 FaSSIF

Растворенный % (нормализуется до 100% при бесконечности) в FaSSIF							
	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин	75 мин
F1	16,0	42,9	63,0	75,1	83,1	88,7	100,0
F2	63,8	82,2	87,4	91,0	94,2	96,3	100,0
F3	64,0	82,2	86,7	90,6	93,5	95,9	100,0
F4	53,5	75,9	83,3	89,2	93,6	96,3	100,0
F5	65,4	86,6	90,8	93,7	95,5	96,4	100,0
F6	69,1	88,5	92,8	95,5	96,7	97,7	100,0
Растворенный % (как есть) в FaSSIF							
F1	13,7	36,8	54,0	64,4	71,2	76,0	85,7
F2	57,0	73,2	77,3	80,8	83,4	85,4	89,1
F3	57,7	74,4	79,0	82,4	85,2	87,1	90,5
F4	46,7	66,3	72,7	77,8	81,7	84,0	87,3
F5	60,9	80,7	84,6	87,3	89,0	89,8	93,2
F6	60,9	78,0	81,8	84,1	85,3	86,2	88,2

Условия растворения: 900 мл FaSSIF, аппарат I (корзинка), 100 об/мин;
FaSSIF=имитация кишечной жидкости в сытом состоянии (pH 6,5 и содержала 3 мМ таурохолата натрия, 0,75 мМ лецитина).

Самое медленное растворение имел традиционный состав (F18-1) без подкислителя или поверхностно-активного средства. F18-6 (5% CA и 2,5% SLS) имел самый быстрый профиль высвобождения, немного быстрее, чем F18-5 (5% CA и 5% SLS). Оба показали более быстрое высвобождение, чем F18-2 (1% SLS), F18-3 (2,5% SLS) и F18-4 (5% CA), что указывает на синергетический эффект подкислителя в сочетании с поверхностно-активным средством на растворение лекарственного средства. Профили высвобождения с уровнем поверхностно-активного средства 1% были сопоставимы с 5% SLS. Поэтому основной состав, содержащий 5% CA и 1% SLS, был выбран для последующих исследований по разработке состава.

6.16. Исследования стабильности с разнообразными разбавителями, подкислителями, антиоксидантами и смазочными материалами.

Были изучены исследования стабильности, оценивающие различные компоненты состава.

Лимонная кислота (CA) и стеариновая кислота (SA) показали деградацию в исследовании совместимости эксципиента. Поэтому альтернативные подкислители и смазочные средства были оценены для снижения потенциальных рисков стабильности. Состав F20-1 (традиционный) представляет собой контроль. Кроме того, были подготовлены 8 дополнительных составов. F20-2 содержит CA+SLS. F20-3 и F20-4 включают либо бутилированный гидрокситолуол (BHT), либо метабисульфит натрия (SMB) в качестве антиоксиданта. F20-5 и F20-6 содержат либо CA, либо SLS. F20-7 содержит альтернативный подкислитель (фумаровую кислоту). F20-8 и F20-9 содержит стеариновую кислоту или стеарилфумарат натрия в качестве альтернативного смазывающего средства (SA или SSF).

Композиции составов перечислены в табл. 20. Составы были заключены в капсулы с твердыми же-

латиновыми оболочками. Капсулы были упакованы в герметично закрытые при нагревании бутылки из HDPE (7 штук на бутылку) и были оценены на стабильность при 50°C/75%RH.

Таблица 20

Компонент 1 мг состава композиции, подвергнутой скринингу, и функция

Компонент	Состав (% мас./мас.)								
	F20-1	F20-2	F20-3	F20-4	F20-5	F20-6	F20-7	F20-8	F20-9
Соединение 1	1,84								
Разрыхлитель: Кросповидон	4								
Глидант: Aerosil 200	0,6								
Разбавитель: Avicel PH102	23,14	21,64	21,62	21,62	21,89	22,89	21,89	21,64	21,64
Разбавитель: Маннит	69,42	64,92	64,85	64,85	65,67	68,67	65,67	64,92	64,92
Солюбизатор: SLS	0	1	1	1	0	1	0	1	1
Подкислитель									
Лимонная кислота	0	5	5	5	5	0	0	5	5
Фумаровая кислота	0	0	0	0	0	0	5	0	0
Антиоксидант									
Бутилированный гидрокситолуол	0	0	0,1	0	0	0	0	0	0
Метабисульфит натрия	0	0	0	0,1	0	0	0	0	0
Смазывающее вещество									
Стеарат магния	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Стеариновая кислота	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Стеарилфумарат натрия	0	0	0	0	0	0	0	0	1

SLS=лаурилсульфат натрия.

6.17. Оценка формы превращения соединения 1.

Составы оценивали с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) вначале и после 1 месяца хранения при 50°C/75%RH для оценки превращения или диспропорционирования полиморфной формы цитратной соли соединения 1 (табл. 21). Наблюдали исчезновение пиков лекарственного средства при более низких углах дифракции, но изменение формы от формы B к форме A или диспропорционирование соли сложно обнаружить при уровне содержания лекарственного средства, равном 1,84%. XRPD также проводили на традиционных и улучшенных составах с более высоким содержанием DL (22% DL). Не было обнаружено никаких свидетельств изменения формы или диспропорционирования соли.

Таблица 21

Обобщение результатов порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) для F1-F9

Образец	Исходный	1 месяц (50°C/75%RH)
8204-014-F1	Кристаллический	Никаких серьезных изменений (пик при 5,5 °2θ исчезает)
8204-014-F2	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают
8204-014-F3	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают
8204-014-F4	Кристаллический	Пики лекарственных средств исчезают и пик при 26,1
		°2θ значительно уменьшается
8204-014-F5	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают
8204-014-F6	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают
8204-014-F7	Кристаллический	Пики при 5,5 и 28,8 °2θ исчезают
8204-014-F8	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают
8204-014-F9	Кристаллический	Пики лекарственного средства исчезают

Примечание. Основные пики формы B соединения 1, которые легко различимы, представляют собой три пика между 4 и 7° 2θ.

6.18. Внешний вид капсулы.

Внешний вид капсулы оценивали через 1 месяц при хранении при 50°C/75%RH. Все составы, содержащие CA, показали значительное разрушение оболочки капсулы. Лимонная кислота гигроскопична, и предполагалось, что поглощение влаги приводит к хрупкости оболочек капсул.

6.19. Химическая стабильность.

Разложение (RRT 0,88) наблюдали только для составов F20-1, F20-6, F20-7 после 1 месяца хранения при 50°C/75%RH (табл. 22). Эти составы не содержат лимонной кислоты. Формула продукта разложения RRT 0,88 согласно масс-спектрометрии $C_{24}H_{26}Cl_3N_7O_2$. Это соответствует потере фтористого водорода.

Эта примесь наблюдается в щелочных условиях.

Никакой деградации в составе не наблюдали (F20-2).

Таблица 22

Результаты влияния % примесей на стабильность для 1 мг составов 1-9

Время	Исходный % примесей								
Состав	F20-1	F20-2	F20-3	F20-4	F20-5	F20-6	F20-7	F20-8	F20-9
RRT 0,88									
Des-F 91516	0,52	0,51	0,52	0,5	0,52	0,52	0,51	0,51	0,51
CC-20048	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36
RRT 1,10				0,13					
Bis-F 91516	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Всего примесей	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Время	1 месяц при 50C/75%RH								
Состав	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
RRT 0,88	0,15					0,31	0,09		
Des-F 91516	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
CC-20048	0,36	0,37	0,36	0,36	0,36	0,37	0,36	0,36	0,36
RRT 1,10									
Bis-F 91516	0,32	0,32	0,32	0,33	0,33	0,32	0,33	0,32	0,32
Всего примесей	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,5	1,3	1,2	1,2

Примечание. Сообщается только о пиках ≥ количественного уровня.

6.20. Исследования стабильности капсул с двумя подкислителями и оболочками HPMC/желатин.

Были изготовлены пять составов по 1 мг, инкапсулированных в капсулы с желатиновыми оболочками или оболочками из гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), и оценены на стабильность. F20-2, F20-5, F20-6 и F20-7 ранее были описаны в табл. 20. Новый состав, F23-14, содержит в качестве подкислителя фумаровую кислоту (FA), которую заменили лимонной кислотой. Составы перечислены в табл. 23.

Таблица 23

Композиция составов 1 мг

Компонент	Состав (% мас./мас.)				
	F20-2	F20-5	F20-6	F20-7	F23-14
Соединение 1	1,84				
Кросповидон	4				
Aerosil 200	0,6				
Стеарат магния	1				
Avicel PH102	21,64	21,89	22,89	21,89	21,64
Маннит	64,92	65,67	68,67	65,67	64,92
Подкислитель					
Лимонная кислота	5	5	0	0	0
Фумаровая кислота	0	0	0	5	5
Лаурилсульфат натрия	1	0	1	0	1

Внешний вид капсулы и образование продукта разложения RRT 0,88 контролировали на стабильность, и результаты до 3 месяцев представлены в табл. 24.

Составы F20-2 и F20-5, содержащие лимонную кислоту и инкапсулированные в капсулы с желатиновыми оболочками, проявляли хрупкость капсул через 3 месяца при 40°C/75%RH и разрушение капсул через 1 месяц при 50°C/75%RH. Никаких изменений во внешнем виде не было отмечено для любого другого состава оболочки капсулы.

Состав F6, содержащий SLS и не содержащий подкислителя, имел самый высокий уровень продукта разложения RRT 0,88. Добавление подкислителя улучшило химическую стабильность. Состав F23-14 (FA+SLS) показал более низкие уровни RRT 0,88, чем состав F20-2 (CA+SLS).

F23-14 (FA+SLS) и F20-7 (FA) в оболочках из HPMC и желатина и F20-5 (CA) в оболочках из FLPMC показали приемлемые результаты в ускоренном испытании на стабильность.

Таблица 24

Результаты стабильности для составов 1 мг

Состав	Оболочка	% RRT 0,88 разложения продукта				Внешний вид капсулы	
		40°C/75%RH		50°C/75%RH		40°C/75%RH	50°C/75%RH
		1 Мо	3 Мо	1 Мо	2 Мо	3 Мо	1 Мо
F2 (CA+SLS)	HPMC	0,02	0,06	0,11	0,17	Без изменений	Без изменений
	Желатин	0	0,04	0	NT	Хрупкость	Ломкость
F5 (CA)	HPMC	0	0,03	0,05	0,08	Без изменений	Без изменений
	Желатин	0	0,03	0	NT	Хрупкость	Ломкость
F6 (SLS)	HPMC	0,04	0,17	0,2	0,40	Без изменений	Без изменений
	Желатин	0,03	0,13	0,31	NT	Без изменений	Без изменений
F7 (FA)	HPMC	0	0	0	0,02	Без изменений	Без изменений
	Желатин	0	0	0,09	NT	Без изменений	Без изменений
F14 (FA+ SLS)	HPMC	0	0	0,02	0,03	Без изменений	Без изменений
	Желатин	0	0	0,03	0,03	Без изменений	Без изменений

CA=лимонная кислота;
FA=фумаровая кислота;
NT=не тестировали;
SLS=лаурилсульфат натрия.

Программа оценки ускоренного испытания на стабильность (ASAP) была выполнена для смесей составов F23-14 (FA+SLS) и F20-5 (CA) (табл. 25). Состав F23-14 продемонстрировал более низкие уровни продукта разложения RRT 0,88 на протяжении всего исследования.

Таблица 25

Условия стабильности ASAP и уровни разложения продукта RRT 0,88

Образец	Время (дни)	Условия хранения	% RRT 0,88	
			F5 - CA	F14 - FA+SLS
1	0	Исходный	НО	НО
2	0		НО	НО
3	8	52°C/60% RH	НО	НО
4	14		0,02	НО
5	7	60°C/11% RH	0,01	НО
6	14		0,01	НО
7	1	70°C/28% RH	НО	НО
8	11		0,13	0,02
9	1	69°C/81% RH	0,04	0,02
10	2		0,06	0,05
11	1	79°C/9% RH	0,02	НО
12	7		0,14	0,04
13	3	49°C/85% RH	НО	НО
14	14		0,01	0,02
15	1	79°C/49% RH	0,10	0,05
16	2		0,18	0,07

Уравнение Аррениуса с поправкой на влажность (т.е. ASAP Prime версия 4.0.1) использовалось для оценки результатов стабильности. Энергия активация (E_a) и чувствительность к влаге (B) к разложению были оценены и перечислены в табл. 26. Термин B продемонстрировал, что составы обладают низкой или умеренной чувствительностью к разложению, опосредованному влагой. Энергия активации обоих составов была эквивалентна более низкой, чем у других испытанных составов (в среднем 27 ккал/моль для 69 испытанных составов), и в комбинации должна приводить к стабильной лекарственной форме. Это подтверждается высокой вероятностью соблюдения предложенного срока годности при разнообразных сценариях. Основываясь на прогнозе модели, ожидалось, что F23-14 продемонстрирует долгосроч-

ную стабильность при 25°C/60%RH с или без осушителя.

Таблица 26

Кинетика разложения и вероятность срока годности

Параметр	F20-5 (CA)	F23-14 (FA+SLS)
Энергия активации (E_a, ккал/моль)[a]	36,8 ккал/моль	27,2 ккал/моль
Коэффициент чувствительности к влаге (B)[b]	0,025	0,032
Коэффициент корреляции (R^2)	0,987	0,918
Вероятность прохождения описания		
1,0% Опис. при 25°C/60%RH, 3 года	100,00	99,95
1,0% Опис. при 40°C/75%RH, 6 месяцев	100,00	100,00
1,0% Опис. при 25°C/60%RH, 3 года, 1,0 г осушителя	100,00	99,99
1,0% Опис. при 40°C/75%RH, 6 месяцев, 1,0 г осушителя	100,00	100,00
0,20% Опис. при 25°C/60%RH, 3 года	99,90	96,86[d]
0,20% Опис. при 40°C/75%RH, 6 месяцев	99,97	96,24
0,20% Опис. при 25°C/60%RH, 3 года, 1,0 г осушителя	99,67	99,36
0,20% Опис. при 40°C/75%RH, 6 месяцев, 1,0 г осушителя	99,98	99,93

CA=лимонная кислота;

FA=фумаровая кислота;

SLS=лаурилсульфат натрия;

[a] Средняя энергия активации примеси составляет 27 ккал/моль.

[b] Средний коэффициент чувствительности к влаге примесей составляет 0,034.

[c] Вероятность прохождения описания.

[d] Снижение вероятности соответствия описанию, вероятно, вызвано плохим соответствием модели (слишком небольшое разложение во время исследования, чтобы надлежащим образом моделировать данные).

При моделировании предполагалось 7 подсчетов в бутылке 100 см из HDPE, которая была герметично закрыта при нагревании.

6.21. Растворение составов с высоким содержанием лекарственного средства F10, F12, F13, F15, F16.

Пять препаратов с высоким содержанием лекарственного средства (23%) по 25 мг были приготовлены и заполнены в желатиновые капсулы. F27-10 (CA+SLS) и F27-11 (традиционный) представляли собой контроли. Кроме того, приготовили 4 дополнительных состава. F27-12 и F27-16 содержали либо CA, либо FA. F27-13 содержал лаурилсульфат натрия. F27-15 был аналогичен F10 с FA вместо CA. Композиции составов перечислены в табл. 27. Капсулы тестировали с использованием аппарата I (корзинки) при 100 об/мин.

Таблица 27

Композиции 25 мг составов

Компонент	Состав (% мас./мас.)					
	F27-10	F27-11	F27-12	F27-13	F27-15	F27-16
API	23,02					
Кросповидон	4					
Aerosil 200	0,6					
Стеарат магния	1					
Avicel PH102	16,35	17,85	16,60	17,60	16,35	16,60
Маннит	49,04	53,54	49,79	52,79	49,04	49,79
Лимонная кислота	5	0	5	0	0	0
SLS	1	0	0	1	1	0
Фумаровая кислота	0	0	0	0	5	5
Масса содержимого (мг)	150					

SLS=лаурилсульфат натрия.

Предложены профили высвобождения каждого состава в 0,1 N HCl (фиг. 18), ацетатном буфере с pH 4,5 (50 мМ) (фиг. 19) и фосфатном буфере с pH 6,8 (50 мМ) (фиг. 20).

При низком pH соединение 1 было растворимым (~1,7 мг/мл). Составы были сгруппированы, причем традиционный (F27-11) высвобождался немного быстрее, чем составы, содержащие только FA (F27-16) или CA (F27-12). Составы, содержащие SLS, были аналогичным образом сгруппированы с

F27-10 (CA+SLS), высвобождающим быстрее, чем F27-13 (SLS), который имел профиль высвобождения, сходный с F27-15 (FA+SLS).

При pH 4,5 соединение 1 (pKa ~5,1) было менее растворимым (~0,25 мг/мл), чем в более кислотной среде. Составы были сгруппированы, причем улучшенные составы высвобождали быстрее, чем традиционный состав. Для улучшенных составов F27-10 (CA+SLS) высвобождался быстрее, чем F27-15 (FA+SLS) и F27-13 (SLS), которые высвобождались немного быстрее, чем составы FA (F27-16) и CA (F27-12).

При pH 6,8 соединение 1 имело низкую растворимость (0,002 мг/мл при pH 7,3). Составы были сгруппированы в том же порядке, что и pH 4,5, однако разнос между группами был больше. Для улучшенных составов F27-10 (CA+SLS) высвобождался быстрее, чем F27-15 (FA+SLS) и F27-13 (SLS), которые высвобождались быстрее, чем составы FA (F27-16) и CA (F27-12).

Составы, содержащие SLS, имели самую низкую скорость высвобождения при низком pH и самое быстрое высвобождение при pH 6,8. Профили высвобождения были немного быстрее для составов SLS при pH 4,5 по сравнению со средами с низким pH. SLS является анионным, и соединение 1 (pKa ~5,1) является катионным в кислой среде. Возможно, что между SLS и лекарственным веществом происходит ионное взаимодействие, создавая нейтральные частицы, которые подавляют скорость высвобождения для данных составов.

Профили растворения улучшенного состава 25 мг (FA+SLS) (F27-15, табл. 27) с использованием аппарата I при 100 об/мин в 0,1N HCl, ацетатном буфере с pH 4,5 и фосфатном буфере с pH 6,8, проиллюстрированы на фиг. 21.

Те же условия растворения были использованы для оценки традиционного состава для сравнения, а профили проиллюстрированы на фиг. 22. Сравнение профилей показало, что улучшенный состав FIH имел постоянный профиль высвобождения и имел меньшую вариабельность в зависимости от pH по сравнению с традиционным составом.

При pH 4,5 и 6,8 составы, не содержащие SLS, имели намного более медленное высвобождение, чем при низких pH. Комбинация подкислителя и SLS обеспечила самое быстрое растворение при среднем и нейтральном pH и умеренное растворение при низком pH.

6.22. Оценка композиции оболочки капсулы на растворение.

Состав F27-15 в табл. 27 инкапсулированный в оболочки из HPMC и желатина, оценивали при pH 6,8 с добавлением 0,05% SLS и без добавления в растворяющую среду.

При нейтральном pH высокую вариабельность растворения состава F27-15 из табл. 27 наблюдали для состава FA+SLS с оболочками капсул из HPMC (содержание 25 мг) (фиг. 23), но не с желатиновыми оболочками капсул (фиг. 24).

0,5% SLS прибавляли в растворяющую среду, и для состава FA+SLS продолжала наблюдаться высокая вариабельность растворения состава F27-15 из табл. 27 с оболочками капсул из HPMC (фиг. 25), но не с желатиновыми оболочками капсул (фиг. 26).

Только состав SLS (F27-13 в табл. 27) вел себя аналогично (HPMC: фиг. 27, желатин: фиг. 28), однако это явление не наблюдали для состава CA+SLS (F27-10 в табл. 27) в HPMC (фиг. 29).

Предполагалось, что взаимодействие между оболочками капсул FA, SLS и HPMC приводило к различному высвобождению лекарственного средства.

В конце растворения капсулы из HPMC удерживали в корзинке гелеобразные кусковые остаточные твердые вещества. См. фиг. 30. Если эти желатиновые материалы захватят соединение 1, могут возникнуть переменные профили растворения.

6.23. Результаты.

Исходя из результатов стабильности и растворения состав F27-15 в табл. 27, который содержал 5% фумаровой кислоты и 1% SLS и содержался в капсулах с твердыми желатиновыми оболочками, имел лучшие общие характеристики стабильности и растворения.

6.24. Разработка и оценка способа.

Физические свойства лекарственного вещества, такие как размер частиц, форма и характеристики поверхности, могут играть роль в выполнимости производства состава. Соединение 1 (форма B цитратной соли) кристаллизовалось в форме иглы.

Игольчатые частицы имеют плохую степень сыпучести порошка и низкую плотность. Соединение 1 имело насыпную плотность 0,2 г/мл и насыпной объем утряски 0,38 г/мл. Снижение загрузки лекарственного средства (разбавление компонента с плохой текучестью) улучшило характеристики текучести полученной смеси. Текучесть шести традиционных составов была указана в табл. 28.

Таблица 28

Оценка текучести шести смесей прототипов составов

Компонент	Состав (% мас./мас.)					
	F28-1	F28-2	F28-3	F28-4	F28-5	F28-6
Соединение 1	1,8	6,74	13,48	22,46	22,46	22,46
Avicel PH102	46,3	43,83	40,46	35,97	23,98	23,98
Маннит	46,3	43,83	40,46	35,97	47,96	
Лактоза						47,96
Кросповидон	4					
Aerosil 200	0,6					
Стеарат магния	1					
FFC	11,6	5,9	3,2	2,5	2,5	2,5

FFC=коэффициент функции потока.

Коэффициенты функции потока (FFC) были измерены с помощью сдвига при кручении. Значения FFC больше 5 имели хорошие свойства текучести. Составы F28-1 и F28-2 были оценены, чтобы иметь хорошие свойства текучести. Значение FFC напрямую связано с содержанием лекарственного средства (F28-1<F28-2<F28-3<F28-4-F28-6). Изменение соотношения Avicel к манниту (F28-4 против F28-5) или замена маннита лактозой (F28-5 против F28-6) не влияли на текучесть.

6.25. Испытание 600 г производства 1.

Было разработано пять составов с различным содержанием лекарственного средства (табл. 29) для покрытия ожидаемого диапазона доз FIH.

Для дозы 1 мг и массы 75 мг рассчитанное содержание лекарственного средства рассчитывали равным 1,8%. Для дозы 5 мг масса содержимого, равная 100 мг, привела к содержанию лекарственного средства 6,9%. Для дозы 25 мг масса содержимого, равная 150 мг, привела к содержанию лекарственного средства 23%. На основании плохих свойств потока для составов с высоким содержанием лекарственного средства (FFC=2,5, табл. 28) также оценивали более низкие DL ("drug loading" - содержание лекарственного средства) (13,81%, соответствующий 250 мг массы содержимого). Также была разработана доза 20 мг, а масса содержимого 250 мг приводила к содержанию лекарственного средства, равному 11%.

Таблица 29

Композиция и характеристика состава

Компонент	Состав (% мас./мас.)				
	F29-1	F29-2	F29-3	F29-4	F29-5
Соединение 1	1,84	23,02	6,91	13,81	11,05
Avicel PH102	21,64	16,35	20,37	18,65	19,34
Маннит	64,92	49,04	61,12	55,94	58,01
Лимонная кислота	5				
SLS	1				
Кросповидон	4				
Aerosil 200	0,6				
Стеарат магния	1				

SLS=лаурилсульфат натрия. NB Ref: 8204-015.

Пять 600 г испытуемых составов были изготовлены по технологической схеме, проиллюстрированной на фиг. 31.

5 Составов покрывали варианты содержания лекарственного средства 1,8-23,0% и 1-25 мг. Насыпная плотность и насыпной объем утряски для каждого состава включены в табл. 30.

Таблица 30

Характеристика состава

Характеристики	F29-1	F29-2	F29-3	F29-4	F29-5
Содержание дозы (мг)	1 [a]	25 [a]	5 [a]	25 [a]	20 [a]
Содержание лекарственного средства (%)	1,8	23,0	6,9	13,8	11,0
Масса содержимого (мг)	75	150	100	250	250
Насыпная плотность (г/мл)	0,46	0,28	0,44	0,34	0,41
Насыпной объем утряски (г/мл)	0,59	0,55	0,61	0,58	0,61

[a] На основе свободного основания; 1,0 мг соединения 1 (свободное основание) было эквивалентно 1,34 мг соединения 1 (цитратная соль). Фактор активности партии лекарственного вещества для указанных экспериментов составлял (0,725 или 1/1,38).

Результаты CU (content uniformity - однородность содержимого) для F29-1, F29-3 и F29-5 проиллюстрированы в табл. 31. Неудачные данные CU позволяют предположить, что ручное просеивание, используемое в данном способе, не может быть эффективным способом деагломерации смесей, приводя к неоднородности смеси. Дополнительные испытания были проведены с улучшенным способом (замена конусной мельницы на ручное сито) и были описаны в следующем разделе.

Таблица 31

Стратифицированные результаты CU F29-1, F29-3 и F29-5

	F29-1 (1 мг), 75 мг содержимого, Размер №4						F29-3 (5 мг), 100 мг содержимого, Размер №4					
	Начало		Середина		Конец		Начало		Середина		Конец	
	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC
Среднее	111,3	90,4	110,8	95,1	110,3	93,8	144,4	106,5	149,9	110,8	146,9	108,6
STD	1,0	4,5	0,9	5,2	0,5	5,7	3,8	4,8	2,1	2,3	3,2	2,9
AV		19,0		15,9		18,3		16,4		14,9		14,1
Pass L1		Нет		Нет		Нет		Нет		Да		Да
	F29-5 (20 мг), 250 мг содержимого, Размер №1											
Среднее	351,2	99,4	353,8	104,1	343,3	99,7						
STD	7,8	4,1	14,4	5,6	24,6	10,4						
AV		9,8		16,1		25,0						
Pass L1		Да		Нет		Нет						

Составы по 25 мг с содержанием лекарственного средства 13,8 и 23% имели плохую текучесть, и процесс инкапсулирования останавливался несколько раз. Шпатель или молот использовали для облегчения подачи порошка в загрузочный бункер. Был сделан вывод, что такое высокое содержание лекарственного средства не подходит для способа сухого смешивания.

Когда содержание лекарственного средства было уменьшено до 11%, поток улучшился. Следовательно, максимальная дозировка была снижена с начальной цели 25 до 20 мг, чтобы обеспечить хорошие технологические свойства и подходящий размер капсулы.

6.26. Испытание 600 г производства 2.

На основании результатов испытания 1 были изготовлены две дополнительные партии по 600 г: одна из состава F29-1 (низкое содержание лекарственного средства при 1,8%) и вторая из состава F29-5 (высокое содержание лекарственного средства при 11%) (табл. 29). Для улучшения однородности смеси и большей репрезентативности процесса масштабирования для деагломерации был использован Quadro Comil U3, а для инкапсуляции Bosch GKF 702 (фиг. 32). Параметры инкапсуляции для обеих партий перечислены в табл. 32.

Таблица 32

Параметры настройки инкапсуляции

Параметр		F29-1 (1 мг)	F29-5 (20 мг)
Дозировочный диск		4	1
Размер дозировочного диска (мм)		7 (фиксированный)	19,5
Установка набивочного штифта	1	2	9
	2	2	11
	3	3	13
	4	2	14
	5	2	16

Для обеих партий наблюдалось прилипание к иглам. Для партии 1 мг прилипание коррелировало с жестким трамбованием (иголки на максимум, максимальная трамбовка).

Были получены хорошие результаты по массе содержимого и однородности содержимого (CU - content uniformity) (табл. 33) за исключением конечных образцов. Эта плохая CU была связана с небольшим размером партии, а не с сегрегацией, так как к концу цикла в раме подачи было недостаточно порошка. Стратифицированные образцы CU были протестированы в ходе выполнения программы, чтобы подтвердить это предположение.

Таблица 33

Стратифицированные результаты CU F29-1 и F29-5

	F29-1 (1 мг), 75 мг содержимого, Размер № 4						F29-5 (20 мг), 250 мг содержимого, Размер № 1			
	Начало		Середина		Конец		Начало		Конец	
	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC	Масса капсулы	% LC
Среднее	108,2	97,5	111,4	102,1	112,2	100,1	321,7	99,5	309,6	95,0
STD	1,5	1,2	1,2	1,5	1,4	7,0	2,3	2,0	13,4	5,8
AV		3,9		4,1		16,9		4,7		17,5
Pass L1		Да		Да		Нет		Да		Нет

USP <905> показатель приемлемости однородности дозирования (AV) ≤15,0 для прохождения требований;

STD=стандартное отклонение.

На основании хороших результатов эффективности и показателя приемлемости способ был масштабирован до 2 кг технических партий.

6.27. Технические испытания для 2 кг серийного производства.

Производили одну серию капсул с содержанием 1, 5 и 20 мг (F29-1, F29-3 и F29-5) в масштабе 2 кг. Композиция состава для этих партий проиллюстрирован в табл. 34.

Окончательные композиции составов для FIH проиллюстрированы в разделе 6.28.

Таблица 34

2-килограммовые технические партии 1, 5 и 20 мг

	(% мас./мас.)		
Компонент	F29-1	F29-3	F29-5
Соединение 1	1,80	6,73	11,05
MCC (Avicel PH102)	21,65	20,42	19,34
Маннит (Parteck M200)	64,95	61,25	58,01
Фумаровая кислота	5		
SLS	1		
Кросповидон (Kollidon CL)	4		
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,6		
Стеарат магния (HyQual VG 2257)	1		
Масса содержимого	75 мг	100 мг	250 мг
Капсула[a]	Размер 4	Размер 4	Размер 1

[a] Капсула=твердый желатин, белый матовый.

[a] На основе свободного основания; 1,0 мг соединения 1 (свободное основание) было эквивалентно 1,34 мг соединения 1 (цитратная соль); фактор активности партии лекарственного вещества для указанных экспериментов составлял (0,725 или 1/1,38).

Технологическая схема производства 2-килограммовых технических партий проиллюстрирована на фиг. 33. Параметры инкапсуляции для данных партий перечислены в табл. 33.

Описание данного способа указано ниже.

Взвесьте каждое сырье в отдельных полиэтиленовых пакетах.

Загрузите дозированный API и эксципиенты за исключением стеарата магния в квадратную емкость 8-QT.

Смешайте материал в течение 10 мин при 25 об/мин.

Загрузите смешанный материал в конусную мельницу. Используя сито конусной мельницы на 20 меш, пропустите смесь через конусную мельницу приблизительно при 2800 об/мин (скорость 40%).

Перенесите материал в бункерный смеситель. Смешайте материал в течение 15 мин при 15 об/мин.

Пропустите дозированный стеарат магния через сито 30 меш (595 микрон) прямо в ванну грохота и добавьте в смесительную емкость.

Смешайте материал в течение 2 мин при 25 об/мин.

Выгрузите смесь в емкость подачи инкапсулятора Bosch GKF702.

Настройте инкапсулятор Bosch GKF702 со следующими сменными деталями:

a) 75 мг содержимого, капсулы размера № 4: 7 мм фиксированный дозирующий диск;

b) 100 мг содержимого, капсулы размера № 4: 12 мм регулируемый дозирующий диск;

c) 250 мг содержимого, капсулы размера № 1: 19,5 мм регулируемый дозирующий диск.

Установите скорость инкапсуляции на уровне 90 циклов в минуту. Начните инкапсуляцию и отрегулируйте машину, чтобы обеспечить целевую массу.

Собирайте капсулы по мере их выхода из инкапсулятора на подходящее сито. Когда капсулы заполняют сито, используйте вакуум для удаления пыли с капсул. Поместите капсулы в контейнер с полиэтиленовым вкладышем.

Упакуйте капсулы в контейнере в бутылки 100 см из HDPE (по 7 штук на бутылку, герметично закрытые при нагревании).

Таблица 35

Параметры настройки инкапсуляции

Параметр		F29-1 (1 мг)	F29-3 (5 мг)	F29-5 (20 мг)
Дозировочный диск		4	4	1
Размер дозировочного диска (мм)		7	12	19,5
Скорость машины (циклов/мин)		90	90	90
Установка набивочного штифта	1	2	4	9
	2	2	5	10
	3	2	4	11
	4	2	5	14
	5	2	9	17

Для всех партий наблюдалось прилипание лекарственного вещества к иглам. Для партии в 1 мг набивочные штифты были установлены на максимум.

Насыпная плотность и насыпной объем утряски, а также характеристики потока для 2-килограммовых технических партий перечислены в табл. 36. Шкалы свойств потока для индекса Карра (сжимаемости) и коэффициента Хауснера описаны в табл. 37. Поток смесей был оценен как очень плохой или проходимый.

Таблица 36

Насыпная плотность и насыпной объем утряски и свойства потока для технических партий

Свойство	F29-1 (1 мг)	F29-3 (5 мг)	F29-5 (20 мг)
Насыпная плотность (г/мл)	0,4672	0,4363	0,4229
Насыпной объем утряски (г/мл)	0,6088	0,6371	0,6278
Коэффициент Хауснера	1,30	1,46	1,48
Индекс Карра	23,3	31,5	32,6

Индекс Карра (сжимаемость)=(насыпной объем утряски-насыпная плотность)×100/насыпной объем утряски.

Коэффициент Хауснера=насыпной объем утряски/насыпная плотность.

Таблица 37

Общепринятые шкалы свойств потока

Характер потока	Индекс Карра (сжимаемости) (%)	Коэффициент Хауснера
Превосходное	≤ 10	1,00-1,11
Высокое	11-15	1,12-1,18
Нормальное	16-20	1,19-1,25
Характер потока	Индекс Карра (сжимаемости) (%)	Коэффициент Хауснера
Проходимое	21-25	1,26-1,34
Плохое	26-31	1,35-1,45
Очень плохое	32-37	1,46-1,59
Очень, очень плохое	≥ 38	≥ 1,60

Индекс Карра (сжимаемость)=(насыпной объем утряски - насыпная плотность)×100/насыпной объем утряски.

Коэффициент Хауснера=насыпной объем утряски/насыпная плотность FFC оценивали по сдвигу при кручении, и смеси оценивали как имеющие хорошие свойства текучести (табл. 38).

Таблица 38

Измерение текучести по сдвигу при кручении

FFC	F29-1	F29-3	F29-5
Тест 1	15,48	10,2	6,17
Тест 2	20,78	11,02	6,22
Тест 3	20,56		
Среднее	18,94	10,61	6,19

FFC=коэффициенты функции потока.

Значения FFC, превышающие 5, имели хорошие характеристики текучести, и все три партии имели FFC>5.

Распределение частиц по размерам составов оценивали с использованием сит, и результаты перечислены в табл. 39.

Таблица 39

Распределение частиц по размеру методом ситового анализа

	Параметр	PD01-282	PD01-283	PD01-284
	Масса образца (г)	5,042	5,025	5,0042
	Время встряхивания (мин)	5	5	5
решетка	Амплитуда	3	5	3
420 мкм	Меш №40	1,4	2,1	2,4
250 мкм	Меш №60	12,7	13,0	12,5
177 мкм	Меш №80	16,6	17,1	17,4
149 мкм	Меш №100	11,9	11,7	12,8
125 мкм	Меш №120	13,3	13,2	13,0
74 мкм	Меш №200	29,2	25,4	26,6
0	ванна	14,9	17,6	15,3
	Средний размер частиц (мкм)	122,6	123,8	126,8

Была проведена стратификация CU, и были получены приемлемые результаты для начальных, средних и конечных образцов, как указано в табл. 40, 41 и 42.

Таблица 40

Однородность содержимого и вариабельность массы PD01-282 (1 мг)

Начало			Середина			Конец		
Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса
1	93,7	108,3	1	91,1	107,8	1	95,4	110,4
2	92,7	109,8	2	94,3	111,0	2	99,7	112,3
3	93,9	110,3	3	91,6	108,4	3	93,9	110,5
4	90,7	109,6	4	93,6	111,4	4	98,2	112,6
5	92,2	110,0	5	95,5	110,8	5	98,4	112,9
6	93,7	109,0	6	92,6	108,3	6	96,4	111,7
7	93,1	108,7	7	93,7	110,9	7	96,3	112,1
8	91,7	107,2	8	94,5	110,7	8	95,3	111,8
9	90,8	109,2	9	90,5	107,2	9	98,8	113,0
10	90,0	108,9	10	94,0	109,2	10	97,4	111,9
Среднее	92,2	109,1	Среднее	93,1	109,6	Среднее	97,0	111,9
SD	1,4	0,9	SD	1,6	1,6	SD	1,8	0,9
% RSD	1,5	0,8	% RSD	1,7	1,4	% RSD	1,9	0,8
AV	9,6		AV	9,2		AV	5,9	

AV=показатель приемлемости;
LC=заявленное значение;
SD=стандартное отклонение;
RSD=относительное среднеквадратическое отклонение.

Таблица 41

Однородность содержимого и вариабельность массы F3 (5 мг)

Начало			Середина			Конец		
Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса
1	94,4	136,4	1	95,4	134,98	1	97,2	136,3
2	95,3	135,8	2	97,7	137,64	2	99,5	140,8
3	97,3	138,1	3	95,3	134,45	3	99,1	139,8
4	101,3	142,2	4	97,2	137,47	4	99,4	139,2
5	97,6	138,9	5	95,4	134,64	5	98,1	138,3
6	94,3	134,1	6	102,0	142,2	6	104,5	141,7
7	97,5	136,5	7	96,4	136,81	7	98,3	138,1
8	97,1	138,6	8	95,9	134,53	8	98,9	137,9
9	97,4	138,1	9	97,8	136,71	9	100,0	138,0
10	97,6	138,2	10	98,5	138,15	10	99,5	139,1
Среднее	97,0	137,7	Среднее	97,2	136,8	Среднее	99,5	138,9
SD	2,0	2,2	SD	2,0	2,4	SD	1,9	1,6
% RSD	2,1	1,6	% RSD	2,1	1,7	% RSD	1,9	1,1
AV	6,4		AV	6,2		AV	4,7	

AV=показатель приемлемости;
LC=заявленное значение;
SD=стандартное отклонение;
RSD=относительное среднеквадратическое отклонение.

Таблица 42

Однородность содержимого и вариабельность массы F5 (20 мг)

Начало			Середина			Конец		
Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса	Образец	% LC	Масса
1	98,7	327,5	1	94,0	319,63	1	97,0	317,4
2	98,5	328,4	2	95,4	325,48	2	99,1	321,8
3	96,3	322,2	3	98,9	331,33	3	99,3	321,6
4	96,9	326,3	4	99,2	330,39	4	98,1	318,0
5	93,9	317,8	5	97,9	328,89	5	101,5	327,2
6	98,2	330,0	6	94,3	318,8	6	93,0	307,0
7	996,8	326,0	7	94,3	317,63	7	97,9	320,3
8	96,8	321,6	8	96,0	321,43	8	97,8	317,9
9	91,8	310,8	9	97,2	327,27	9	98,3	319,5
10	94,9	320,8	10	94,2	327,76	10	96,8	316,5
Среднее	96,3	323,1	Среднее	96,1	324,9	Среднее	97,9	318,7
SD	2,2	5,8	SD	2,0	5,1	SD	2,2	5,1
% RSD	2,3	1,8	% RSD	2,1	1,6	% RSD	2,2	1,6
AV	7,5		AV	7,2		AV	5,8	

AV=показатель приемлемости;
LC=заявленное значение;
SD=стандартное отклонение;
RSD=относительное среднеквадратическое отклонение 3 технические партии были настроены на формальную (ICH) программу стабильности для поддержки клинической программы.

6.28. Композиция состава FIH.

При рассмотрении данных, принимая во внимание стабильность, эффективность растворения и технологичность, для исследования FIH был выбран улучшенный состав (содержащий фумаровую кислоту и лаурилсульфат натрия) в капсулах с желатиновыми оболочками. Три вида содержания композиций составов перечислены в табл. 43.

Таблица 43

Композиция состава FIH

Компонент	Композиция состава					
	1 мг[a]		5 мг[a]		20 мг[a]	
	мг/кап.	(% мас./мас.)	мг/кап.	(% мас./мас.)	мг/кап.	(% мас./мас.)
Соединение 1	1,34	1,79	6,70	6,70	26,80	10,72
Avicel PH102	16,24	21,65	20,42	20,42	48,53	19,41
Маннит (Parteck M200)	48,72	64,96	61,28	61,28	145,68	58,27
Лаурилсульфат натрия	0,75	1,0	1,00	1,0	2,50	1,0
Фумаровая кислота	3,75	5,0	5,00	5,0	12,50	5,0
Кросповидон	3,00	4,0	4,00	4,0	10,00	4,0
Aerosil 200	0,45	0,6	0,60	0,6	1,50	0,6
Стеарат магния	0,75	1,0	1,00	1,0	2,50	1,0
Масса содержимого	75,00	100,0	100,00	100,0	250,00	100,0
Капсула с оболочкой[b]	Размер № 4		Размер № 4		Размер № 1	

[a] На основе свободного основания. 1,0 мг соединения 1 (свободное основание) эквивалентен 1,34 мг соединения 1 (цитратная соль). Фактическая масса лекарственного вещества была основана на факторе активности партии лекарственного вещества с поправками на массу маннита для получения целевой массы смеси.

[b] Капсула=Твердый желатин, белый матовый.

6.29. Выводы.

Разработка смеси в капсуле была предпринята для минимизации зависимости pH от высвобождения лекарственного средства при растворении in vitro. Составы по 1, 5 и 20 мг были разработаны для клинических исследований, впервые проводимых с участием людей (FIH), основанных на ФК исследованиях на собаках, растворения in vitro, технологичности и стабильности. Улучшенные составы содержали подкислитель (фумаровую кислоту) и поверхностно-активное средство (лаурилсульфат натрия) для контроля местного pH и повышения растворимости лекарственного средства. Данная комбинация эксципиентов, приводящая к улучшенному составу, снижает изменчивость профиля высвобождения при растворении, наблюдаемую с традиционным составом в средах с разнообразным pH.

Процесс сухого смешивания был разработан для всех вариантов содержания. Составы были успешно масштабированы до 2 кг. Приемлемая CU была продемонстрирована для партии массой 2 кг. Ожидалось, что этот же способ будет передан технологии подрядной производственной организации для производства 3-килограммовых партий технических и клинических материалов (CTM).

6.30. Капсулы A-J.

Капсулы A-H были получены и исследованы в следующих исследованиях. Состав каждой капсулы приведен в табл. 44.

Таблица 44

Композиция капсул

Капсула	A	B	C	D	E	F	G	H
Компонент	*Процент по массе*							
Соединение 1	37%	25%	25%	50%	50%	50%	50%	50%
HPMC	53%	-	-	40%	-	-	50%	-
PVA-P	-	65%	-	-	40%	-	-	50%
PVP VA 64	-	-	65%	-	-	40%	-	-
TPGS	10%	10%	10%	10%	10%	10%	-	-
Общий	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

На фиг. 34 проиллюстрированы профили растворения соединения 1 составов при растворении в

кишечном буфере в течение 90 мин.

На фиг. 35 проиллюстрированы профили растворения составов соединения 1 при растворении в кишечном буфере и состав. Капсула E показывает наилучшие показатели по отношению к общему количеству солюбилизированного лекарственного средства. Композиции PVA-P с более высоким содержанием показали лучшую производительность по сравнению с аналогами с более низким содержанием. Добавление TPGS в состав показало положительное влияние на растворимость соединения 1.

На фиг. 36 проиллюстрировано сравнение растворения в составах PVA-P (капсула B, капсула E и капсула H). Составы PVA-P показали лучшие результаты при более высоком содержании, а также с добавлением TPGS.

На фиг. 37 проиллюстрировано сравнение растворения в составах PVP VA64 (капсула C и капсула F). Увеличенное содержание и добавление TPGS показали лишь незначительное улучшение составов с PVP VA64 по сравнению с другими полимерами.

На фиг. 38 проиллюстрировано сравнение растворения в составах HPMC (капсула A, капсула D и капсула G). Увеличение содержания лекарственного средства с HPMC мало влияло на эффективность растворения. TPGS проиллюстрировало значительное улучшение растворимости соединения 1 в капсуле A.

На фиг. 39 проиллюстрирована температура стеклования в зависимости от относительной влажности.

На фиг. 40 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы A и капсулы H при относительной влажности менее 5%.

На фиг. 41 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы A и капсулы H при относительной влажности 75%.

На фиг. 42 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы G и капсулы E при относительной влажности менее 5%.

На фиг. 43 проиллюстрирован обратимый и необратимый тепловой поток капсулы G и капсулы E при относительной влажности 75%.

На фиг. 44 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы A в метоцеле.

На фиг. 45 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы H в метоцеле.

На фиг. 46 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы G в метоцеле.

На фиг. 47 проиллюстрирована стабильность суспензии капсулы E в метоцеле.

На фиг. 48 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM), капсулы A в метоцеле.

На фиг. 49 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы H в метоцеле.

На фиг. 50 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы G в метоцеле.

На фиг. 51 проиллюстрирована стабильность суспензии, визуализированная с помощью PLM, капсулы E в метоцеле.

6.31. Фармакокинетические исследования на мышах in vivo.

Таблица 45

Фармакокинетические параметры перорального дозирования самцов мышей mTOR+CD-1

ФК параметры самцов мышей CD-1	Среднее значение[1]				Среднее ± SD (N=4)	
	Капсула G	Капсула E	Капсула A	Капсула H	Капсула I[2]	Капсула J[3]
Cmax (мкМ)	1,16	0,902	0,703	0,612	0,464±0,182	1,42±0,549
Tmax (ч)	0,25	0,25	0,25	0,50	0,50±0,00	0,50±0,00
$AUC_{(0\text{-беск.})}$ (мкМ·ч)	1,12	1,00	1,36	1,41	1,24±0,24	2,49±0,68
F%	8,6	7,7	10	11	10	19

[1] Данные, полученные путем несерийной выборки из двух групп с n=4 на группу.

[2] Капсула I содержит 5% HPMC/1% TPGS.

[3] Капсула J содержит CMC/Tween.

В этом исследовании оценивали влияние двух составов, полученных сушкой с распылением (SDD)

капсулы G, капсулы E, капсулы A и капсулы H на пероральное воздействие соединения 1 у самцов мышей CD-1 при 10 мг/кг. Составы SDD имели 50% содержания соединения 1. Общее воздействие было сопоставимым между двумя составами DSS. Данные о воздействии также были аналогичны данным из трех других протестированных составов. В целом все протестированные составы не улучшали воздействие соединения 1 у мышей CD-1 в дозе 10 мг/кг по сравнению со стандартным составом в CMC/Tween. Результаты были такими, как ожидалось, поскольку растворимость/растворение данного соединения не было основным ограничивающим фактором воздействия при низких уровнях дозы.

На фиг. 46 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы G у самцов мышей CD-1.

Таблица 46

Капсула G: табличная сводка концентрации в плазме (мкМ)

	Концентрация соединения 1 в плазме (мкМ)					
Время (ч)	Мышь 1/9	Мышь 2/10	Мышь 3/11	Мышь 4/12	Среднее	SD
0	0,00	0,00	0,0	0,00	0,0	0,0
0,25	0,891	0,975	2,42	0,364	1,162	0,881
0,5	0,990	0,230	0,533	0,413	0,541	0,324
1	0,224	0,265	0,657	0,062	0,302	0,252
2	0,179	0,145	0,072	0,163	0,140	0,048
4	0,0156	0,0538	0,0387	0,0065	0,0287	0,0216
6	BLQ	0,0189	0,0340	0,0356	0,0221	0,0166
8	0,035	0,0270	0,0113	0,0104	0,0209	0,0121
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC
BLQ: ниже предела количественного определения; NC: не рассчитывается.						

На фиг. 52 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы G у самцов мышей CD-1.

На фиг. 47 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы E у самцов мышей CD-1.

Таблица 47

Капсула E: табличная сводка концентрации в плазме (мкМ)

	Концентрация соединения 1 в плазме (мкМ)					
Время (ч)	Мышь 1/9	Мышь 2/10	Мышь 3/11	Мышь 4/12	Среднее	SD
0	0	0,0	0,00	0	0	0
0,25	0,570	0,601	1,622	0,817	0,902	0,492
0,5	0,293	0,978	0,539	0,277	0,522	0,327
1,0	0,273	0,225	0,248	0,178	0,231	0,040
2	0,118	0,189	0,250	0,124	0,170	0,062
4	0,0420	0,0255	0,023	0,0361	0,0317	0,0089
6	0,0341	BLQ	0,0243	0,0217	0,0200	0,0144
8	0,0109	0,0110	0,0106	0,0102	0,0107	0,0004
24	BLQ	BLQ	0,00126	BLQ	BLQ	NC
BLQ: ниже предела количественного определения; NC: не рассчитывается; значения выделены курсивом.						

На фиг. 53 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы E у самцов мышей CD-1.

На фиг. 48 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы I у самцов мышей CD-1.

Таблица 48

Капсула I: табличная сводка концентрации в плазме (мкМ)

	Концентрация соединения 1 в плазме (мкМ)					
Время (ч)	Мышь 1	Мышь 2	Мышь 3	Мышь 4	Среднее	SD
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,357	0,377	0,736	0,385	0,464	0,182
1,5	0,150	0,092	0,223	0,191	0,164	0,056
3	0,125	0,0717	0,0926	0,171	0,115	0,043
5	0,0795	0,0568	0,0388	0,1042	0,0698	0,0283
8	0,0710	0,0326	0,0614	0,0365	0,0504	0,0187

На фиг. 54 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы I у самцов мышей CD-1.

В табл. 49 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы J у самцов мышей CD-1.

Таблица 49

Капсула J: табличная сводка концентрации в плазме (мкМ)

	Концентрация соединения 1 в плазме (мкМ)					
Время (ч)	Мышь 1/9	Мышь 2/10	Мышь 3/11	Мышь 4*	Среднее	SD
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,845	1,46	1,94	3,54	1,42	0,55
1,5	0,275	0,702	0,578	0,962	0,519	0,220
3	0,285	0,301	0,192	1,85	0,259	0,059
5	0,0500	0,0653	0,0702	0,292	0,0618	0,0105
8	0,0259	0,0621	0,0341	0,0372	0,0407	0,0190
* Мышь 4 представляет собой выброс, основанный на тесте Граббса, и поэтому исключен для анализа данных.						

* Мышь 4 представляет собой выброс, основанный на тесте Граббса и поэтому исключенный из анализа данных.

На фиг. 55 проиллюстрированы результаты профиля концентрации в плазме после однократного перорального введения капсулы J у самцов мышей CD-1.

На фиг. 56 проиллюстрировано сравнение результатов профиля концентрации после однократного перорального введения капсулы G, капсулы E, капсулы I и капсулы J.

6.32. Таблетки.

Таблетки A-C были получены и исследованы в следующих исследованиях.

В табл. 50 проиллюстрирована композиция таблетки A.

Таблица 50

Композиция таблетки A

Ингредиент	Композиция (% мас./мас.)	Количество (мг в таблетке)
Соединение 1	20	50
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	37,25	93,125
EMPROVE® Parteck®	37,25	93,125
Ac-Di-Sol®	4	10
AEROSIL® 200	0,5	1,25
Стеарат магния	1	2,5
Общий	100	250

В табл. 51 проиллюстрирована композиция таблетки B.

Таблица 51

Композиция таблетки B

Ингредиент	Композиция (% мас./мас.)	Количество (мг в таблетке)
HCl соль соединения 1	20	50
Микрокристаллическая целлюлоза	37,25	93,125
(Avicel PH102)		
EMPROVE® Parteck®	37,25	93,125
Ac-Di-Sol®	4	10
AEROSIL® 200	0,5	1,25
Стеарат магния	1	2,5
Общий	100	250

В табл. 52 проиллюстрирована композиция таблетки С.

Таблица 52

Композиция таблетки С

Ингредиент	Композиция (% мас./мас.)	Количество (мг в таблетке)
Цитратная соль соединения 1	20	50
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	37,25	93,125
EMPROVE® Parteck®	37,25	93,125
Ac-Di-Sol®	4	10
AEROSIL® 200	0,5	1,25
Стеарат магния	1	2,5
Общий	100	250

На фиг. 57 проиллюстрировано растворение таблетки А, таблетки В и таблетки С в фосфатном буфере с pH 2.

На фиг. 58 проиллюстрировано растворение таблетки А (средняя кривая), таблетки В (верхняя кривая) и таблетки С (нижняя кривая) в фосфатном буфере с pH 5 и 0,1% лауретсульфате натрия. Соль HCl соединения 1 имела более высокое растворение, чем свободное основание соединения 1 и цитратная соль соединения 1.

6.33. Исследование состава и стабильности.

Исследование растворимости: было определено, что pKa свободного основания соединения 1 составляет 5,14. Следовательно, растворимость соединения 1 является pH зависимой: 0,003 мг/мл в воде (pH 8,1), 3,5 мг/мл в имитации желудочного сока (SGF - simulated gastric fluids) (pH 1,9), 0,002 мг/мл в имитации кишечного сока (SIF -simulated intestinal fluids) (pH 7,3). Определили, что растворимость в доклиническом составе 0,5% CMC/0,25% Tween 80 была равной 0,18 мг/мл при pH 8,1. Значения растворимости соединения 1 в SGF и SIF в условиях натощак и при кормлении перечислены в табл. 53.

Таблица 53

Растворимость моногидрата свободного основания соединения 1 в биорелевантной среде за 24 ч

Несущие среды	**Концентрация (мг/мл)**	**pH через 24 ч**
FaSSIF	0,26	6,48
FeSSIF	2,07	4,94
FaSSGF	2,81	1,84
FeSSGF	0,004	6,31

Исследование химической стабильности: стабильность моногидрата свободного основания соединения 1 в твердом состоянии оценивали при 80°C в течение 2 недель и при 40°C/75% RH, 50°C/75% RH и при 60°C в течение до 5 недель. Результаты показали, что моногидрат свободного основания соединения 1 является химически относительно стабильным при всех условиях хранения и продолжительности.

Исследование физической стабильности: моногидрат свободного основания терял воду и превращался в безводную форму после нагревания при 60 и 80°C. Эта безводная форма превращается обратно в моногидрат сразу же, когда образцы подвергаются воздействию комнатной температуры и RH>30%. Если RH находится в диапазоне 5-30%, превращения в моногидрат для дегидратированной формы может занять 1-3 дня.

6.34. Исследование стабильности раствора.

Была проверена стабильность раствора свободного основания соединения 1 в воде, SGF (pH 1,3), SIF (pH 7,5) и 0,1N NaOH с защитой от света и без нее при 37°C. Результаты показали, что свободное основание соединения 1 относительно стабильно (осталось >95%) во всех несущих средах в течение 4 дней за исключением образца в 0,1N NaOH без защиты от света. Значительная разложение наблюдали для этого образца, только 88% осталось в день 1 и 61% осталось в день 4.

Не наблюдали значительного разложения 6 мг/мл состава суспензии в 0,5% CMC и 0,25% Tween 80, хранившихся при температуре окружающей среды и 2-8°C в течение 7 дней.

6.35. Разработка состава.

Моногидрат свободного основания.

Чтобы оценить возможность использования соединения 1 в капсуле для поддержки исследования FIH, исследование растворения в капсуле, содержащей 125 мг моногидрата свободного основания соединения 1, проводили в среде 0,01N HCl и 0,001N HCl при 37°C. Наблюдали усадку оболочки капсулы. Около 80% соединения 1 высвобождается в 0,01N HCl и только 10% в 0,001N HCl через 60 мин, что позволяет предположить, что растворение моногидрата свободного основания соединения 1 сильно зависит

от pH, и разработка состава AIC для моногидрата свободного основания для поддержки исследования FIH может представлять трудности. Могут быть необходимы смешивание в капсуле или другие подходы к составу.

Цитратная соль.

Было также проведено исследование растворения цитратной соли в капсуле в 0,01N HCl. Результаты представлены на фиг. 59, где проиллюстрировано, что цитратная соль имела лучший профиль растворения по сравнению с моногидратом свободного основания. Это позволяет предположить, что подход с использованием состава AIC для поддержки FIH может быть осуществим для цитратной соли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Капсула для лечения рака, содержащая цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве, которое равно 30-40% по массе капсулы, эксципиент в количестве, которое равно 50-60% по массе капсулы, и токоферсолан в количестве, которое равно 5-15% по массе капсулы.

2. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамид присутствует в количестве, равном около 37% по массе.

3. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

4. Капсула по п.3, отличающаяся тем, что гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в количестве, равном около 53% по массе.

5. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что токоферсолан присутствует в количестве, равном около 10% по массе.

6. Капсула для лечения рака, содержащая 60-70% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 20-30% эксципиента по массе и 5-15% токоферсолана по массе.

7. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

8. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой поливинилацетатфталатный полимер.

9. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой винилпирролидон-винилацетатный сополимер.

10. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 65% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

11. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 25% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

12. Капсула по п.6, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 10% токоферсолана по массе.

13. Капсула для лечения рака, содержащая 45-55% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 35-45% эксципиента по массе и 5-15% токоферсолана по массе.

14. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

15. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой поливинилацетатфталатный полимер.

16. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что эксципиент представляет собой винилпирролидон-винилацетатный сополимер.

17. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 50% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

18. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 40% эксципиента по массе.

19. Капсула по п.13, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 10% токоферсолана по массе.

20. Капсула для лечения рака, содержащая цитратную соль цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида и лаурил-

сульфат натрия.

21. Капсула по п.20, отличающаяся тем, что данная капсула содержит 0,5-3% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе.

22. Капсула по п.21, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,79% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

23. Капсула по п.21, отличающаяся тем, что данная капсула дополнительно содержит 10-30% микрокристаллической целлюлозы по массе, 55-75% маннита по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

24. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,79% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

25. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 21,65% микрокристаллической целлюлозы по массе.

26. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 64,96% маннита по массе.

27. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

28. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 5,0% фумаровой кислоты по массе.

29. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 4,0% кросповидона по массе.

30. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе.

31. Капсула по п.23, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% стеарата магния по массе.

32. Капсула по п.20, отличающаяся тем, что данная капсула содержит 2-12% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе.

33. Капсула по п.32, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 6,70% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

34. Капсула по п.32, отличающаяся тем, что данная капсула дополнительно содержит 10-30% микрокристаллической целлюлозы по массе, 50-70% маннита по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

35. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 6,70% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

36. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 20,42% микрокристаллической целлюлозы по массе.

37. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 61,28% маннита по массе.

38. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

39. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 5,0% фумаровой кислоты по массе.

40. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 4,0% кросповидона по массе.

41. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе.

42. Капсула по п.34, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% стеарата магния по массе.

43. Капсула по п.20, отличающаяся тем, что данная капсула содержит 5-20% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и 0,5-3% лаурилсульфата натрия по массе.

44. Капсула по п.43, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 10,72% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе и около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

45. Капсула по п.43, отличающаяся тем, что данная капсула дополнительно содержит 10-30% мик-

рокристаллической целлюлозы по массе, 50-70% маннита по массе, 2-8% фумаровой кислоты по массе, 1-7% кросповидона по массе, 0,2-1% коллоидного диоксида кремния по массе и 0,5-3% стеарата магния по массе.

46. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 10,72% цитратной соли цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида по массе.

47. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 19,41% микрокристаллической целлюлозы по массе.

48. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 58,27% маннита по массе.

49. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% лаурилсульфата натрия по массе.

50. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 5,0% фумаровой кислоты по массе.

51. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 4,0% кросповидона по массе.

52. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 0,6% коллоидного диоксида кремния по массе.

53. Капсула по п.45, отличающаяся тем, что данная капсула содержит около 1,0% стеарата магния по массе.

54. Таблетка для лечения рака, содержащая 15-25% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида или его изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе, 32-43% микрокристаллической целлюлозы по массе, 32-43% маннита по массе, 2-6% кроскармеллозы натрия по массе, 0,3-0,7% коллоидного диоксида кремния по массе и 0,5-1,5% стеарата магния по массе.

55. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что данная таблетка содержит около 20% цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида или его изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа по массе.

56. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что данная таблетка содержит около 37,25% микрокристаллической целлюлозы по массе.

57. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что данная таблетка содержит около 37,25% маннита по массе.

58. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что данная таблетка содержит около 4% кроскармеллозы натрия по массе.

59. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что данная таблетка содержит около 1% стеарата магния по массе.

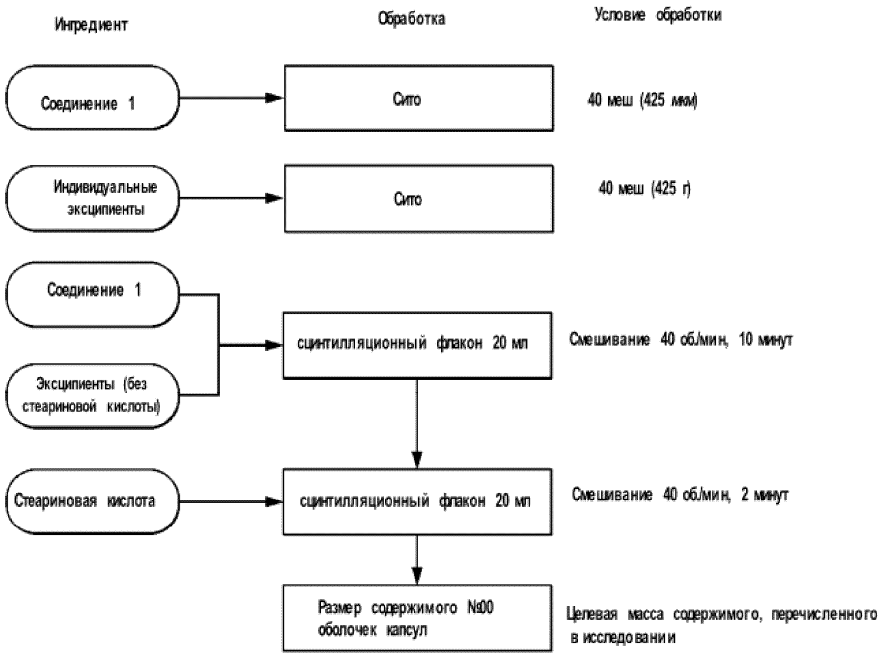
60. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что общая масса таблетки составляет около 250 мг.

61. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что соль цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида представляет собой HCl соль цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида.

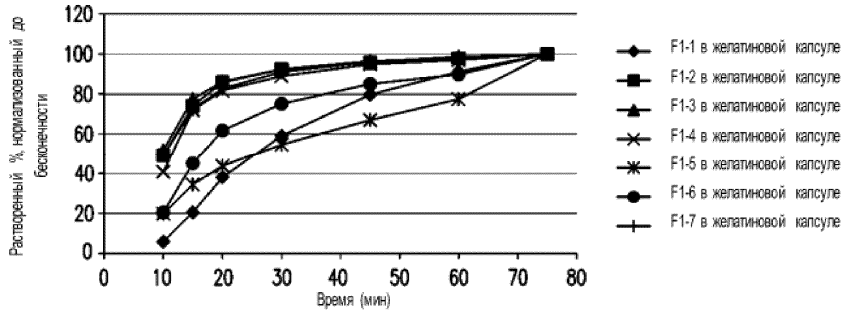
62. Таблетка по п.54, отличающаяся тем, что соль цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида представляет собой цитратную соль цис-4-[2-{[(3S,4R)-3-фтороксан-4-ил]амино}-8-(2,4,6-трихлоранилино)-9H-пурин-9-ил]-1-метилциклогексан-1-карбоксамида.

63. Способ лечения рака, включающий введение капсулы по любому одному из пп.1-53 или таблетки по любому одному из пп.54-62 пациенту, нуждающемуся в этом.

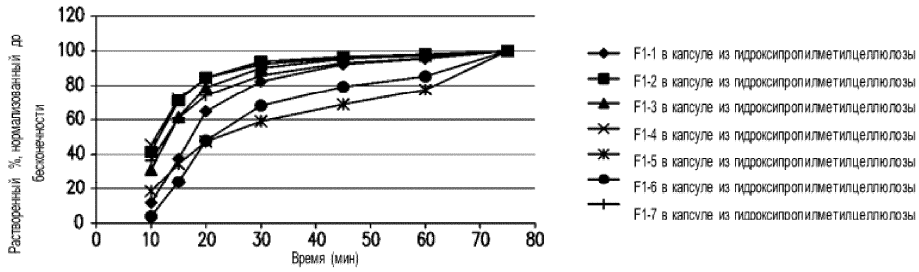
64. Применение капсулы по любому одному из пп.1-53 или таблетки по любому одному из пп.54-62 в способе лечения рака, включающем введение капсулы или таблетки пациенту, нуждающемуся в этом.



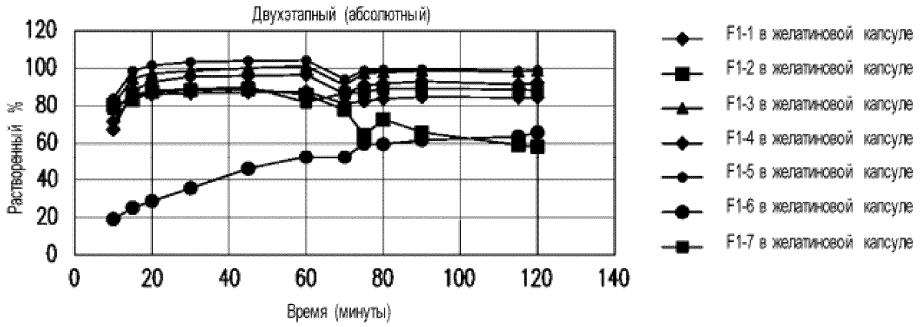
Фиг. 1



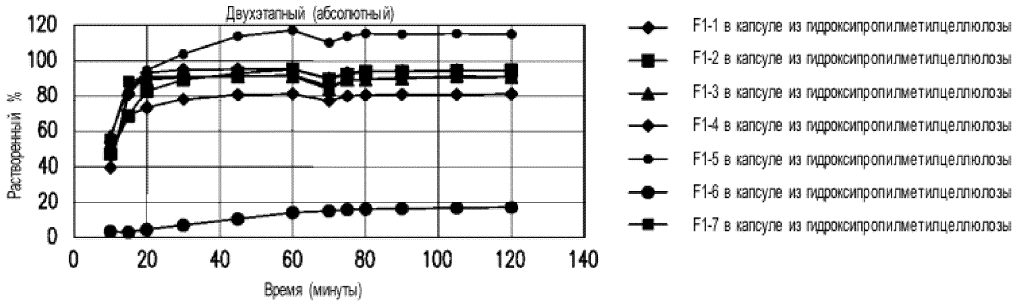
Фиг. 2



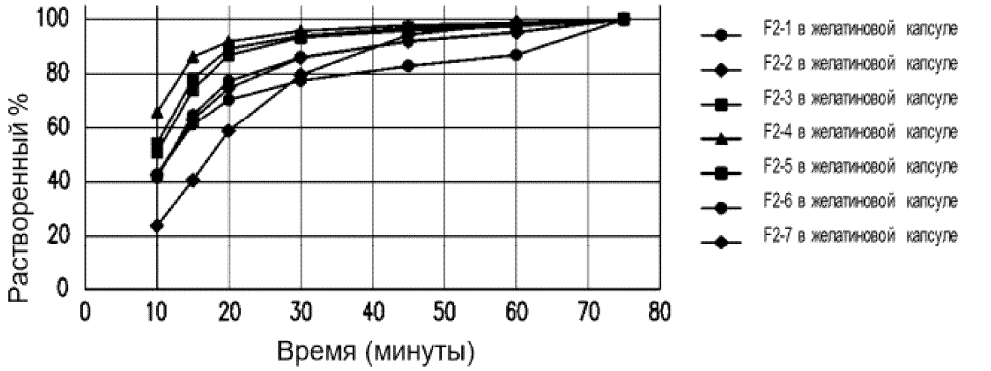
Фиг. 3



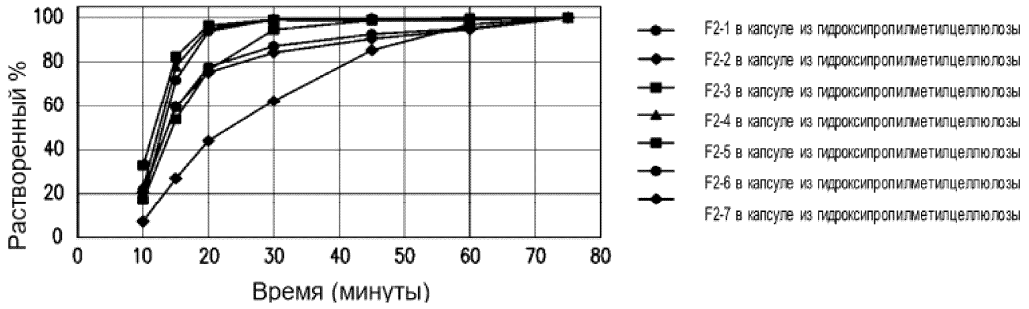
Фиг. 4



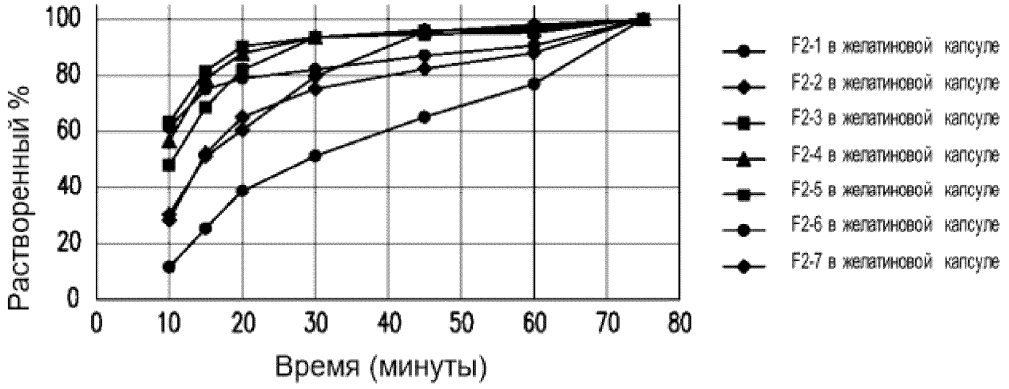
Фиг. 5



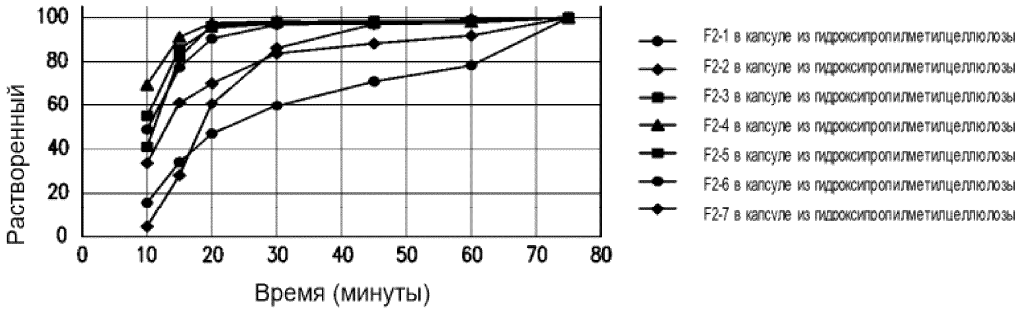
Фиг. 6



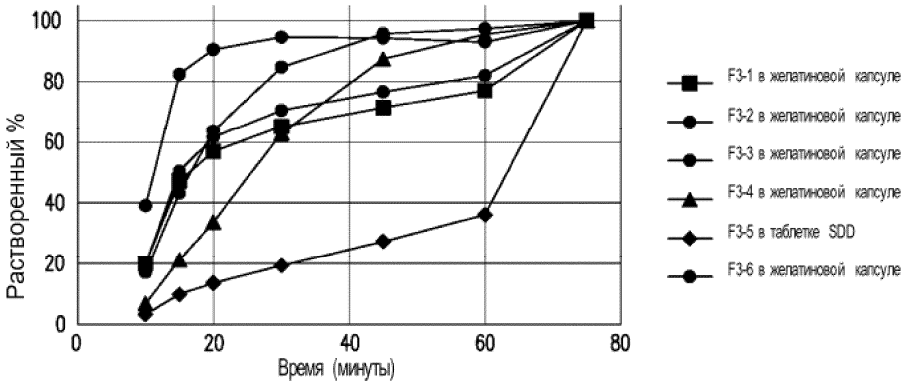
Фиг. 7



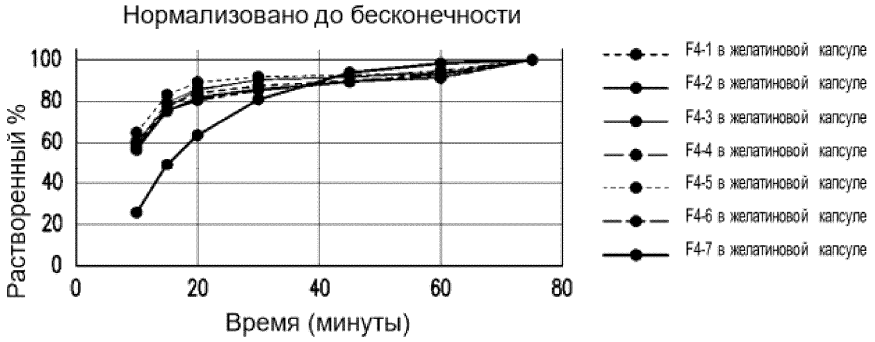
Фиг. 8



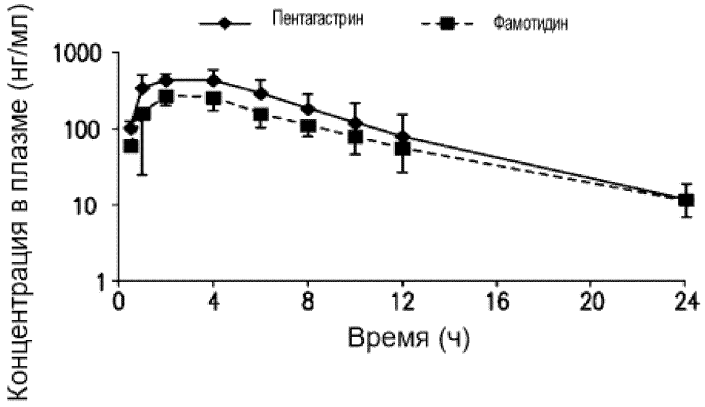
Фиг. 9



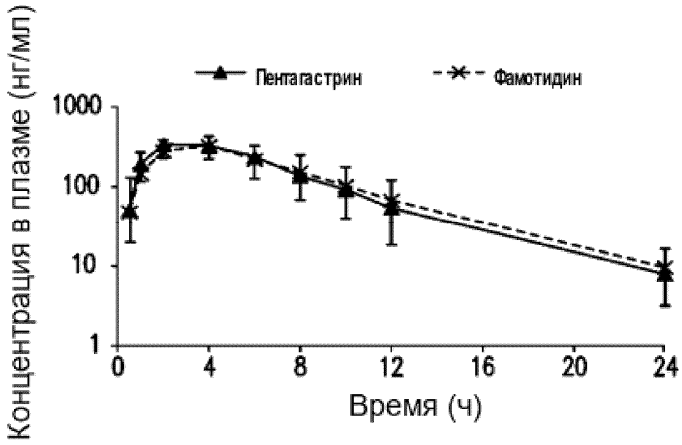
Фиг. 10



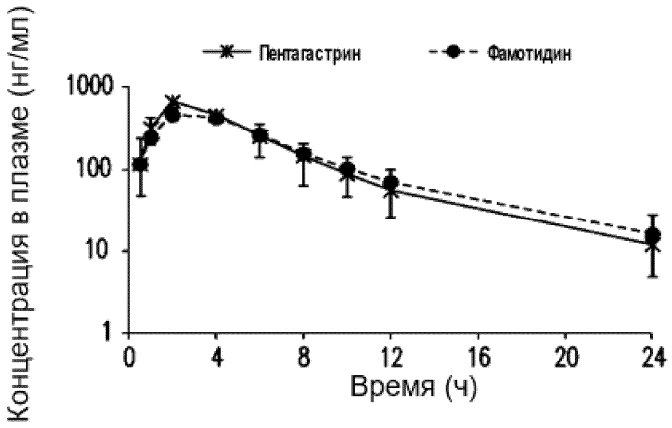
Фиг. 11



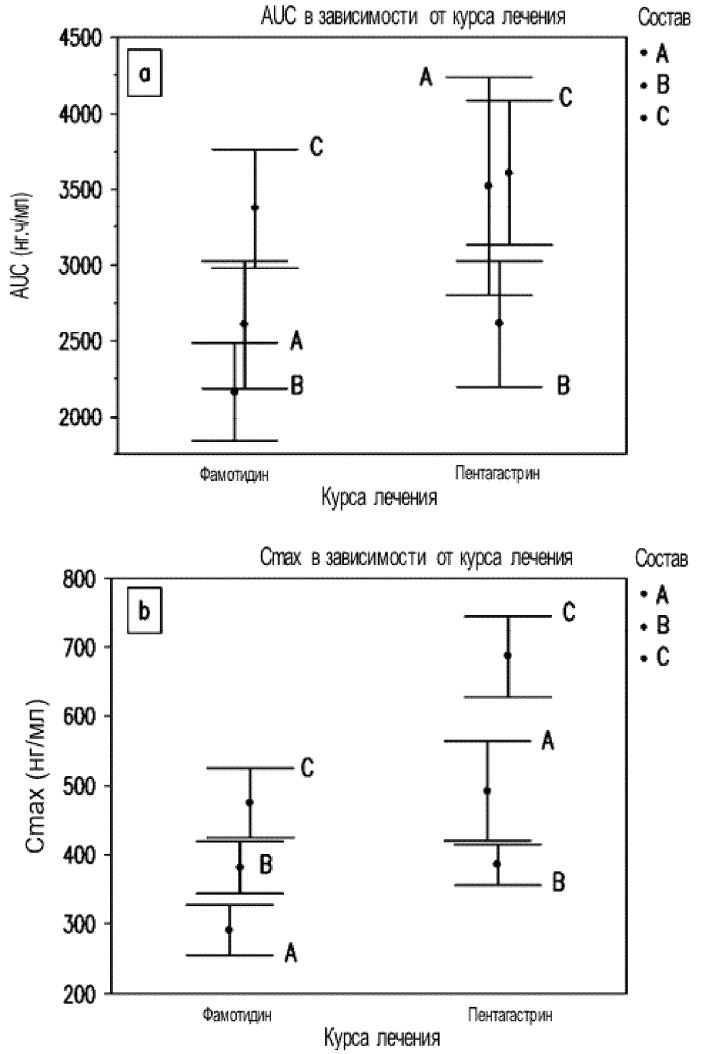
Фиг. 12


Концентрация в плазме (нг/мл)
Пентагастрин
Фамотидин
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)

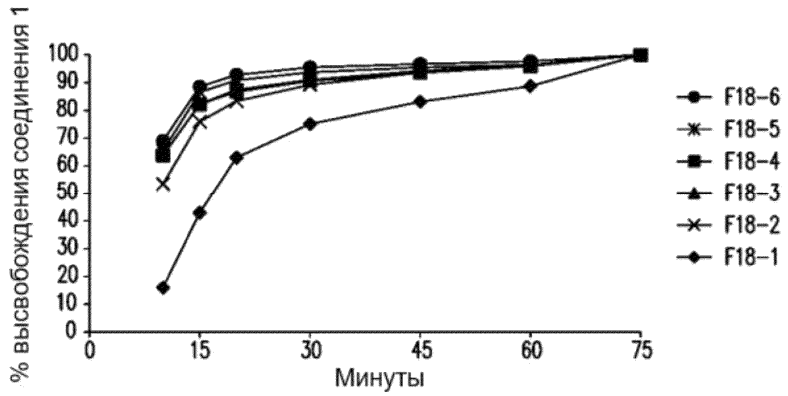
Фиг. 13


Концентрация в плазме (нг/мл)
Пентагастрин
Фамотидин
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)

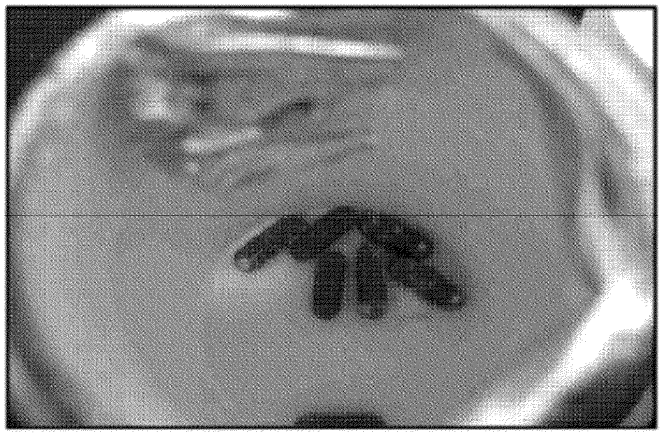
Фиг. 14


AUC в зависимости от курса лечения
Состав
A
B
C
a
AUC (нг·ч/мл)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
Фамотидин
Пентагастрин
Курса лечения
Cmax в зависимости от курса лечения
b
Cmax (нг/мл)
800
700
600
500
400
300
200

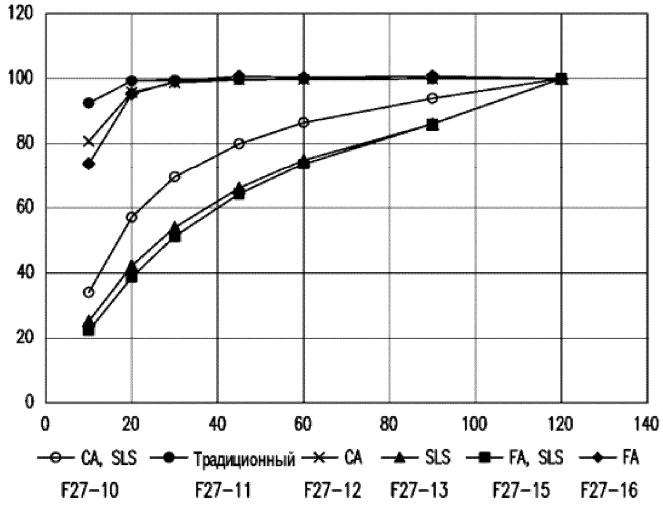
Фиг. 15


% высвобождения соединения 1
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
75
Минуты
F18-6
F18-5
F18-4
F18-3
F18-2
F18-1

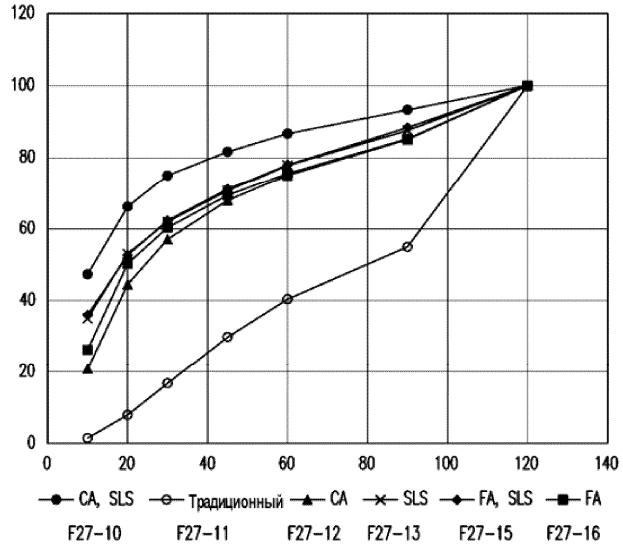
Фиг. 16



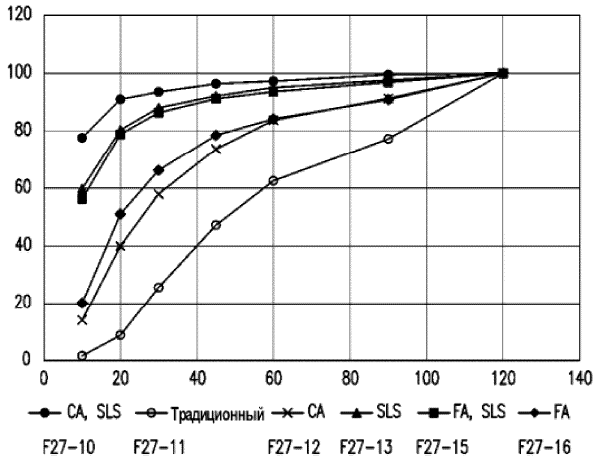
Фиг. 17



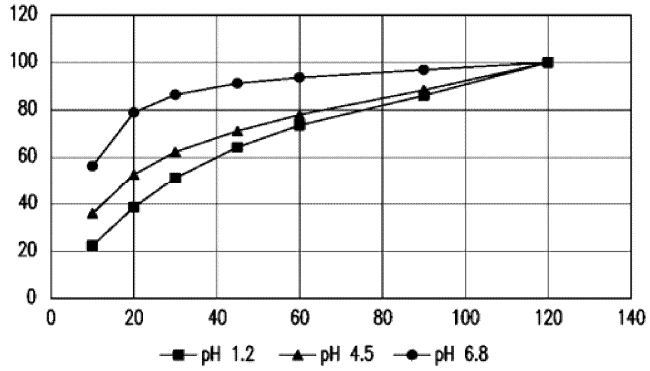
Фиг. 18



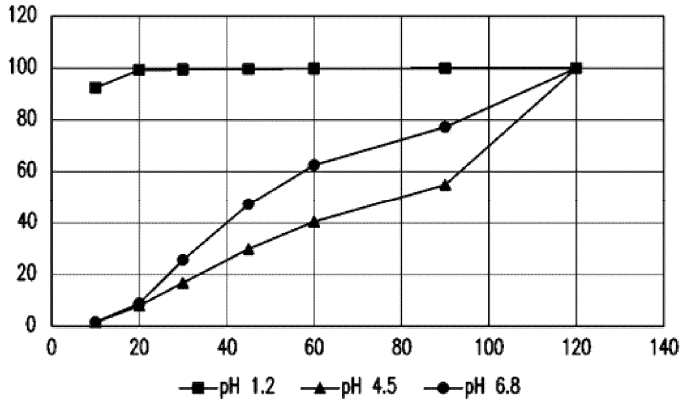
Фиг. 19



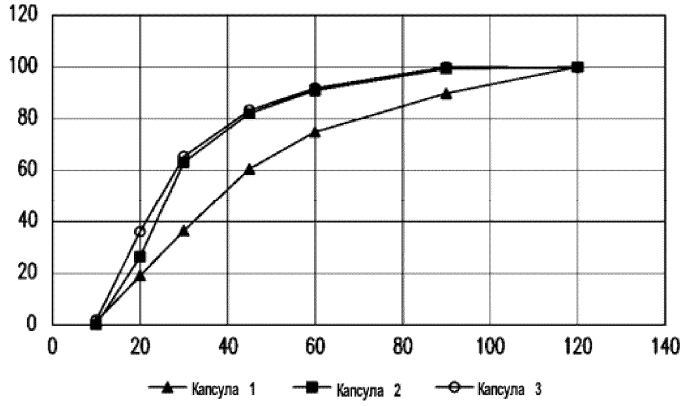
Фиг. 20



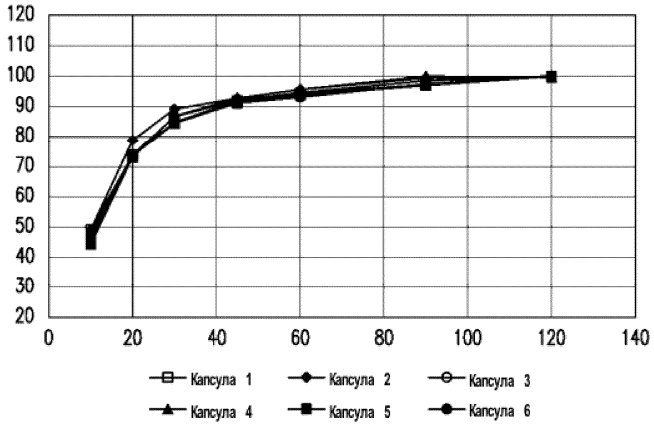
Фиг. 21



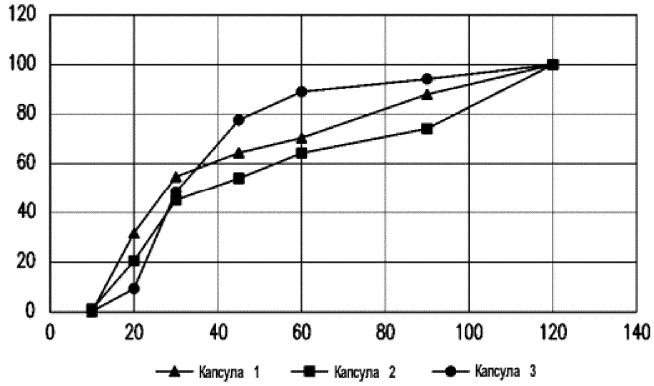
Фиг. 22



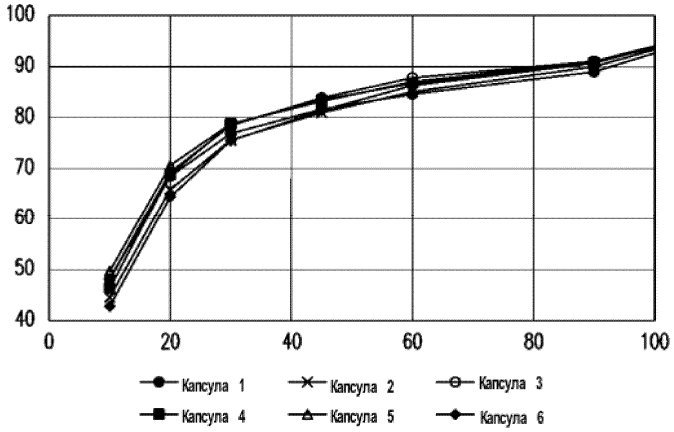
Фиг. 23



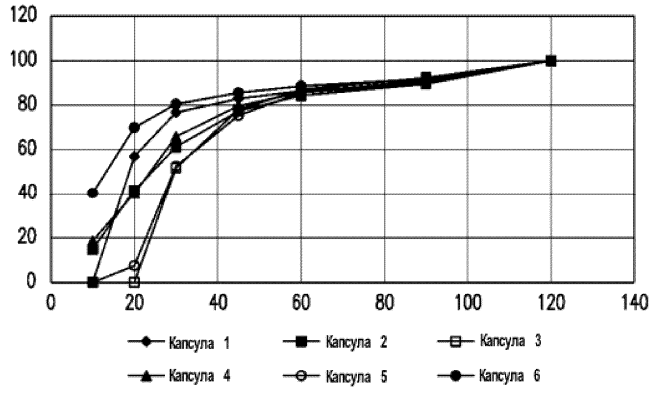
Фиг. 24



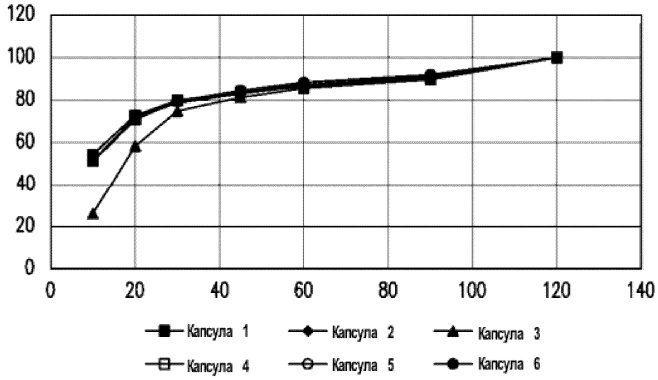
Фиг. 25



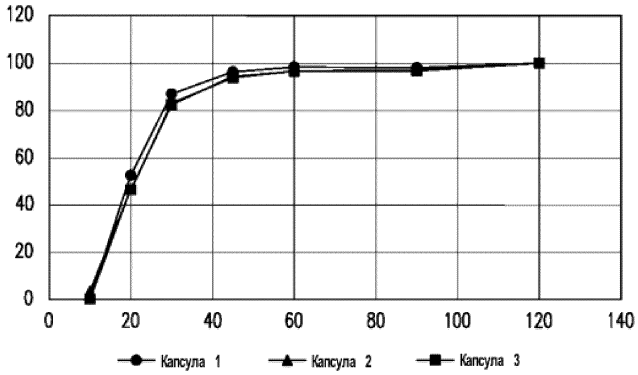
Фиг. 26



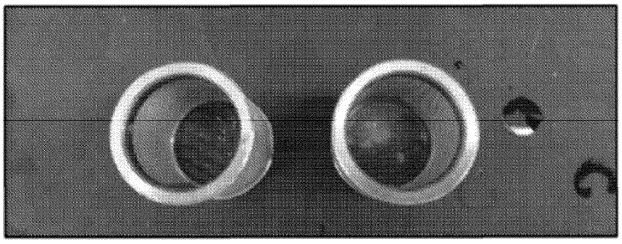
Фиг. 27



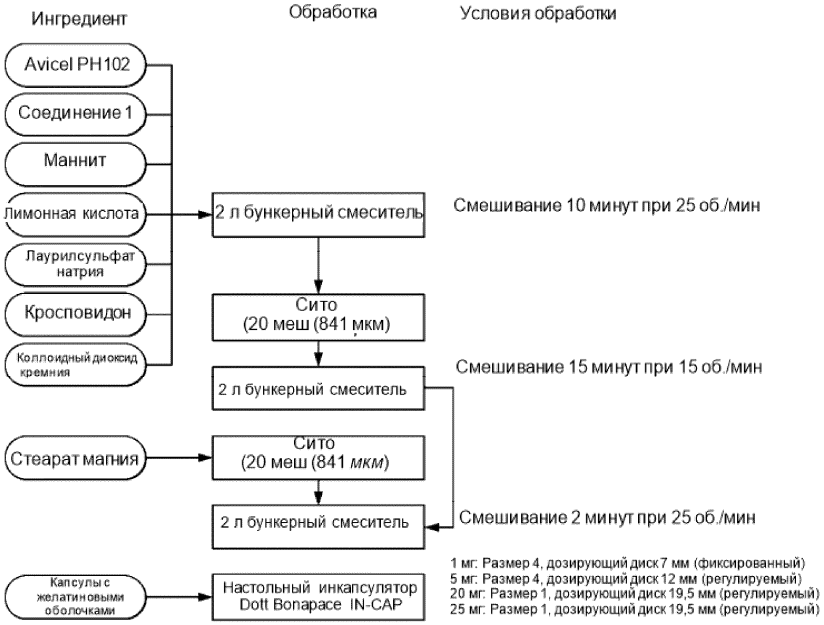
Фиг. 28



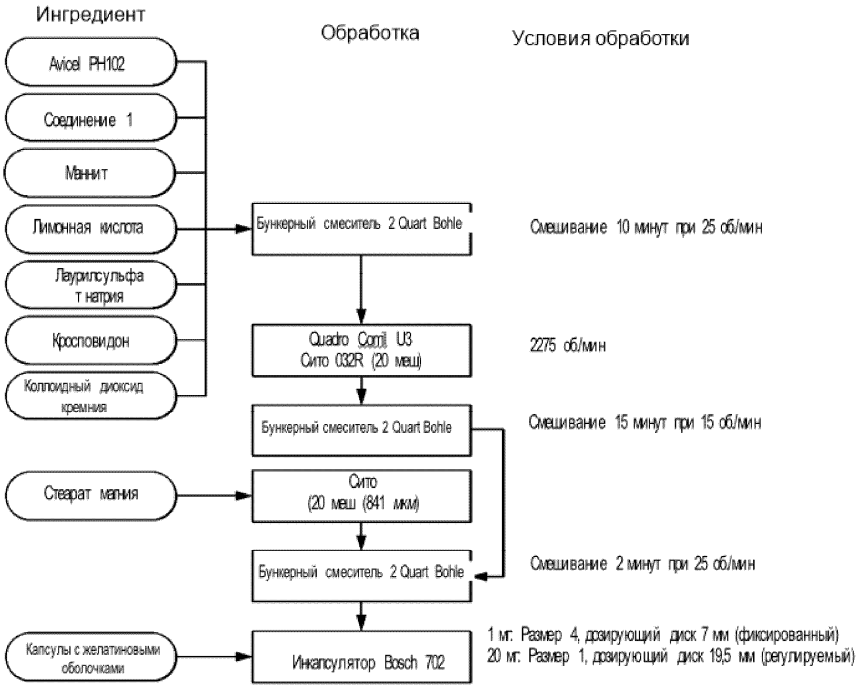
Фиг. 29



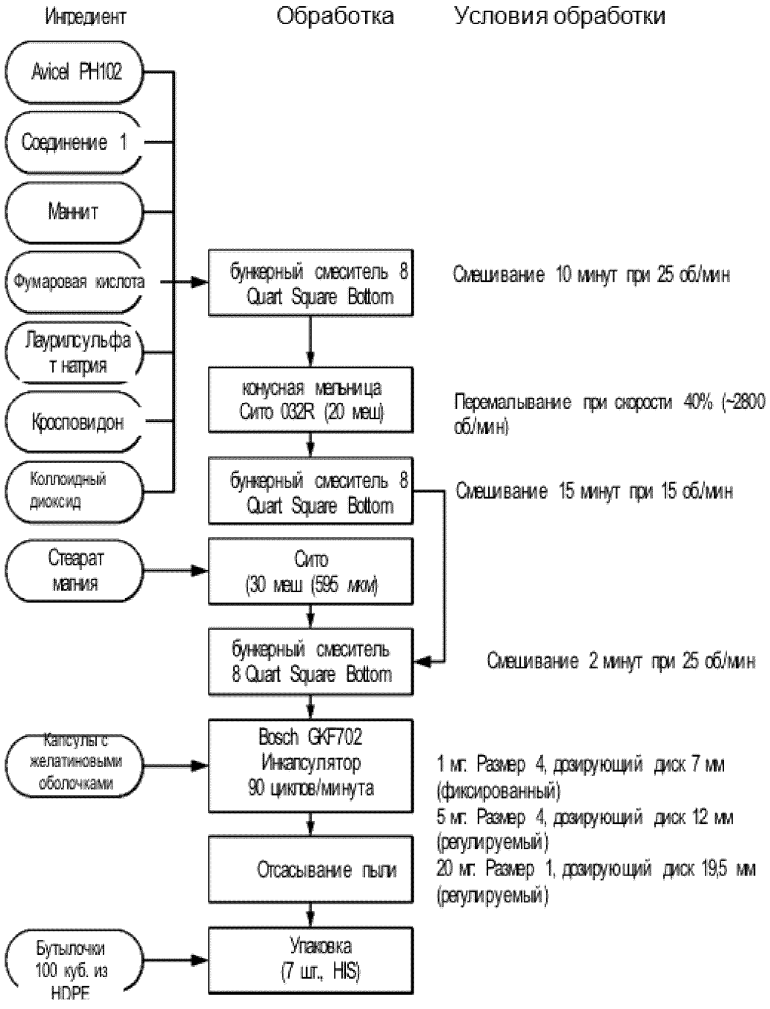
Фиг. 30



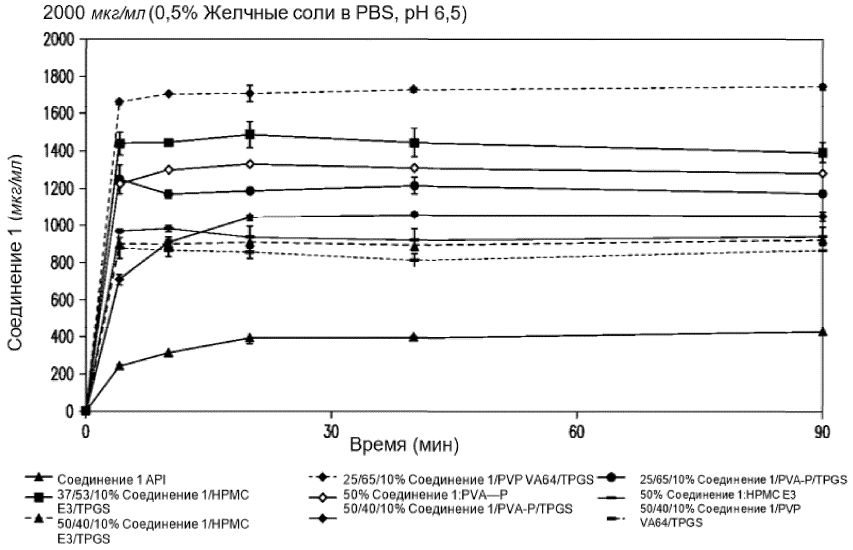
Фиг. 31


Ингредиент
Обработка
Условия обработки
Avicel PH102
Соединение 1
Маннит
Лимонная кислота
Лаурилсульфат натрия
Кросповидон
Коллоидный диоксид кремния
Бункерный смеситель 2 Quart Bohle
Смешивание 10 минут при 25 об/мин
Quadro Comil U3
Сито 032R (20 меш)
2275 об/мин
Бункерный смеситель 2 Quart Bohle
Смешивание 15 минут при 15 об/мин
Стеарат магния
Сито
(20 меш (841 мкм)
Бункерный смеситель 2 Quart Bohle
Смешивание 2 минут при 25 об/мин
Капсулы с желатиновыми оболочками
Инкапсулятор Bosch 702
1 мг: Размер 4, дозирующий диск 7 мм (фиксированный)
20 мг: Размер 1, дозирующий диск 19,5 мм (регулируемый)

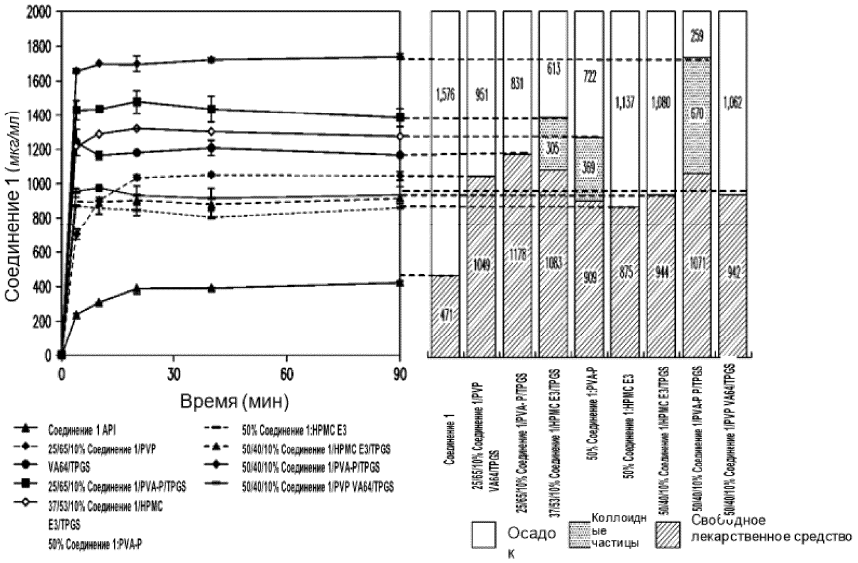
Фиг. 32


Ингредиент
Обработка
Условия обработки
Avicel PH102
Соединение 1
Маннит
Фумаровая кислота
Лаурилсульфат натрия
Кросповидон
Коллоидный диоксид
Стеарат магния
Капсулы с желатиновыми оболочками
Бутылочки 100 куб. из HDPE
бункерный смеситель 8 Quart Square Bottom
Смешивание 10 минут при 25 об/мин
конусная мельница
Сито 032R (20 меш)
Перемалывание при скорости 40% (~2800 об/мин)
бункерный смеситель 8 Quart Square Bottom
Смешивание 15 минут при 15 об/мин
Сито
(30 меш (595 мкм)
бункерный смеситель 8 Quart Square Bottom
Смешивание 2 минут при 25 об/мин
Bosch GKF702
Инкапсулятор
90 циклов/минута
1 мг: Размер 4, дозирующий диск 7 мм (фиксированный)
5 мг: Размер 4, дозирующий диск 12 мм (регулируемый)
20 мг: Размер 1, дозирующий диск 19,5 мм (регулируемый)
Отсасывание пыли
Упаковка
(7 шт., HIS)

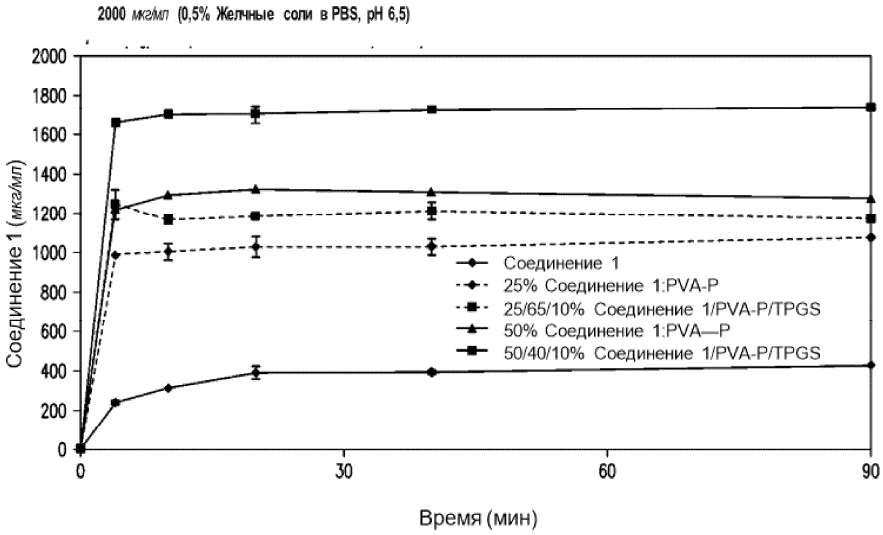
Фиг. 33



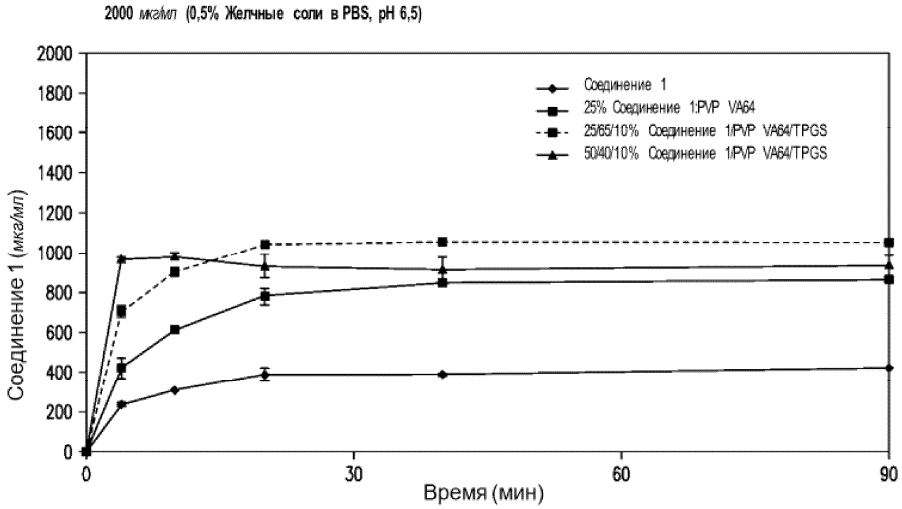
Фиг. 34



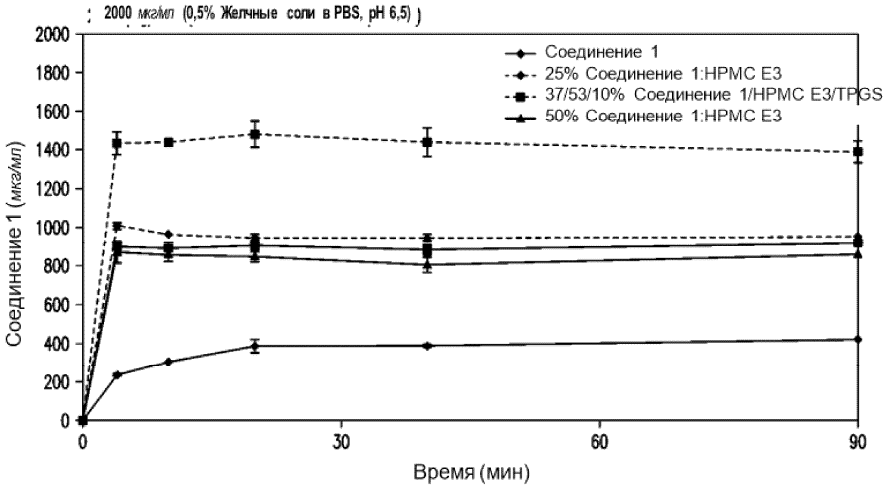
Фиг. 35



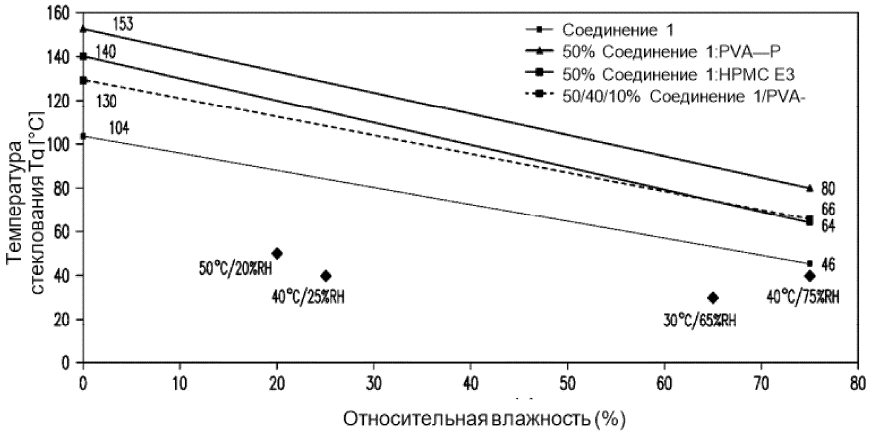
Фиг. 36



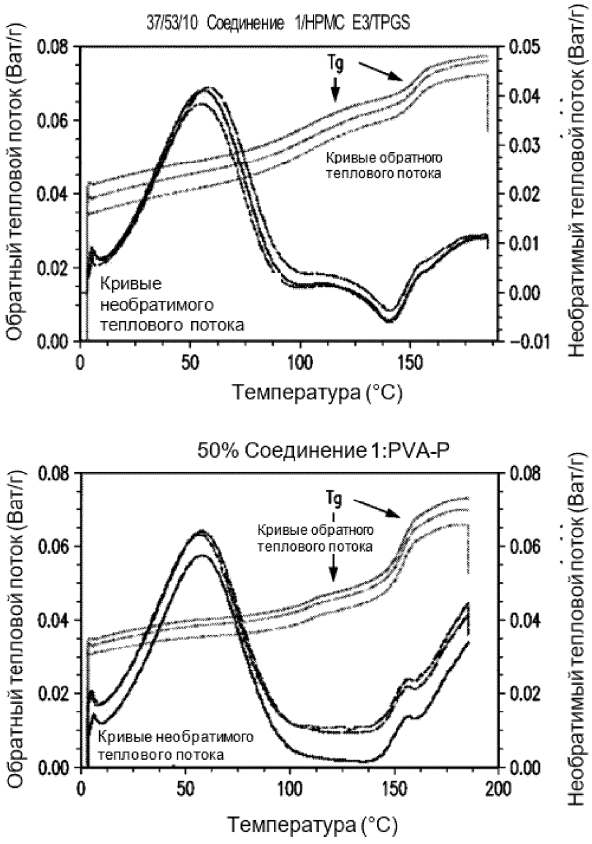
Фиг. 37



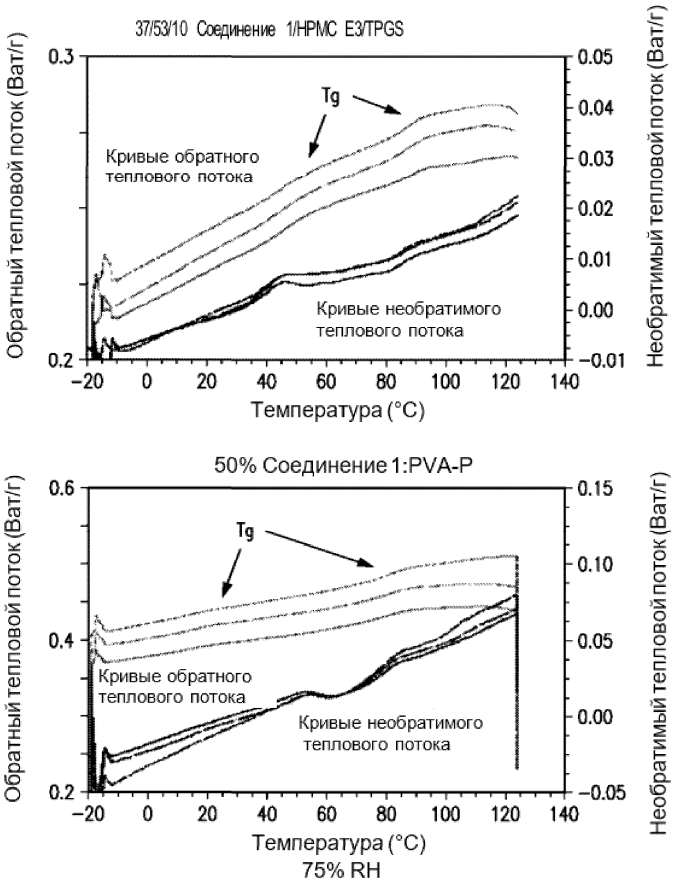
Фиг. 38



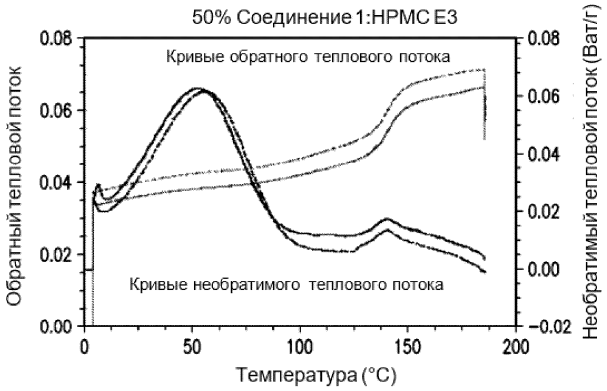
Фиг. 39

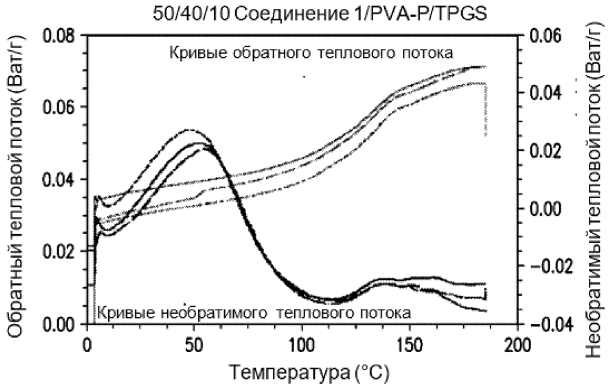

37/53/10 Соединение 1/HPMC E3/TPGS
Tg
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)
50% Соединение 1:PVA-P
Tg
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)

Фиг. 40

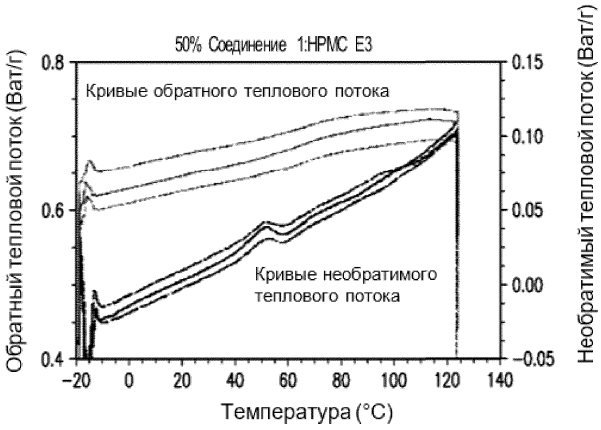

37/53/10 Соединение 1/HPMC E3/TPGS
Tg
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)
50% Соединение 1:PVA-P
Tg
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)
75% RH

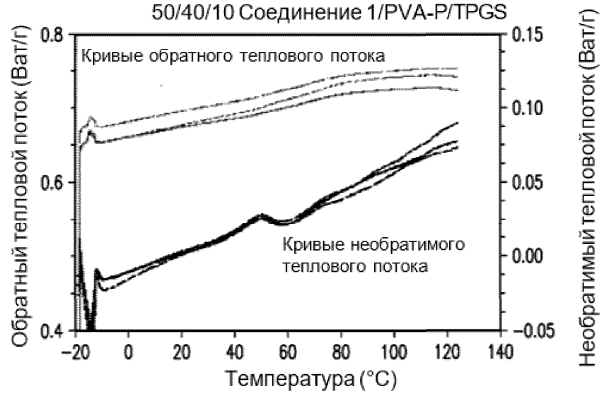
Фиг. 41


50% Соединение 1:HPMC E3
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)

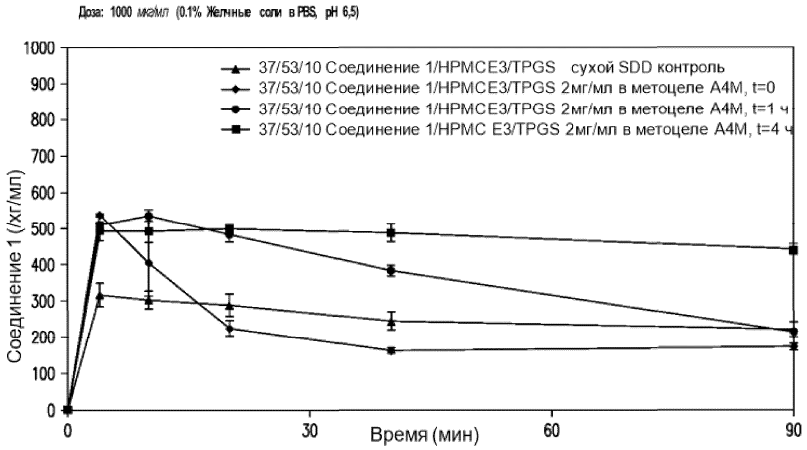

50/40/10 Соединение 1/PVA-P/TPGS
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)

Фиг. 42

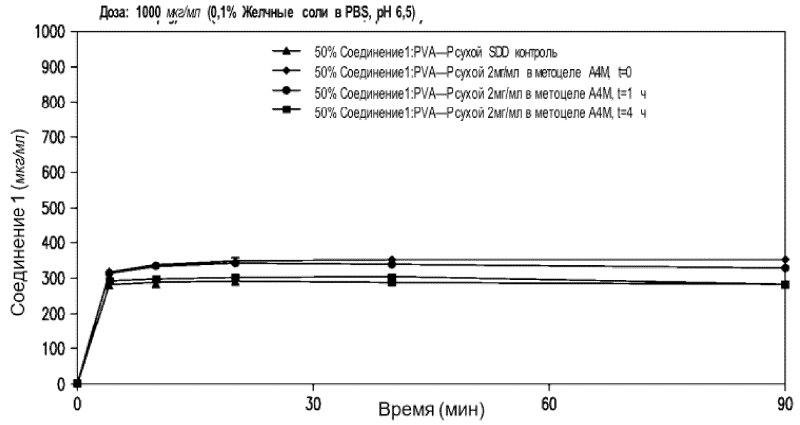

50% Соединение 1:HPMC E3
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)


50/40/10 Соединение 1/PVA-P/TPGS
Кривые обратного теплового потока
Кривые необратимого теплового потока
Обратный тепловой поток (Ват/г)
Необратимый тепловой поток (Ват/г)
Температура (°C)

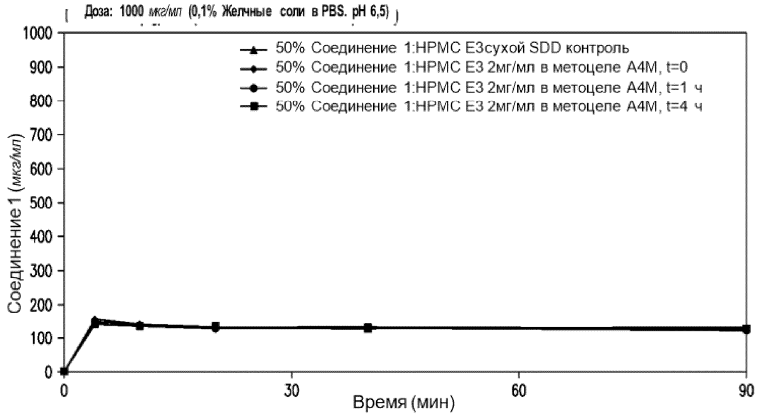
Фиг. 43



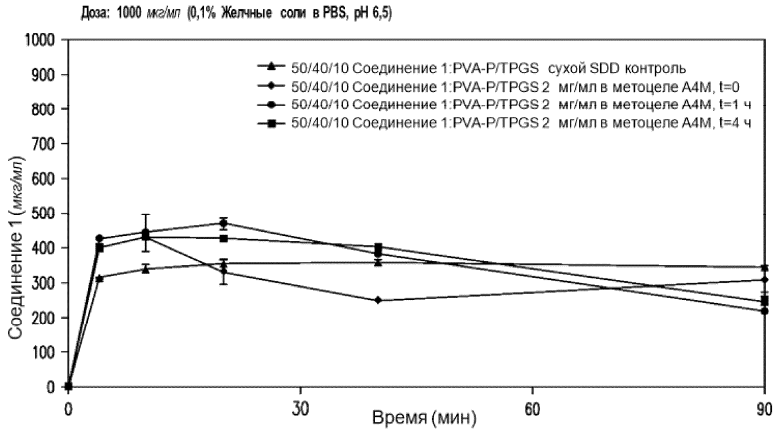
Фиг. 44



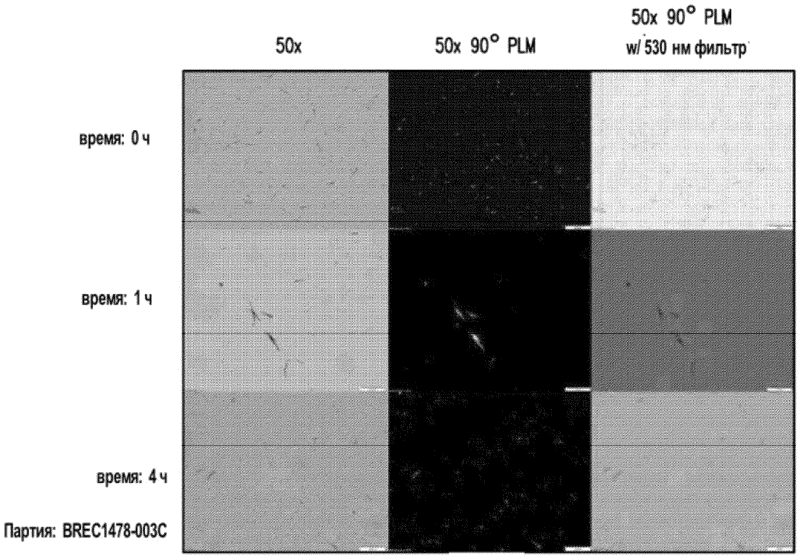
Фиг. 45



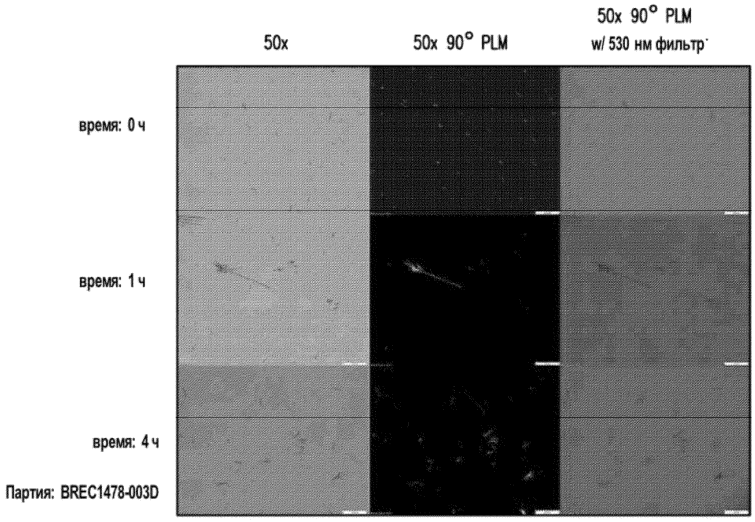
Фиг. 46



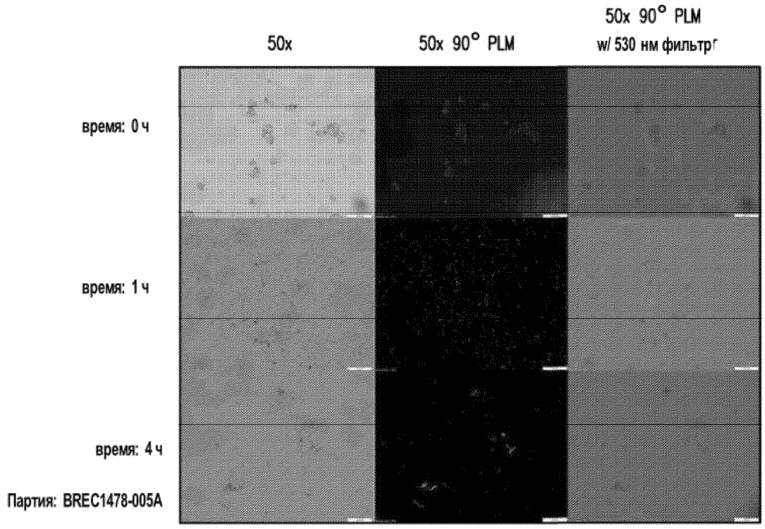
Фиг. 47



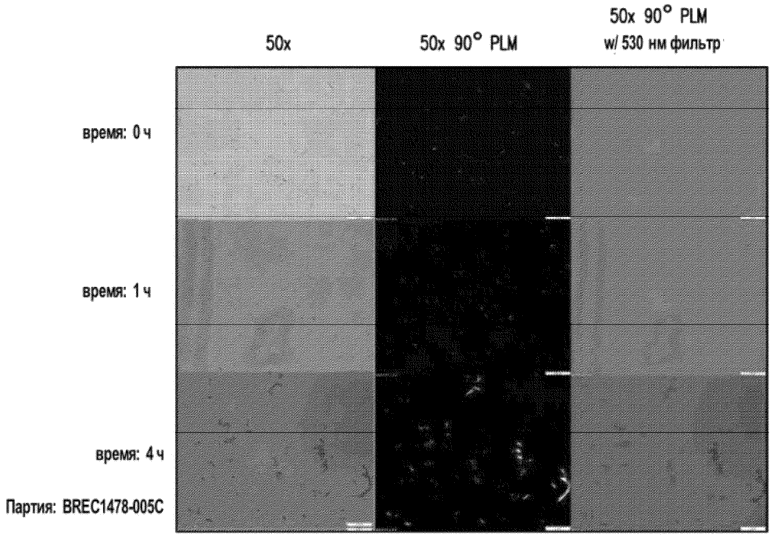
Фиг. 48



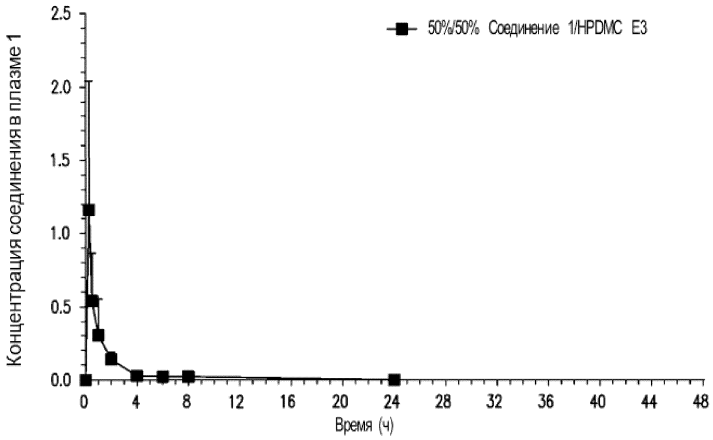
Фиг. 49



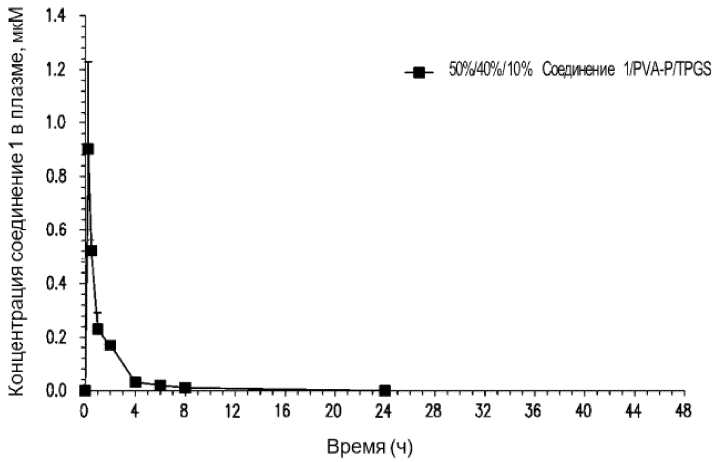
Фиг. 50



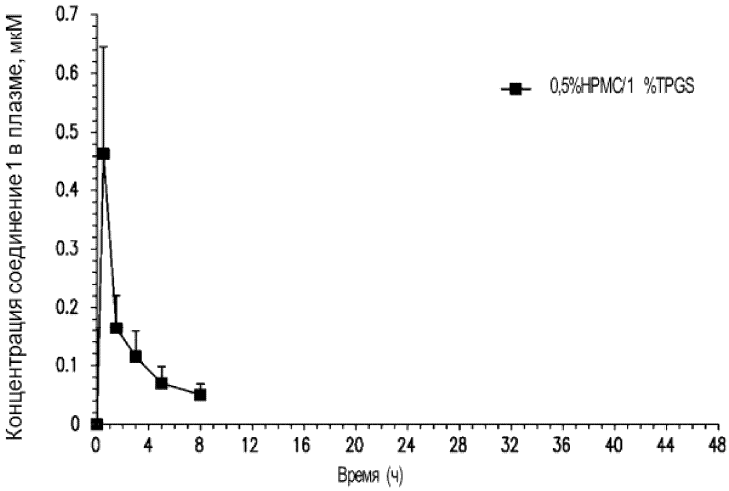
Фиг. 51



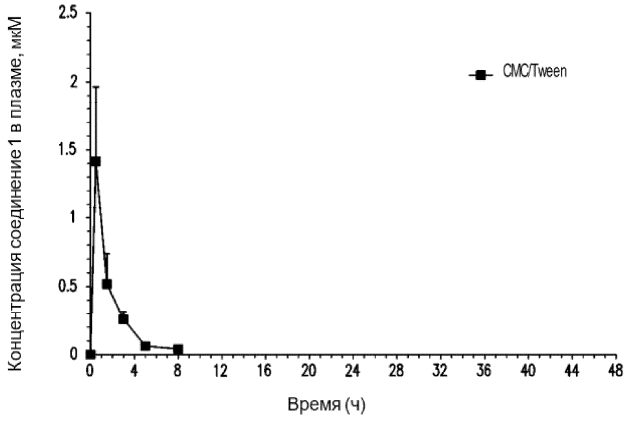
Фиг. 52



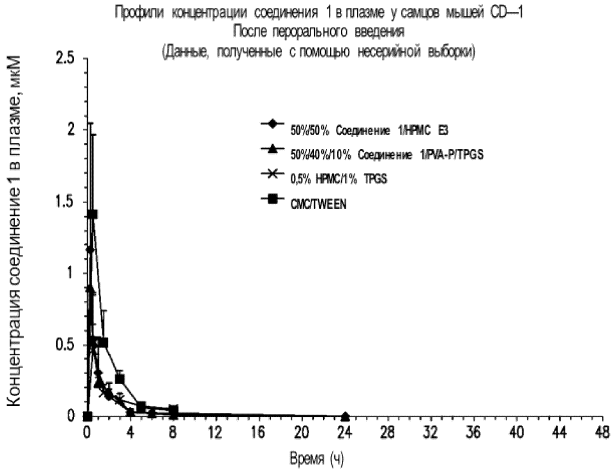
Фиг. 53



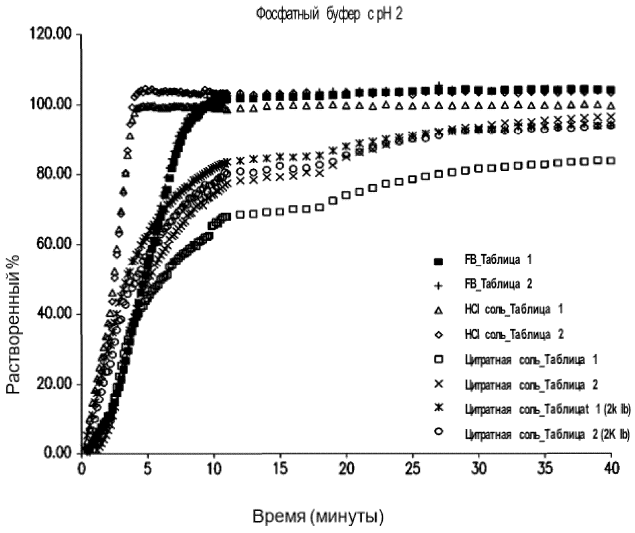
Фиг. 54



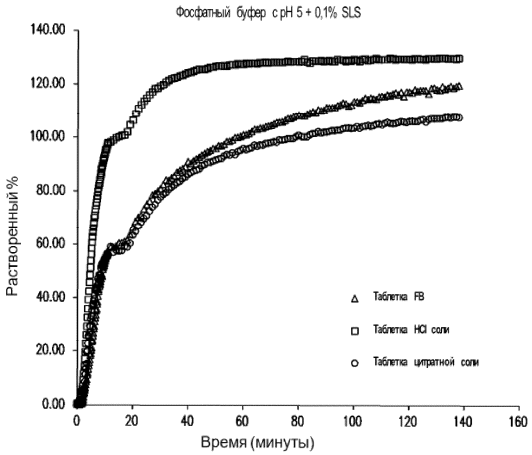
Фиг. 55



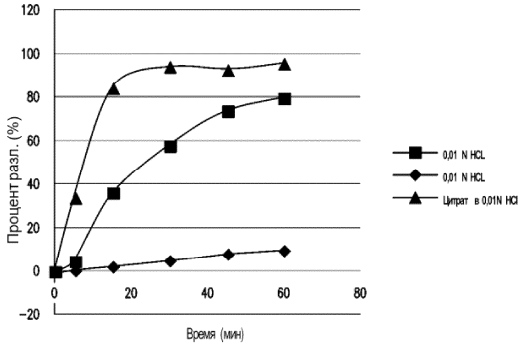
Фиг. 56



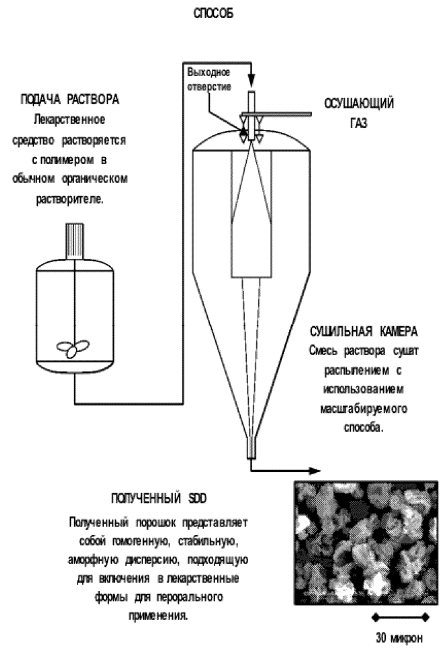
Фиг. 57



Фиг. 58


120
100
80
60
40
20
0
-20
0
20
40
60
80
Процент разл. (%)
Время (мин)
0,01 N HCL
0,01 N HCL
Цитрат в 0,01N HCl

Фиг. 59


СПОСОБ
ПОДАЧА РАСТВОРА
Лекарственное средство растворяется с полимером в обычном органическом растворителе.
Выходное отверстие
ОСУШАЮЩИЙ ГАЗ
СУШИЛЬНАЯ КАМЕРА
Смесь раствора сушат распылением с использованием масштабируемого способа.
ПОЛУЧЕННЫЙ SDD
Полученный порошок представляет собой гомогенную, стабильную, аморфную дисперсию, подходящую для включения в лекарственные формы для перорального применения.
30 микрон

Фиг. 60