

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192167 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.12

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.09

(54) ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ, И ЕЕ СОСТАВЫ

(31) 62/816,402

(32) 2019.03.11

(33) US

(86) PCT/US2020/021648

(87) WO 2020/185648 2020.09.17

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

(72) Изобретатель:
Юдин Акм Насир, Дали Мандар
Васант, Вейз Онкар Шрипад (US)

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

(57) Настоящее описание в целом относится к аморфным формам соединений, обладающих повышенной растворимостью в воде и скоростями растворения, и аморфным твердым дисперсиям и их пероральным фармацевтическим составам, а также к способам их получения. Настоящее описание конкретно относится к аморфным формам 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина и аморфным твердым дисперсиям и их пероральным фармацевтическим составам, а также к способам их получения.

A1

202192167

202192167

A1

ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ, И ЕЕ СОСТАВЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/816402, поданной 11 марта 2019 г., содержание которой во всей полноте включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание в целом относится к аморфным формам соединений с низкой растворимостью в воде и скоростью растворения, когда они находятся в кристаллической форме (вещество класса BCS II), к их аморфным твердым дисперсиям, к их пероральным фармацевтическим составам и к способам получения аморфных дисперсий и составов. Настоящее описание конкретно относится к аморфным формам 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина и аморфным твердым дисперсиям и их пероральным фармацевтическим составам, а также к способам их получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Биодоступность терапевтического агента, вводимого перорально, представляет собой степень, до которой агент абсорбируется в организме человека и становится доступным для мишени *in vivo* (например, для взаимодействия или комплексообразования и т.п.) в участке-мишени (например, в клетке или на ней и т.п.). Для обеспечения биодоступности терапевтический агент обычно должен иметь определенную растворимость в воде по отношению к вводимой дозе.

[0004] Система биофармацевтической классификации (BCS) представляет собой систему, разработанную Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для дифференциации форм активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) на основе их растворимости и кишечной проницаемости, а именно: Класс I: высокая растворимость, высокая проницаемость; Класс II: низкая растворимость, высокая проницаемость; Класс III: высокая растворимость, низкая проницаемость, и Класс IV: низкая растворимость, низкая проницаемость. Приготовление композиций АФИ BCS II-

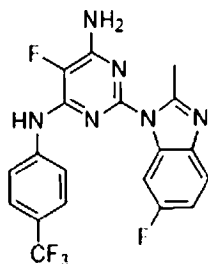
типа для повышения растворимости и, таким образом, улучшения биодоступности, может быть проблемой.

[0005] Один из способов сделать некоторые соединения более растворимыми заключается в том, чтобы получить аморфную форму соединения. Однако получение аморфных форм некоторых соединений может быть трудным, и особенно трудно получить их в достаточно стабильной аморфной форме для применения в фармацевтических составах. В некоторых случаях аморфную твердую дисперсию (ASD) можно применять для увеличения растворимости и биодоступности некоторых веществ. Однако определение состава ASD, который является стабильным и не влияет на биодоступность активного фармацевтического ингредиента (АФИ), является трудным.

[0006] В результате остается постоянная потребность в данной области техники и постоянный спрос на рынке в фармацевтических композициях, имеющих улучшенное растворение и биодоступность, которые обеспечивают легкость дозирования и повышенную загрузку АФИ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена аморфная форма
5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющего формулу Соединения А:



СОЕДИНЕНИЕ А

[0008] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, аморфная форма Соединения А является аморфной по меньшей мере на 90%.

[0009] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, аморфная форма Соединения А является по существу чистой аморфной формой.

[0010] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая аморфную форму соединения А и стабилизирующий полимер.

[0011] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стабилизирующий полимер выбран из поливинилпирролидона или сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0012] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стабилизирующий полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0013] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 5:95 до примерно 60:40.

[0014] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 10:90 до примерно 40:60.

[0015] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, ASD получают литьем в растворитель раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.

[0016] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, ASD получают путем распылительной сушки раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.

[0017] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения ASD включает: (а) растворение Соединения А и одного или более стабилизирующих полимеров в растворителе с получением раствора; и (b) сушку раствора с получением ASD, в которой Соединение А присутствует в аморфной форме.

[0018] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, растворитель выбран из ацетона, метилэтилкетона, дихлорметана или метанола.

[0019] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, раствор сушат литьем в растворитель с получением ASD Соединения А.

[0020] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, раствор сушат распылительной сушкой с получением ASD Соединения А.

[0021] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена фармацевтическая композиция, содержащая смесь ASD Соединения А и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0022] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбраны из разбавителя, разрыхлителя, смазывающего вещества или поверхностно-активного вещества.

[0023] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия или полоксамера 407.

[0024] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения фармацевтической композиции содержит: (а) измельчение ASD Соединения А с получением порошка твердой дисперсии; (b) смешивание порошка с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с получением смеси; (с) гранулирование смеси с получением гранулята; и (d) таблетирование или инкапсулирование гранулята с получением таблеток или капсул соответственно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0025] На ФИГ. 1 представлена блок-схема, показывающая способ получения таблеток, описанный в настоящем документе, из высушенной распылением дисперсии (SDD) Соединения А и стабилизирующего полимера.

[0026] На ФИГ. 2 показан профиль дифракции рентгеновских лучей неочищенного Соединения А (Форма I).

[0027] На ФИГ. 3 показано наложение профилей порошковой дифракции рентгеновских лучей Формы I и кристаллической полиморфной Форм А и В Соединения А.

[0028] На ФИГ. 4 показано наложение профилей дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Форм I, А и В Соединения А.

[0029] На ФИГ. 5 показана термограмма ДСК для ГПМЦ-АС L и ГПМЦ-АС L, растертых с Соединением А, имеющим Форму А.

[0030] На ФИГ. 6 показана термограмма ДСК PVP CL и PVP CL, растертых с Соединением А, имеющим Форму А.

[0031] На ФИГ. 7 показана термограмма ДСК PVP VA и PVP VA, растертых с Соединением А, имеющим Форму А.

[0032] На ФИГ. 8 показана термограмма ДСК PVP K30 и PVP K30, растертых с Соединением А, имеющим Форму А.

[0033] На ФИГ. 9 представлена термограмма ДСК фталата ГПМЦ и фталата ГПМЦ, растертого с Соединением А, имеющим Форму А.

[0034] На ФИГ. 10 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Соединения А, имеющего Форму А, физической смеси Соединения А, имеющего Форму А, и полимера, и ASD Соединения А на основе ГПМЦ-АС-LG без поверхностно-активного вещества.

[0035] На ФИГ. 11 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Соединения А, имеющего Форму А, физической смеси Соединения А, имеющего Форму А, и полимера, и ASD Соединения А на основе ГПМЦ-АС-LG, содержащей полоксамер 407.

[0036] На ФИГ. 12 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Соединения А, имеющего Форму А, физической смеси Соединения А, имеющего Форму А, и полимера, и ASD Соединения А на основе ГПМЦ-АС-LG, содержащей лаурилсульфат натрия (SLS).

[0037] На ФИГ. 13А показана термограмма ДСК физической смеси Соединения А, имеющего Форму А, и полимера без поверхностно-активного вещества.

[0038] На ФИГ. 13В показана термограмма ДСК ASD Соединения А, не содержащей поверхностно-активного вещества.

[0039] На ФИГ. 14А показана термограмма ДСК физической смеси Соединения А, полимера и полоксамера 407.

[0040] На ФИГ. 14В показана термограмма ДСК ASD Соединения А, содержащей полоксамер 407.

[0041] На ФИГ. 15А показана термограмма ДСК физической смеси Соединения А, полимера и SLS.

[0042] На ФИГ. 15В показана термограмма ДСК ASD Соединения А, содержащего SLS.

[0043] На ФИГ. 16 показана термограмма ДСК ASD с различными количествами Соединения А.

[0044] На ФИГ. 17 показана дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции ASD с различными количествами Соединения А.

[0045] На ФИГ. 18 показана дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции Соединения А и двух различных SDD, одной с PVP-VA-64, а другой с ГПМЦ-АС-L.

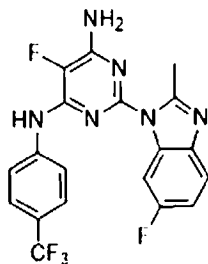
[0046] На ФИГ. 19 показан график, показывающий профили растворения SDD Соединения А с ГПМЦ-АС-LG и с PVP-VA-64.

[0047] На ФИГ. 20 показаны дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции Соединения А, имеющего Форму А, SDD Соединения А с ГПМЦ-АС, смеси Соединения А с ГПМЦ-АС, используемой в активном составе таблетки, и ГПМЦ-АС, используемой в составе плацебо.

[0048] На ФИГ. 21 показан распад таблеток с активным составом за 1 мин с различными концентрациями полоксамера 407 после хранения при 40 °C/относительной влажности 75% в открытых условиях в течение 6 месяцев.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0049] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена аморфная форма 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющего формулу Соединения А:



СОЕДИНЕНИЕ А.

[0050] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, аморфная форма Соединения А является аморфной по меньшей мере на 90%.

[0051] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, аморфная форма Соединения А является по существу чистой аморфной формой.

[0052] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая аморфную форму соединения А и стабилизирующий полимер.

[0053] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стабилизирующий полимер выбран из поливинилпирролидона и сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0054] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стабилизирующий полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0055] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 5:95 до примерно 60:40.

[0056] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 10:90 до примерно 40:60.

[0057] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, ASD получают литьем в растворитель раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.

[0058] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, ASD получают путем распылительной сушки раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.

[0059] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения ASD включает: (а) растворение Соединения А и одного или более стабилизирующих полимеров в растворителе с получением раствора; и (b) сушку раствора с получением ASD, в которой Соединение А присутствует в аморфной форме.

[0060] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, растворитель выбран из ацетона, метилэтилкетона, дихлорметана или метанола.

[0061] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, раствор сушат литьем в растворитель с получением ASD Соединения А.

[0062] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, раствор сушат распылительной сушкой с получением ASD Соединения А.

[0063] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, предложена фармацевтическая композиция, содержащая смесь ASD Соединения А и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0064] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбраны из разбавителя, разрыхлителя, смазывающего вещества или поверхностно-активного вещества.

[0065] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия или полоксамера 407.

[0066] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения фармацевтической композиции содержит: (a) измельчение ASD Соединения А с получением порошка твердой дисперсии; (b) смешивание порошка с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с получением смеси; (c) гранулирование смеси с получением гранулята; и (d) таблетирование или инкапсулирование гранулята с получением таблеток или капсул соответственно.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0067] Термин «аморфный» в контексте настоящего описания относится к форме соединения в твердом состоянии, не имеющей регулярной кристаллической структуры. Не ограничиваясь теорией, считается, что аморфному Соединению А требуется меньше энергии для растворения, чем кристаллическому Соединению А, и эта пониженная потребность в энергии растворения способствует, по меньшей мере частично, увеличению скорости растворения и/или потенциально уменьшенному времени начала лечения, проявляемому аморфной формой Соединения А и его композицией.

[0068] Термин «Форма I» относится к форме Соединения А, как описано в международной публикации № WO2014/081906. В ней раскрыто Соединение А и способы получения его кристаллической (неаморфной) формы. При синтезе в соответствии со способом,

описанным в WO2014/081906, Соединение А получают в форме кристаллического порошка с температурой плавления от 240 до 242 °С. Раскрытые в ней соединения подходят для лечения рака, включая солидные опухоли и гематологические раковые заболевания, такие как, не ограничиваясь ими, диффузная глиома ствола головного мозга (DIPG), рак яичников, рак поджелудочной железы, саркома и гематологический рак, помимо прочих.

[0069] Термины «Форма А» и «Форма В» относятся к формам Соединения А, которые представляют собой очищенные безводные кристаллические полиморфные формы. Дальнейшие исследования Соединения А, описанного в Примере 1 ниже, показали, что Форма А является наиболее стабильной безводной кристаллической формой соединения, а Форма В превращается в Форму А. В стабильной кристаллической Форме А Соединение А представляет собой вещество BCS II.

[0070] Хотя могут быть получены пероральные лекарственные формы Соединения А в кристаллической Форме А, для увеличения растворимости и/или скорости растворения соединения в таких составах использовались различные способы, включая микронизацию Соединения А перед приготовлением препарата, и включение фармацевтических вспомогательных веществ, таких как разрыхлители и поверхностно-активные вещества. Примеры таких пероральных лекарственных форм представлены в Примере 2 ниже.

[0071] Солюбилизированные пероральные лекарственные формы в виде капсул могут быть получены из кристаллической формы Соединения А. Такие капсулы могут быть получены растворением Соединения А, имеющего Форму А, в смешивающемся с водой органическом растворителе(ях), таком как полиэтиленгликоль 300 или 400, этанол, пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролоидон, диметилацетамид и/или диметилсульфоксид, и неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат 20, полисорбат 80, Solutol HS 15, моноолеат сорбитана, поллоксамер 407, Gelucire 44/14 или другого подходящего поверхностно-активного вещества. Примеры таких составов капсул представлены в Примерах 3 и 4 ниже. При включении вспомогательных веществ в солюбилизированной форме размер капсулы ограничивал загрузку АФИ в стандартной капсуле. Например, капсула, использованная в Примере 4 ниже, содержала 10 или 50 мг Соединения А. Чтобы ввести более высокие дозы Соединения А человеку, как это было

осуществлено в клинических испытаниях, обсуждаемых в Примере 11, следовало вводить большее количество капсул для обеспечения необходимой дозы.

АМОРФНАЯ ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ А

[0072] Аморфная форма Соединения А, раскрытая в настоящем документе, значительно более растворима, чем кристаллические формы соединения, описанного выше. Аморфная форма Соединения А стабильна, когда в состав входит полимер в виде аморфной твердой дисперсии (ASD). Получающаяся в результате матрица соединение-полимер, как обсуждается ниже, приводит к большей растворимости аморфной формы Соединения А в ASD и более высокой емкости загрузки АФИ в ASD. Соответственно, количество АФИ, которое может быть загружено в таблетку или капсулу, значительно увеличивается, что сводит к минимуму необходимость введения большого количества таблеток или капсул для обеспечения разовой терапевтически эффективной дозы.

[0073] В одном аспекте аморфная форма Соединения А в описанной в настоящем документе ASD является по меньшей мере на 90% аморфной, более предпочтительно по меньшей мере на 95% аморфной, еще более предпочтительно по меньшей мере на 99% аморфной. В другом аспекте аморфная форма Соединения А является по существу чистой аморфной формой. В другом аспекте по существу чистая аморфная форма Соединения А не содержит детектируемого количества кристаллической формы Соединения А.

ТВЕРДАЯ ДИСПЕРСИЯ

[0074] Аморфная форма Соединения А может быть получена в стабильной форме при комбинации со стабилизирующим полимером в ASD. Используемый в настоящем документе термин «твердая дисперсия» относится к аморфной твердой дисперсии (ASD), в которой АФИ присутствует в основном в аморфной форме в стабилизирующей полимерной матрице. Для эффективности стабилизирующий полимер предпочтительно является совместимым с соединением и способен высвобождать соединение из стабилизирующей полимерной матрицы, образованной совместно с ним, при введении субъекту.

[0075] Было разработано несколько методик приготовления твердых дисперсий, включая экструзию горячего расплава, соосаждение, распылительную сушку, застывание горячего расплава или литьё в растворитель. Таким образом, твердые дисперсии, полученные этими

различными способами, могут различаться по свойствам в зависимости от матрицы, образованной из дисперсионного полимера, таким как пористость, площадь поверхности, плотность, стабильность, гигроскопичность, растворение и, следовательно, биодоступность.

[0076] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, ASD Соединения А получают литьем в растворитель. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, ASD получают путем распылительной сушки, и в этом случае ASD находится в форме высушенной распылением дисперсии (SDD).

[0077] Термины «стабилизирующий полимер» и «стабилизирующая полимерная матрица» относятся к описанным в настоящем документе полимерам для получения ASD, которые при смешивании с аморфной формой Соединения А образуют матрицу, которая эффективна для стабилизации аморфной формы Соединения А, таким образом уменьшая превращение аморфного Соединения А в кристаллическое Соединение А, когда оно содержится в ней. В одном из аспектов стабилизирующий полимер выбран из гидроксипропилметилцеллюлозы («гидромеллоза» или ГПМЦ), ацетатсукцината (ГПМЦ-АС), поливинилпирролидона («повидон» или PVP) или сополимера винилпирролидона и винилацетата («коповидон» или PVP VA 64). Стабилизирующий полимер предпочтительно представляет собой полимер, из которого Соединение А можно сделать легко биодоступным для субъекта при пероральном введении ему. В другом аспекте стабилизирующий полимер выбран из ГПМЦ-АС, ГПМЦ-АС типа L или ГПМЦ-АС типа M. Тип L относится к высокому соотношению замещения сукциноила на ацетил в полимере, тогда как тип M имеет среднее соотношение, каждый из которых растворяется при разных уровнях pH. В другом аспекте стабилизирующий полимер представляет собой ГПМЦ-АС типа L.

[0078] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, ASD может необязательно включать поверхностно-активное вещество, дополнительно повышающее растворимость соединения А в ASD. В другом аспекте поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия и полоксамера 407. В другом аспекте поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 407.

[0079] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, соотношение Соединения А к стабилизирующему полимеру в ASD стабилизирует аморфную форму Соединения А в матрице. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, соотношение соединения:полимер выбрано из диапазона от примерно 5:95 до примерно 60:40 по массе или из диапазона от примерно 10:90 до примерно 40:60 по массе. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, соотношение соединения:полимер составляет примерно 40:60 по массе. В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, без вспомогательных веществ, присутствующих в ASD, количество загрузки Соединения А выбрано из диапазона от примерно 30% до примерно 50% по массе или из диапазона от примерно 30% до примерно 50% по массе. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, количество загрузки Соединения А составляет примерно 40% по массе.

[0080] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения ASD Соединения А включает растворение Соединения А в одном или более стабилизирующих полимерах в жидком растворителе с получением раствора, затем сушку раствора с получением твердой дисперсии, при этом Соединение А присутствует в матрице соединения-полимер в аморфной форме. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стадию сушки осуществляют литьем в растворитель. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стадию сушки осуществляют путем распылительной сушки. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, используемый растворитель выбран на основе растворимости Соединения А в растворителе.

[0081] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, выбранный растворитель соответствует требованиям и стандартам экологически безопасной химии, изложенным в Руководстве по примесям для остаточных растворителей, установленном Международной конференцией по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для использования людьми (Руководящие принципы ICH). В другом аспекте, описанном в настоящем документе, механические средства, такие как нагревание и перемешивание, также могут быть использованы для облегчения растворения Соединения А в жидком растворителе. Жидкий растворитель также может содержать неорганическую фракцию, например, воду. Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять, включают, например, водно-спиртовые смеси, метанол, этанол, изопропанол, ацетон и метилэтилкетон. В одном аспекте используемый

растворитель представляет собой ацетон, этанол, изопропанол или метилэтилкетон. В другом аспекте растворитель представляет собой ацетон.

[0082] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, распылительную сушку можно использовать для получения ASD Соединения А. Обычно распылительная сушка представляет собой процесс, при котором раствор, содержащий растворенное вещество и стабилизирующий полимер, быстро распыляется в потоке теплого воздуха, в результате чего образуется сухой порошок. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, ASD может быть необязательно измельчена или распылена для получения тонкодисперсной или микронизированной порошковой формы ASD. Полученная в результате ASD или ее порошок можно непосредственно помещать в капсулы для перорального введения. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция может содержать ASD или ее порошок в смеси с одним или более дополнительными наполнителями. В одном из аспектов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция содержит количество ASD, выбранное из диапазона от примерно 5% до примерно 90% по массе, диапазона от примерно 20% до примерно 80% по массе, диапазона от примерно 30% до примерно 70% по массе или в диапазоне от примерно 40% до примерно 60% по массе. В другом аспекте, предложенном в настоящем документе, фармацевтическая композиция содержит количество ASD, выбранное из диапазона от 40% до примерно 60% по массе.

[0083] В одном из аспектов, предложенных в настоящем документе, ASD или ее фармацевтическая композиция содержат водную суспензию для перорального введения. В другом аспекте водная суспензия может быть приготовлена растворением ASD или ее фармацевтической композиции (например, одной или более таблеток или капсул) в воде. В другом аспекте терапевтически эффективная доза водной суспензии может быть введена пациенту, например маленькому ребенку, которому трудно проглотить таблетку или капсулу.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0084] Термин «вспомогательное вещество», используемый в настоящем документе, означает любое вещество, которое само по себе не является терапевтическим агентом, используемое в качестве носителя или переносящей среды для доставки терапевтического

агента субъекту или добавляемое в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств при обработке или хранении, или для обеспечения возможности или облегчения формирования стандартной дозы композиции в виде отдельного изделия, такого как капсула или таблетка, подходящая для перорального введения. Вспомогательные вещества включают, в качестве иллюстрации, но не ограничиваясь, разбавители, разрыхлители, связующие вещества, адгезивы, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, модифицирующие поверхность вещества, агенты, добавляемые для маскировки неприятного вкуса или запаха или противодействия ему, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и вещества, добавляемые для улучшения внешнего вида композиции.

[0085] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая ASD Соединения А и стабилизирующий полимер в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями, может содержать желаемое количество Соединения А на стандартную дозу и, если она предназначена для перорального введения, фармацевтическая композиция может быть в форме дозированной единицы, выбранной из таблетки, каплеты, пилюли, твердой или мягкой капсулы, пастилки, крахмальной капсулы, порошка, гранул или суспензии. В одном аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция находится в форме дискретной дозированной единицы, содержащей заранее определенное количество Соединения А, такой как таблетка или капсула. В предпочтительном аспекте дискретная дозированная единица представляет собой таблетку.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

[0086] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может необязательно содержать один или более фармацевтически приемлемых разбавителей в качестве вспомогательных веществ. Подходящие разбавители, по отдельности или в комбинации, могут быть выбраны из лактозы, включая безводную лактозу или моногидрат лактозы; крахмалов, включая крахмалы прямого прессования и гидролизированные крахмалы; маннита; сорбита; ксилита; декстрозы и моногидрата декстрозы; разбавителей на основе сахарозы, включая кондитерский сахар; разбавителей на основе кальция, включая моногидрат одноосновного

сульфата кальция, дигидрата двухосновного фосфата кальция; дигидрата сульфата кальция или гранулированного тригидрата лактата кальция; декстранов; инозита; гидролизированных твердых веществ злаков; амилозы; целлюлозы, включая пищевые источники аморфной целлюлозы и порошковой целлюлозы: микрокристаллическую целлюлозу, модифицированную или совместно обработанную микрокристаллическую целлюлозу, экстрагранулярную микрокристаллическую целлюлозу или силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу; карбоната кальция; глицина; бентонита; поливинилпирролидона; и тому подобных. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, такие разбавители могут присутствовать как часть общей массы композиции в диапазоне, выбранном от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 10% до примерно 60% или от примерно 30% до примерно 50%. Выбранный разбавитель (разбавители) предпочтительно проявляет подходящие свойства текучести и, если желательно получить таблетки, улучшает прессуемость.

[0087] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтически приемлемые разбавители, по отдельности или в комбинации, могут быть выбраны из микрокристаллической целлюлозы, модифицированной или совместно обработанной микрокристаллической целлюлозы, экстрагранулярной микрокристаллической целлюлозы или силицифицированной микрокристаллической целлюлозы или моногидрата лактозы. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, такие разбавители могут присутствовать как часть общей массы композиции в диапазоне от примерно 30% до примерно 50%. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, такие разбавители могут присутствовать примерно в 40% от общей массы композиции.

[0088] В одном аспекте было обнаружено, что лактоза и микрокристаллическая целлюлоза, либо по отдельности, либо в комбинации, химически совместимы с Соединением А после сравнения с другими разбавителями. В другом аспекте экстрагранулярная микрокристаллическая целлюлоза, то есть микрокристаллическая целлюлоза, добавляемая в композицию после стадии гранулирования, может использоваться для повышения твердости (для таблеток). В другом аспекте моногидрат лактозы обеспечивает фармацевтическую композицию, имеющую подходящие скорости высвобождения Соединения А, стабильность и текучесть перед прессованием.

[0089] В другом аспекте фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, необязательно содержат один или более фармацевтически приемлемых разрыхлителей в качестве наполнителей, особенно для составов таблеток. Подходящие разрыхлители включают, по отдельности или в комбинации, крахмалы, включая гликолят крахмала натрия и прежелатинизированные кукурузные крахмалы, глины, целлюлозы, такие как очищенная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия, кроскармеллоза натрия, альгинаты, кросповидон и агар, гуар, бобы рожкового дерева, карайю, пектин и трагакантовую камедь. Кроскармеллоза натрия является предпочтительным разрыхлителем для распадаемости таблеток или капсул. Кроскармеллоза натрия придает гранулированным композициям, описанным в настоящем документе, превосходную способность к внутригранулярной распадаемости.

[0090] Разрыхлители могут быть добавлены на любой подходящей стадии во время приготовления композиции, особенно перед гранулированием или во время стадии смазывания перед прессованием. Такие разрыхлители, если они присутствуют, составляют в целом от примерно 0,2% до примерно 30%, предпочтительно от примерно 0,2% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 1% до примерно 6% от общей массы композиции.

[0091] Композиции, описанные в настоящей заявке, необязательно содержат один или более фармацевтически приемлемых связующих агентов или адгезивных веществ в качестве вспомогательных веществ, особенно для составов таблеток. Такие связующие агенты и адгезивные вещества предпочтительно придают таблетлируемому порошку достаточную когезию для обеспечения нормальных операций обработки, таких как калибровка, смазывание, прессование и упаковка, но все же позволяют таблетке распадаться и композиции абсорбироваться при проглатывании. Подходящие связующие агенты и адгезивные вещества включают, по отдельности или в комбинации, аравийскую камедь; трагакант; сахарозу; желатин; глюкозу; крахмалы, такие как, но не ограничиваясь ими, прежелатинизированные крахмалы; целлюлозы, такие как, но не ограничиваясь ими, метилцеллюлозу и кармеллозу натрия; альгиновую кислоту и соли альгиновой кислоты; силикат магния-алюминия; полиэтиленгликоль; гуаровую камедь; полисахаридные кислоты; бентониты; повидон, например, повидон К-15, К-30 и К-29/32; полиметакрилаты,

ГПМЦ, гидроксипропилцеллюлозу; сукцинат ацетата гидроксипропилцеллюлозы (ГПМЦ-АС) и этилцеллюлозу. Такие связующие агенты и/или адгезивные вещества, если они присутствуют, составляют в целом от примерно 0,5% до примерно 60%, предпочтительно от примерно 0,75% до примерно 40% и более предпочтительно от примерно 1% до примерно 30% от общей массы композиции.

[0092] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, композиции необязательно содержат одно или более фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ в качестве вспомогательных веществ для улучшения биодоступности соединения А. Неограничивающие примеры поверхностно-активных веществ, которые можно применять, включают соединения четвертичного аммония, например, диоктилсульфосукцинат натрия, простые алкилфениловые эфиры полиоксиэтилена, например ноноксинол 9, ноноксинол 10 и октоксинол 9, полуксамеры (блок-сополимеры полоксиэтилена и полипропилена, такие как полуксамер 407), глицериды и масла жирных кислот полиоксиэтилена, например полиоксиэтилен (8) каприловые/каприновые моно- и диглицериды, полиоксиэтилен (35) касторовое масло и полиоксиэтилен (40) гидрогенизированное касторовое масло; полиэтилен алкилэфиры, например полиоксиэтилен (20) цетостеариловый эфир, полиоксиэтилен эфиры жирных кислот, например полиоксиэтилен (40) стеарат, полиоксиэтилен сорбитанэфиры, например полисорбат 20 и полисорбат 80 (например, Tween 80), пропиленгликолевые эфиры жирных кислот, например пропиленгликоль лаурат, лаурилсульфат натрия, жирные кислоты и их соли, например олеиновая кислота, олеат натрия и триэтаноламин олеат, глицерилэфиры жирных кислот, например сорбитана монолаурат, сорбитана моноолеат, сорбитана монопальмитат и сорбитана моностеарат, тилоксапол и их смеси. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, особенно предпочтительны анионные поверхностно-активные вещества, такие как полуксамер 407. Такие поверхностно-активные вещества, если они присутствуют, составляют в целом от примерно 0,25% до примерно 20%, предпочтительно от примерно 0,4% до примерно 10% и более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 5% от общей массы композиции.

[0093] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, композиции необязательно содержат одно или более фармацевтически приемлемых смазывающих веществ (включая антиадгезивные вещества и/или скользящие вещества) в качестве вспомогательных веществ. Подходящие смазывающие вещества включают, по отдельности или в

комбинации, глицерил бегенат (glyceryl behaptate); стеариновую кислоту и ее соли, включая стеараты магния, кальция и натрия; гидрогенизированные растительные масла; коллоидный диоксид кремния; тальк; воски; борную кислоту; бензоат натрия; ацетат натрия; фумарат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеат натрия; лаурилсульфат натрия; и лаурилсульфат магния. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, стеарат магния является предпочтительным смазывающим веществом, используемым, например, для уменьшения трения между оборудованием и гранулированной смесью во время прессования таблеток. Такие смазывающие вещества, если они присутствуют, составляют от примерно 0,1% до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 5%, более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 3% от общей массы композиции.

[0094] Подходящие антиадгезивные вещества включают тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов. Тальк является предпочтительным антиадгезивным или скользящим веществом, используемым, например, для уменьшения прилипания состава к поверхностям оборудования и уменьшения статического электричества при смешивании состава. Тальк, если он присутствует, составляет от примерно 0,1% до примерно 10%, более предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 5% и еще более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 2% от общей массы композиции.

[0095] Скользящие вещества можно применять для ускорения течения порошка твердой композиции. Подходящие скользящие вещества включают коллоидный диоксид кремния, крахмал, тальк, трехосновный фосфат кальция, порошкообразную целлюлозу и трисиликат магния. Коллоидный диоксид кремния является особенно предпочтительным. Такое скользящее вещество, если оно присутствует, составляет от примерно 0,1% до примерно 5%, более предпочтительно от примерно 0,25% до примерно 5%, более предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 3% от общей массы композиции.

[0096] Другие вспомогательные вещества, такие как красители, ароматизаторы и подсластители, известны в фармацевтике и могут использоваться в композициях, описанных в настоящем документе. Таблетки могут быть покрыты, например, энтеросолюбильным покрытием, нефункциональным косметическим покрытием,

покрытием из сухого порошка, нанесенным прессованием, или могут быть без покрытия. Композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать, например, буферные агенты.

[0097] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, фармацевтическая композиция содержит от примерно 40% до примерно 60% по массе ASD Соединения А и ГПМЦ-АС, предпочтительно SDD, где соотношение Соединения А к ГПМЦ-АС составляет от примерно 10:90 до примерно 40:60. В другом аспекте фармацевтическая композиция дополнительно содержит от примерно 30% до примерно 50% микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы, кроскармеллозу натрия в диапазоне от примерно 1% до примерно 6% по массе, полоксамер 407 в диапазоне от примерно 0,5% до примерно 5% по массе и стеарат магния в диапазоне от примерно 0,5% до примерно 3% по массе. В другом аспекте фармацевтическая композиция дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния в диапазоне от примерно 0,5% до примерно 2%.

[0098] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, способ получения фармацевтической композиции включает смешивание ASD смеси Соединения А с одним или более вспомогательными веществами для получения смеси, затем таблетирование или инкапсулирование смеси с получением таблеток или капсул, соответственно.

[0099] В другом аспекте, описанном в настоящем документе, как показано на ФИГ. 1, способ приготовления фармацевтической композиции включает: (а) смешивание ASD Соединения А с одним или более вспомогательными веществами для получения смеси, (b) гранулирование смеси с получением гранулята и (с) таблетирование или инкапсулирование гранулята с получением таблеток или капсул, соответственно. Гранулят может быть первоначально приготовлен как сухой гранулят. Сухое гранулирование может быть выполнено путем уплотнения, например, посредством валкового уплотнения или ударного уплотнения, после чего следует способ, например, дробления в сите или сдвига в смесителе или мельнице, с получением твердых частиц. Смазывающее вещество предпочтительно добавляют перед таблетированием. Приготовление гранулята можно осуществлять независимо при низком или высоком сдвиговом усилии. В предпочтительном способе получают гранулят, который демонстрирует приемлемую однородность содержимого, легко распадается, растекается с достаточной легкостью, чтобы можно было надежно

контролировать изменение массы во время заполнения капсулы или таблетирования, и достаточно плотный в массе, чтобы партия могла быть обработана на выбранном оборудовании, чтобы демонстрировать приемлемые характеристики лекарственной формы.

[0100] Вспомогательные вещества для композиций таблеток, описанных в настоящем документе, предпочтительно выбраны таким образом, чтобы обеспечить время распадаемости менее примерно 30 минут, предпочтительно примерно 20 минут или меньше, более предпочтительно примерно 10 минут или меньше, а еще более предпочтительно примерно 5 минут или меньше, в стандартном анализе распадаемости.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ СОЕДИНЕНИЯ А

[0101] В одном аспекте, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция включает стандартные лекарственные формы ASD Соединения А, вводимые в виде стандартной дозы. Термин «стандартная доза» в настоящем документе означает часть фармацевтической композиции, которая содержит количество терапевтического или профилактического агента, в данном случае Соединения А, подходящего для однократного перорального введения для обеспечения терапевтического эффекта. Обычно для однократного введения желательна одна стандартная доза, чтобы обеспечить дозу, содержащую достаточное количество агента для получения желаемого эффекта. При необходимости такие дозы можно повторять.

[0102] Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество», «профилактически эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означают количество Соединения А в форме ASD, которое эффективно для получения желаемого профилактического, терапевтического, улучшающего состояния, ингибирующего или профилактического эффекта при раке у пациента, нуждающегося в этом.

[0103] Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» в контексте введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение А в форме ASD, относится к количеству Соединения А в форме ASD, которое является достаточным для достижения по меньшей мере одного или более из следующих эффектов, если применимо, у пациента или в клетке(х) пациента: (i) ингибирование пролиферации опухоли; (ii) уменьшение размера или количества опухоли; (iii) уменьшение или улучшение

тяжести рака или связанного с ним симптома; (iv) предотвращение прогрессирования рака или связанного с ним симптома; (v) регресс рака или связанного с ним симптома; (vi) предотвращение развития или возникновения рака или связанного с ним симптома; (vii) предотвращение рецидива рака или симптома, связанного с раком; (viii) уменьшение продолжительности симптома, связанного с раком; (ix) уменьшение или уничтожение популяции раковых стволовых клеток или опухолевых стволовых клеток; (x) уменьшение или устранение роста опухоли или новообразования; (xi) уменьшение или устранение пролиферации раковых клеток или опухолевых клеток; (xii) уменьшение или устранение образования опухоли или новообразования со сверхэкспрессией; (xiii) устранение или контроль первичного, регионального и/или метастатического рака; (xiv) снижение смертности пациентов; (xv) увеличение числа пациентов в стадии ремиссии; (xvi) увеличение продолжительности ремиссии у пациентов; (xvii) размер опухоли или новообразования поддерживается или контролируется таким образом, чтобы размер не увеличивался, или увеличивался меньше, чем размер опухоли после введения стандартной терапии, как измерено обычными способами, доступными специалисту в данной области техники, такими как МРТ, рентген и компьютерная томография; (xviii) увеличенная задержка прогрессирования заболевания; (xix) увеличение выживаемости пациентов; (xx) сокращение случаев госпитализации пациентов; (xxi) сокращение продолжительности госпитализации пациентов; (xxii) усиление или улучшение профилактического или терапевтического эффекта(ов) другой терапии; (xxiii) уменьшение количества симптомов, связанных с раком; (xxiv) увеличение выживаемости пациентов без рака; и/или (xxv) увеличение бессимптомной выживаемости онкологических пациентов.

[0104] В общем, термин «эффективное количество» также включает такое количество Соединения А в форме ASD, которое вводят пациенту, которое находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день, или от примерно 0,01 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день, или от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг/кг/день, или от примерно 1,0 мг/день до примерно 500 мг/кг/день, в виде разовой, разделенной или непрерывной дозы для пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от примерно 40 до примерно 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов выше или ниже этого диапазона, особенно для детей до 40 кг). Ожидается, что типичный взрослый субъект будет иметь среднюю массу тела в диапазоне от примерно 60

до примерно 100 кг. Эффективное количество для субъекта также будет зависеть от различных факторов, включая массу тела, размер и состояние здоровья субъекта. Эффективное количество для данного пациента может быть определено в соответствии с навыками и суждением клинициста.

[0105] В другом аспекте, где суточные дозы регулируются в зависимости от массы тела субъекта или пациента, Соединение А в форме ASD может быть приготовлено для доставки в количестве примерно 2, 5, 10, 20, 50, 80, 100, 150, 200, 250, 300 или 500 мг/кг/день. Суточные дозы, скорректированные в зависимости от массы тела субъекта или пациента, можно вводить в виде однократной, разделенной или непрерывной дозы. В другом аспекте, когда дозу соединения А в форме ASD вводят более одного раза в день, дозу можно вводить один, два, три или более раз в день. В другом аспекте субъекту вводят одну или более доз эффективного количества Соединения А в форме ASD, при этом эффективное количество может не быть одинаковым для каждой дозы. Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает эффективное количество Соединения А в форме ASD в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 500 мг/кг/день.

[0106] В описанном в настоящем документе объеме «эффективное количество» Соединения А в форме ASD для применения в производстве лекарственного средства или в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предполагает включение количества в диапазоне от примерно 0,1 нг до примерно 3500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 0,1 мкг до примерно 3500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 0,1 мг до примерно 3500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 1 мг до примерно 3500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, вводимого ежедневно; от примерно 0,05 мг до примерно 1500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 0,5 мг до примерно 1500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 1 мг до примерно 1500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 5 мг до примерно 1500 мг, вводимого ежедневно; от примерно 10 мг до примерно 600 мг, вводимого ежедневно; от примерно 0,5 мг до примерно 2000 мг, вводимого ежедневно; или количества в диапазоне от примерно 5,0 мг до примерно 1500 мг, вводимого ежедневно.

[0107] Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает эффективное количество соединения А в форме ASD в диапазоне от примерно 0,1 нг до примерно 3500 мг.

[0108] В одном из описанных в настоящем документе аспектов фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу, вводимую в терапевтически эффективной дозе в диапазоне от примерно 10 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 50 мг до примерно 400 мг, или от примерно 50 мг до примерно 200 мг. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, типичная стандартная доза содержит примерно 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 или 400 мг Соединения А в виде ASD. В одном аспекте для взрослого человека терапевтически эффективное количество Соединения А в форме ASD на единицу дозы в композиции, описанной в настоящем документе, обычно составляет от примерно 50 мг до примерно 400 мг. В другом аспекте терапевтически эффективное количество соединения А в форме ASD на единицу дозы в композиции, описанной в настоящем документе, составляет от примерно 100 мг до примерно 200 мг, например, примерно 100 мг или примерно 200 мг. В другом аспекте терапевтически эффективное количество Соединения А в форме ASD на стандартную дозу, как описано в настоящем документе, составляет либо примерно 50 мг, либо примерно 200 мг. Стандартная доза, содержащая терапевтически эффективное количество Соединения А в форме ASD, может быть выбрана с учетом желаемой частоты введения, используемой для достижения желаемой суточной дозировки.

[0109] В одном или более аспектах, описанных в настоящем документе, эффективное количество композиции Соединения А в форме ASD, вводимой при любом типе рака, может быть первоначально оценено по результатам *in vitro* анализов клеточных культур с использованием клеток пациента или клеточных линий, известных специалистам в данной области техники, или по результатам *in vivo*, полученным на соответствующих животных моделях, таких как животные модели мыши, шимпанзе, мартышки или тамарина. Соответствующие животные модели также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения подходящих доз и способов введения людям. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных,

например, ED_{50} (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD_{50} (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами называется терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD_{50}/ED_{50} . В некоторых аспектах эффективное количество является таким, что достигается большой терапевтический индекс. В дополнительных конкретных аспектах дозировка находится в диапазоне концентраций в плазме, который включает ED_{50} с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0110] В одном из аспектов, описанных в настоящем документе, взаимосвязь между концентрацией и биологическим эффектом (фармакодинамика), наблюдаемая в отношении Соединения А в форме ASD, предполагает целевую концентрацию в плазме в диапазоне от примерно 0,001 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл, от примерно 0,01 мкг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 0,05 мкг/мл до примерно 10 мкг/мл или от примерно 0,1 мкг/мл до примерно 5 мкг/мл. В другом аспекте, описанном в настоящем документе, целевая концентрация в плазме может находиться в диапазоне от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 70 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 60 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 50 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 40 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 30 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 20 ч·мкг/мл, от примерно 3 ч·мкг/мл до примерно 10 ч·мкг/мл и т.п., или в любом диапазоне между ними.

[0111] Для достижения таких концентраций в плазме Соединение А в форме ASD можно вводить в дозах, которые варьируются от 0,001 мкг до 100000 мг, в зависимости от пути введения в виде однократных, разделенных или непрерывных доз для пациента с массой тела от примерно 40 до примерно 100 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов с массой тела выше или ниже этого диапазона, особенно для детей до 40 кг).

[0112] Точная дозировка будет определена практикующим врачом с учетом факторов, связанных с субъектом. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы введения, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу и пол субъекта, диету, время и частоту

введения, комбинацию(и) лекарственных средств, аллергические реакции, толерантность к токсичности, связанной с метаболитами лекарственных средств, опыт применения других методов лечения рака и режимов, а также толерантность/ответ на такие методы лечения и режимы. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно вводить каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз каждые две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава.

[0113] Соединение А в форме ASD можно вводить субъекту пероральным, окулярным, ректальным, буккальным, местным, назальным, офтальмологическим, подкожным, внутримышечным, внутривенным (болюсным и инфузионным), внутримозговым, трансдермальным и легочным путями введения.

[0114] Термин «пероральное введение» в настоящем документе включает любую форму доставки терапевтического агента или его композиции субъекту, при которой агент или композицию помещают в рот субъекта, независимо от того, проглатывается ли агент или композиция немедленно. Абсорбция агента может происходить в любой части или частях желудочно-кишечного тракта, включая рот, пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, подвздошную кишку и толстую кишку. Термин «доставляемый перорально» в настоящем документе означает подходящий для перорального введения.

ПРИМЕНЕНИЕ И КОМПОЗИЦИИ ASD

[0115] Фармацевтические композиции Соединения А в форме аморфной твердой дисперсии (ASD), включая любую из описанных в настоящем документе лекарственных форм, можно применять для лечения различных типов рака, включая солидные опухоли и гематологические раковые заболевания, путем введения терапевтически эффективного количества пероральной лекарственной формы композиции нуждающемуся в этом субъекту. Вводимая лекарственная форма предпочтительно содержит твердую дисперсию Соединения А, как описано в настоящем документе.

[0116] Один аспект, описанный в настоящем документе, включает неограничивающие примеры типов рака, которые можно лечить фармацевтическими композициями Соединения А в форме аморфной твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе, таких как: лейкозы, такие как, но не ограничиваясь ими, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный,

промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный лейкозы, эритролейкоз и миелодиспластический синдром, хронические лейкозы, такие как, но не ограничиваясь ими, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинная полицитемия; лимфомы, такие как, но не ограничиваясь ими, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома; множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь ими, вялотекущая множественная миелома, несекреторная миелома, остеосклеротическая миелома, плазматический лейкоз, изолированная плазмочитама и экстрамедуллярная плазмочитама; макроглобулинемия Вальденстрема; моноклональная гаммапатия неопределенного значения; доброкачественная моноклональная гаммапатия; болезнь тяжелых цепей; рак кости и саркомы соединительной ткани, такие как, но не ограничиваясь ими, саркома кости, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, фибросаркома кости, хордома, периостальная саркома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, неврилеммома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома; глиальные опухоли головного мозга (т.е. глиомы), такие как, но не ограничиваясь, астроцитомы, эпендимомы, олигодендроглиомы, глиомы ствола головного мозга, глиомы оптических путей, диффузная глиома ствола головного мозга, смешанная глиома (т.е. олигоастроцитомы), глиобластома, мультиформная глиобластома, неглиальная опухоль, невринома слухового нерва, краниофарингиома, медуллобластома, менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома, первичная лимфома головного мозга; рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими аденокарциномы, долевую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, болезнь Педжета, и воспалительный рак молочной железы; рак надпочечников, такой как, но не ограничиваясь ими, феохромоцитомы и карциномы надпочечников; рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, инсулинома, гастринома, глюкагонома, випома, секретирующая соматостатин опухоль и карциноид или опухоль островковых клеток; злокачественные

опухоли гипофиза, такие как, но не ограничиваясь ими, болезнь Кушинга, секретирующая пролактин опухоль, акромегалия и несахарный диабет; злокачественные опухоли глаза, такие как, но не ограничиваясь ими, меланома глаза, такая как меланома радужной оболочки, хориоидальная меланома и меланома ресничного тела, и ретинобластома; рак влагалища, такой как плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; рак наружных половых органов, такой как плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базально-клеточная карцинома, саркома и болезнь Педжета; злокачественные опухоли шейки матки, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; рак матки, такой как но не ограничиваясь ими, карцинома эндометрия и карцинома матки; рак яичника, такой как, но не ограничиваясь ими, карцинома эпителия яичника, пограничная опухоль, опухоль из половых клеток и стромальная опухоль; рак пищевода, такой как но не ограничиваясь ими, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденоидная кистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, плоскоклеточная аденокарцинома, саркома, меланома, плазмоцитомы, бородавчатый рак и овсяно-клеточная (раковые клетки) карцинома; рак желудка, такой как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, гранулирующая (полипоидная), с изъязвлениями, поверхностно распространяющаяся, диффузно распространяющаяся, злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; рак толстого кишечника; рак прямой кишки; рак печени, такой как, но не ограничиваясь ими, печеночно-клеточная карцинома и гепатобластома, рак желчного пузыря, такой как аденокарцинома; холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь ими, папиллярная, узелковая и диффузная; рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легкого; рак яичка, такой как, но не ограничиваясь ими, опухоль из половых клеток, семинома, анапластическая, классическая (типичная), сперматоцитарная несеминома, эмбриональная карцинома, тератомная карцинома, хориокарцинома (опухоль желточного мешка), рак предстательной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, внутриэпителиальная неоплазия предстательной железы, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; рак полового члена; рак полости рта, такой как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома; базальный рак; рак слюнных желез, такой как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома,

мукоэпидермоидная карцинома и кистозная аденокарцинома; рак глотки, такой как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; рак кожи, такой как, но не ограничиваясь ими, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, меланома с поверхностным распространением, узелковая меланома, злокачественное лентиго, лентигиноз конечностей; рак почек, такой как, но не ограничиваясь ими, почечно-клеточный рак, аденокарцинома, гипернефрома, фибросаркома, рак переходных клеток (почечная лоханка и/или уретра); опухоль Вильмса; злокачественные опухоли мочевого пузыря, такие как, но не ограничиваясь ими, карцинома переходных клеток, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, карциносаркома. Кроме того, рак включает миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному слюнных желез, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы (для обзора таких нарушений, см. Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[0117] Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает дополнительные примеры типов рака, которые можно лечить фармацевтическими композициями Соединения А в форме раскрытой в настоящем документе ASD, таких как: карцинома, включая рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почек, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы и кожи; включая плоскоклеточный рак; гемопоэтические опухоли лимфоидной линии, включая лейкоз, острый лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта; опухоли кроветворной ткани миелоидного происхождения, включая острые и хронические миелогенные лейкозы и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, нейробластому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому, рабдомиосаркому и

остеосаркому; и другие опухоли, включая меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному.

[0118] Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает дополнительные примеры типов рака, которые можно лечить фармацевтическими композициями Соединения А в форме раскрытой в настоящем документе ASD, такого как: рак, связанный с аберрациями апоптоза, включая, но не ограничиваясь ими, фолликулярные лимфомы, карциномы с мутациями p53, гормонально-зависимые опухоли молочной железы, предстательной железы и яичника, и предраковые повреждения, такие как семейный аденоматозный полипоз и миелодиспластические синдромы. Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает дополнительные примеры типов рака, которые можно лечить фармацевтическими композициями Соединения А в форме раскрытой в настоящем документе ASD, таких как: злокачественные новообразования или диспролиферативные изменения (такие как метаплазия и дисплазия) или гиперпролиферативные нарушения кожи, легких, печени, костей, головного мозга, желудка, толстой кишки, молочной железы, простаты, мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, яичника и/или матки, которые лечили в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает дополнительные примеры типов рака, которые можно лечить фармацевтическими композициями Соединения А в форме раскрытой в настоящем документе ASD, таких как: саркома или меланома.

[0119] В конкретном аспекте рак, который лечат, как описано в настоящем документе, представляет собой лейкоз, лимфому или миелому (например, множественную миелому). Неограничивающие примеры лейкозов и других видов рака крови, которые можно лечить описанными в настоящем документе способами, включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкемический лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и волосатоклеточный лейкоз.

[0120] Неограничивающие примеры лимфом, которые можно лечить в соответствии с описанными в настоящем документе способами, включают лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинную полицитемию.

[0121] В другом аспекте рак, который лечат, как описано в настоящем документе, представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей, которые можно лечить в соответствии с описанными в настоящем документе способами, включают, но не ограничиваются ими, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак костей, рак молочной железы, рак яичников, рак простаты, рак пищевода, рак желудка, рак полости рта, рак носа, рак горла, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичек, мелкоклеточную карциному легкого, карциному мочевого пузыря, рак легких, эпителиальную карциному, глиому, мультиформную глиобластому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую неврому, олигодендроглиому, менингиому, рак кожи, меланому, нейробластому и ретинобластому.

[0122] В другом аспекте рак, который лечат, как описано в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, рак мозга, рак желудка, гематологический рак, рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак слюнной железы, колоректальную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному печени, карциномы или саркомы молочной железы, карциномы или саркомы пищевода, карциномы или саркомы желудка, фибросаркому, глиобластому, диффузную глиому ствола головного мозга, медуллобластому, нейробластому, диффузные В-клеточные лимфомы большого

размера, В-клеточные неходжкинские лимфомы, лимфомы Ходжкина или хронический или острый миелоидный лейкоз.

[0123] В другом аспекте рак, подвергаемый лечению, как описано в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, опухоли, которые рецидивируют после терапии, несмотря на улучшенные хирургические методы и методы облучения. Рецидив опухоли может произойти по ряду причин, одним из возможных объяснений которых является наличие раковых стволовых клеток (CSC) или опухолевых стволовых клеток (клеток, иницирующих опухоль) в популяции опухоли. CSC определяются как популяция стволовых клеток, относящихся к любому типу рака крови, рака солидной опухоли или метастатического рака. Стволовые клетки опухоли представляют собой те клетки, которые обнаруживаются в опухоли. Обе имеют характеристики, аналогичные нормальным стволовым клеткам. Как и нормальные стволовые клетки, CSC и опухолевые стволовые клетки обладают способностью к самообновлению. Однако, в отличие от нормальных стволовых клеток, CSC и опухолевые стволовые клетки не способны окончательно дифференцироваться и бесконтрольно пролиферировать. Их повышенная способность к репарации ДНК также позволяет им стать устойчивыми к цитотоксическим химиотерапевтическим препаратам, предназначенным для уничтожения раковых и опухолевых клеток. Следовательно, нацеливание на CSC и стволовые клетки опухоли может быть подходом для эффективного лечения рака. Еще один подход заключается в воздействии на различные факторы транскрипции, ответственные за поддержание способности к самообновлению CSC и стволовых клеток опухоли.

[0124] В настоящем документе термин «лечить», «лечение» или «лечат» относится к: (i) предотвращению возникновения заболевания, расстройства и/или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но у которого еще не диагностировано указанное заболевание, нарушение и/или состояние; (ii) ингибированию заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. остановке его развития; и/или (iii) облегчению заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. регрессу заболевания, расстройства и/или состояния.

[0125] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к представителям видов людей, лошадей, свиней, крупного рогатого скота, мышей, крыс,

собак и кошек. В некоторых аспектах субъектом является млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других аспектах субъектом является человек. Используемый в настоящем документе термин «пациент» может использоваться взаимозаменяемо с «субъектом» и «человеком».

[0126] В некоторых аспектах субъектом является человек в возрасте от 0 до 6 месяцев, от 6 до 12 месяцев, от 6 до 18 месяцев, от 18 до 36 месяцев, от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет, от 15 до 20 лет, от 20 до 25 лет, от 25 до 30 лет, от 30 до 35 лет, от 35 до 40 лет, от 40 до 45 лет, от 45 до 50 лет, от 50 до 55 лет, от 55 до 60 лет, от 60 до 65 лет, от 65 до 70 лет, от 70 до 75 лет, от 75 до 80 лет, от 80 до 85 лет, от 85 до 90 лет, от 90 до 95 лет или от 95 до 100 лет. В некоторых аспектах субъект является младенцем человека. В других аспектах субъект является ребенком человека младшего возраста. В остальном субъект является ребенком человека. В других аспектах субъектом является взрослый человек. В других аспектах субъектом является пожилой человек.

[0127] Используемый в настоящем документе термин «пожилой человек» относится к человеку 65 лет или старше; термин «взрослый человек» относится к человеку 18 лет и старше; термин «ребенок человека» относится к человеку в возрасте от 1 года до 18 лет; термин «младенец человека» относится к новорожденному человеку в возрасте до 1 года; и термин «ребенок человека младшего возраста» относится к человеку в возрасте от 1 года до 3 лет.

[0128] В некоторых аспектах субъект находится в состоянии с ослабленным иммунитетом или в состоянии с подавленным иммунитетом или находится в группе риска приобретения состояния с ослабленным или подавленным иммунитетом. В некоторых аспектах субъект получает иммуносупрессивную терапию или восстанавливается после нее. В некоторых аспектах субъект имеет или находится в группе риска заболевания раком, СПИДом или бактериальной инфекцией. В определенных аспектах субъект подвергается, будет подвергаться или перенес хирургическое вмешательство, химиотерапию и/или лучевую терапию. В некоторых аспектах субъект страдает муковисцидозом, легочным фиброзом или другим состоянием, поражающим легкие. В некоторых аспектах субъект переносит, перенесет или перенес трансплантацию ткани.

[0129] В некоторых аспектах рак может стать невосприимчивым к лечению традиционными «стандартными» методами лечения, так что пациент прекратил традиционную терапию. В одном аспекте, не ограничиваясь теорией, термин «невосприимчивый» означает, что по меньшей мере некоторая значительная часть раковых клеток, опухолевых клеток, раковых стволовых клеток или опухолевых стволовых клеток продолжает пролиферировать, несмотря на терапию. Определение того, является ли рак невосприимчивым к конкретной терапии, может быть выполнено либо *in vivo*, либо *in vitro* с помощью любого способа, известного в данной области техники для анализа воздействия терапии на раковые клетки, опухолевые клетки, раковые стволовые клетки или опухолевые стволовые клетки, используя общепринятые значения слова «невосприимчивый» в таком контексте. В некоторых аспектах пациент, страдающий невосприимчивым раком, представляет собой пациента, у которого рак является невосприимчивым или устойчивым к традиционной или «стандартной терапии». В некоторых аспектах у пациента с невосприимчивым раком рак прогрессирует. Прогрессирование заболевания как отсутствие клинического ответа на терапию демонстрируется, когда опухоль или новообразование не были полностью ликвидированы и/или симптомы не были значительно облегчены. Определение наличия у пациента невосприимчивого рака может быть выполнено *in vivo* или *in vitro* с помощью любого способа, известного в данной области техники для анализа эффективности терапии для лечения рака, с использованием общепринятых значений термина «невосприимчивый» в таком контексте.

[0130] В некоторых аспектах пациент, которого лечат в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, представляет собой пациента, уже получающего лечение антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми средствами или другую биологическую терапию, иммунотерапию или противораковую терапию. Среди этих пациентов присутствуют пациенты с невосприимчивым раком или пациенты, слишком молодые для традиционных методов лечения. В некоторых аспектах пациент, получающий лечение, не проходил лечение ранее, не получая никакой предшествующей терапии. В любом из вышеперечисленных аспектов пациент, подлежащий лечению, может получать терапию малыми молекулами.

[0131] В некоторых аспектах, ASD форма Соединения А может быть профилактически введена пациенту для предотвращения возникновения рака у пациента с риском развития

рака. В некоторых аспектах ASD форма Соединения А может быть терапевтически введена пациенту, который чувствителен к побочным реакциям на традиционные методы лечения. В некоторых аспектах субъект, которому вводят ASD форму соединения А, не получал предшествующей терапии. В других аспектах ASD форму Соединения А вводят субъекту, который ранее получал терапию. В некоторых аспектах субъект, которому вводили ASD форму Соединения А, прекратил предшествующую терапию из-за отсутствия пользы от терапии, побочных эффектов от терапии или неприемлемых уровней токсичности.

[0132] В некоторых аспектах субъект, которому вводят ASD форму Соединения А, перенесет или перенес хирургическое вмешательство, химиотерапию, терапию антителами, гормональную терапию и/или лучевую терапию. В некоторых аспектах пациент перенес операцию по удалению опухоли или новообразования. В некоторых аспектах субъект перенесет, перенес или подвергается трансплантации ткани или органа.

[0133] Для любой композиции Соединения А эффективное количество, вводимое при любом типе рака, может быть первоначально оценено по результатам *in vitro* анализов клеточных культур с использованием клеток пациента или клеточных линий, известных специалистам в данной области техники, или по результатам *in vivo*, полученным на соответствующих животных моделях, таких как животные модели мыши, шимпанзе, мартышки или тамарина. Соответствующие животные модели также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения подходящих доз и способов введения людям. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD₅₀ (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами называется терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. В некоторых аспектах эффективное количество является таким, что достигается большой терапевтический индекс. В дополнительных конкретных аспектах дозировка находится в диапазоне концентраций в плазме, который включает ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0134] Более конкретно, взаимосвязь между концентрацией и биологическим эффектом (фармакодинамика), наблюдаемая в отношении Соединения А, предполагает целевую концентрацию в плазме в диапазоне от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 70 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 60 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 50 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 40 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 30 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 20 ч·мкг/мл, от приблизительно 3 ч·мкг/мл до приблизительно 10 ч·мкг/мл, или любой диапазон между ними. Для достижения таких концентраций в плазме Соединение А в форме, описанной в настоящей заявке, можно вводить в дозах, которые варьируются от 0,001 мкг до 100.000 мг, в зависимости от пути введения в виде однократных, разделенных или непрерывных доз для пациента с массой тела от примерно 40 до примерно 100 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов с массой тела выше или ниже этого диапазона, особенно для детей до 40 кг).

[0135] Точная дозировка будет определена практикующим врачом с учетом факторов, связанных с субъектом. Дозировка и введение могут быть скорректированы для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы введения, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, аллергические реакции, толерантность к токсичности, связанной с метаболитами лекарственных средств, опыт применения других методов лечения рака и режимов, а также толерантность/ответ на такие методы лечения и режимы.

ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

[0136] Способы лечения рака путем введения ASD формы Соединения А или его фармацевтической композиции, описанной выше, могут дополнительно включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ASD формы соединения А или его фармацевтической композиции в комбинации с одним или более дополнительных агентов, выбранных из противораковых агентов, антипролиферативных агентов,

химиотерапевтических агентов, иммуномодулирующих агентов, антиангиогенных агентов, противовоспалительных агентов, алкилирующих агентов, стероидных и нестероидных противовоспалительных агентов, болеутоляющих средств, антагонистов лейкотриенов, β_2 -агонистов, антихолинергических агентов, гормональных агентов, биологических агентов, агентов, связывающих тубулин, глюкокортикоидов, кортикостероидных агентов, антибактериальных агентов, антигистаминных средств, противомаларийных агентов, противовирусных агентов, антибиотиков и т.п.; и, необязательно, с лучевой терапией.

[0137] Согласно способам, описанным в настоящем документе, комбинированный продукт может включать комбинацию активных ингредиентов, которые могут быть: (1) приготовлены совместно и вводиться или доставляться одновременно в комбинированном составе; (2) доставлены последовательно или параллельно в виде отдельных составов; или (3) в любом другом комбинированном режиме, известном в данной области техники. При доставке в виде отдельных составов при альтернативной терапии описанные в настоящем документе способы могут включать введение или доставку, например, без ограничения, в отдельных растворах, эмульсиях, суспензиях, таблетках, пилюлях или капсулах или посредством различных инъекций в отдельных шприцах. Как правило, при поочередном введении эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, одна доза следует за другой. Напротив, при параллельном или одновременном введении эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Также можно использовать различные альтернативные комбинации периодического последовательного или параллельного комбинированного введения.

[0138] Конкретные примеры таких агентов включают, но не ограничиваются ими, иммуномодулирующие агенты (например, интерферон, пеницилламин и тому подобное), антиангиогенный агент, противовоспалительные агенты (например, адренокортикоиды, кортикостероиды (например, беклометазон, будесонид, флунизол, флутиказон, триамцинолон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, гидрокортизон), глюкокортикоиды, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты (например, аспирин, ибупрофен, диклофенак и ингибиторы ЦОГ-2)), болеутоляющие средства, антагонисты лейкотриенов, (например, монтелукаст, метилксантины, зафирлукаст и zileuton), β_2 -агонисты (например, альбутерол, битезол, фенотерол,

изоэтарин, метапротеренол, пирбутерол, сальбутамол, тербуталин формотерол, сальметерол и сальбутамол тербуталин), антихолинергические агенты (например, ипратропия бромид и окситропия бромид), антибактериальные агенты (например, сульфасалазин, дапсон и т.п.), антигистаминные препараты, противомалярийные агенты (например, гидроксихлорохин), противовирусные агенты (например, аналоги нуклеозидов (например, зидовудин, ацикловир, ганцикловир, видарабин, идоксуридин, трифлуридин, рибавирин, фоскарнет, амантадин, римантадин, саквинавир, индинавир, ритонавир и AZT) и антибиотики (например, дактиномицин (ранее актиномицин), блеомицин, эритромицин, пенициллин, митрамицин и антрамицин (АМС)).

[0139] Конкретные примеры дополнительных агентов, которые можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, включают, но не ограничиваются ими: ацивирин, акларубин, акодазола гидрохлорид, акронин, адозелезин, альдеслейкин, альтретамин, амбомицин, аметантрона ацетат, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, антрациклин, антрамицин, аспарагиназу, асперлин, азацитидин, азетеп, азотомидин, батимастат, бензодепа, бикалутамид, бисантрена гидрохлорид, биснафида димезилат, бифосфонаты (например, памидронат (Aredria®), клондронат натрия (Bonefos®), золедроновая кислота (Zometa®), алендронат (Fosamax®), этидронат, ибандронат, цимадронат, ризедронат и тилудронат); бизелезин, блеомицина сульфат, бреквинар натрия, бропиримин, бусульфат, кактиномицин, калустерон, карацемид, карбетимер, карбоплатин, кармустин, карубицина гидрохлорид, карзелезин, цедефингол, хлорамбуцил, циролемицин, цисплатин, кладрибин, криснатола мезилат, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицина гидрохлорид, децитабин, деметилирующие агенты; дексормеплатин, дезагуанин, дезагуанина мезилат, диазиквон, доцетаксел, доксорубин, доксорубицина гидрохлорид, дролоксифен, дролоксифена цитрат, дромостанолон пропионат, дуазомидин, эдтрексат, эфлорнитина гидрохлорид, ингибиторы EphA2; элсамитруцин, энлоплатин, энпрома, эпипропидин, эпирубицина гидрохлорид, эрбулозол, эзорубицина гидрохлорид, эстрамустин, эстрамустина фосфат натрия, этанидазол, этопозид, этопозид фосфат, этоприн, фадозола гидрохлорид, фазарабин, фенретинид, флоксуридин, флударабина фосфат, фторурацил, флуорцитабин, фосквидон, фостриecin натрия, гемцитабин, гемцитабина гидрохлорид, ингибиторы гистондеацетилазы; гидроксимочевина, идарубицина гидрохлорид, ифосфамид, илмофозин, иматиниба

мезилат; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа 2a; интерферон альфа 2b; интерферон альфа n1; интерферон альфа n3; интерферон бета 1a; интерферон гамма 1b; ипроплатин, иринотекан, иринотекана гидрохлорид, ланреотида ацетат, леналидомид; летрозол, лейпролида ацетат, лиарозола гидрохлорид, лометрексол натрия, ломустин, лозоксантрона гидрохлорид, мазопрокол, маитанзин, мехлоретамин гидрохлорид, анти-CD2 антитела; мегестрола ацетат, меленгестрола ацетат, мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрия, метоприн, метуредеп, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомалцин, митомицин, митоспер, митотан, митоксантрона гидрохлорид, микофеноловая кислота, нокодазол, ногаламицин, ормаплатин, оксисуран, паклитаксел, пегаспаргаза, пелиомицин, пентамустин, пепломицина сульфат, перфосфамид, пипоброман, пипосульфат, пироксантрона гидрохлорид, пликамицин, пломестан, порфимер натрия, порфирамицин, преднимустин, прокарбазина гидрохлорид, пурамицин, пурамицина гидрохлорид, пиразофури, рибоприн, роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид, семустин, симтразен, спарфозат натрия, спарсомицин, спирогермания гидрохлорид, спиромустин, спироплатин, стрептоницин, стрептозоцин, сулофенур, тализомицин, текогалан натрия, тегафур, телоксантрона гидрохлорид, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамиприн, тиогуанин, тиотепа, тиазофури, тирапазамин, торемифена цитрат, трестолона ацетат, трицирибина фосфат, триметрексам, триметрексамата глюкуронам, трипторелин, тубулозола гидрохлорид, урацил иприт, уредеп, вапреотид, вертепорфин, винбластин сульфат, винкристина сульфат, виндезин, виндезина сульфат, винепидина сульфат, винглицината сульфат, винлейрозина сульфат, винорелбина тартрат, винрозидина сульфат, винзолидина сульфат, ворозол, зениплатин, зиностаин и зорубидина гидрохлорид и подобные.

[0140] Другие примеры лечения рака, опосредованного настоящим способом, включают лечение противораковым или антипролиферативным агентом, где противораковый или антипролиферативный агент выбран, но не ограничиваясь ими, из следующих: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-этинилурацил; абиратерон; акларубидин; ацилфулвен; аденипенол; адозелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубидин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолит; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D;

антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTBA (0-пальмитоил-l-тиоглицерин); аргинин-дезаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; бета-лактамы производные; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрен; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксмин; кальцитриол; калфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; аминотриазол-карбоксамид (CaRest M3); CARN 700; происходящий из хряща ингибитор; карзелезин; ингибиторы казеин-киназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналоги комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат (YNK01 or Starasid®); цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; эксместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриecin; фотемустин; гадолиния тексафирин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; ингибиторы HMG CoA редуктазы (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, лескол, лупитор, ловастатин, розувастатин и симвастатин); гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновая кислота;

идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны, имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол; 4 ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; ясплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; ингибирующий фактор лейкоза; альфа-интерферон лейкоцита; комбинации лейпролид/эстроген/прогестерон; лейпрорелин; левамизол; LFA-3TIP) лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахарид-пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеция тексафирин; лизофуллин; лизирующие пептиды; майтансин; манностагин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостин; несовпадающая двухцепочечная РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, человеческий хорионический гонадотропин; монофосфорилированный липид А/стрептокиназа миобактериальной клеточной стенки (CWS/MPL); мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапия на основе супрессора множественных опухолей 1; ипритовый противораковый агент; микапероксид В; экстракт миобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; комбинации налоксон/пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилутамид; нисамуцин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; орацин; пероральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргаза; пелдезин (BCX 34); пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; дегидрогеназа

периллилового спирта; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеосомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибиторы протеинкиназы С микроводорослей; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридокселированный гемоглобин-полиоксиэтилен; raf-антагонисты; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; диметилированный ретеллиптин; рутения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; приводящий к старению ингибитор 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; однопочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; натрия боркаптат; натрия фенилацетат; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист сверхактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадиста; сурамин; сваинсонин; таллимустин; 5-флорурацил; лейковорин; тамоксифена метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темзоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тимальфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреостимулирующий гормон; олово-этилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноцена дихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексад; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост мочевого синуса; антагонисты урокиназного рецептора; вапреотид; вариолин В; векторная система, генная терапия эритроцитами;

талидомид; веларезол; верамин; вердин; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; волитиниб; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; зиностатин стималамер и подобные.

[0141] В некоторых аспектах дополнительный агент представляет собой один или более иммуномодулирующих агентов, используемых в комбинации с ASD формой Соединения А. Неограничивающие примеры иммуномодулирующих агентов включают белковые агенты, такие как цитокины, пептидные миметики и антитела (например, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, Fvs, ScFvs, Fab или F(ab)2 фрагменты или эпитопсвязывающие фрагменты), молекулы нуклеиновых кислот (например, антисмысловые молекулы нуклеиновых кислот и тройные спирали), раковые молекулы, органические соединения и неорганические соединения.

[0142] В частности, один или более иммуномодулирующих агентов, которые можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, включают, но не ограничиваются ими, метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид, цитоксан, циклоспорин А, миноциклин, азатиоприн (Imuran®), антибиотики (например, FK506 (такролимус)), метилпреднизолон (MP), кортикостероиды, стероиды, микофенолят мофетил, рапамицин (сиролимус), мизорибин, дезоксиспергуалин, бреквинар, малонитрилоаминод (например, лефлуномид), модуляторы Т-клеточных рецепторов, модуляторы цитокиновых рецепторов и модуляторы тучных клеток.

[0143] В одном аспекте иммуномодулирующий агент представляет собой химиотерапевтический агент. В альтернативном аспекте иммуномодулирующий агент представляет собой иммуномодулирующий агент, отличный от химиотерапевтического агента. В некоторых аспектах используемый дополнительный агент, описанный в настоящем документе, не является иммуномодулирующим агентом.

[0144] В некоторых аспектах дополнительный агент представляет собой один или более антиангиогенных агентов, которые можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А. Неограничивающие примеры антиангиогенных агентов включают белки, полипептиды, пептиды, слитые белки, антитела (например, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, Fvs, ScFvs, фрагменты Fab, фрагменты F(ab)2 и их антигенсвязывающие фрагменты), такие как антитела, которые иммуноспецифически связываются с TNF- α , молекулы нуклеиновых кислот (например,

антисмысловые молекулы или тройные спирали), органические молекулы, неорганические молекулы и раковые молекулы, которые уменьшают или ингибируют ангиогенез. В других аспектах описанный в настоящем документе дополнительный агент не является антиангиогенным агентом.

[0145] В некоторых аспектах дополнительный агент, который можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, представляет собой один или более противовоспалительных агентов. Неограничивающие примеры противовоспалительных агентов включают любой противовоспалительный агент, подходящий для лечения воспалительных расстройств. Неограничивающие примеры противовоспалительных агентов включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стероидные противовоспалительные препараты, антихолинергические средства (например, сульфат атропина, метилнитрат атропина и бромид ипратропия (ATROVENT®), β 2-агонисты (например, альбутерол (VENTOLIN® и PROVENTIL®), битолтерол (TORNALATE®), левальбутерол (XOPONEX®), метапротеренол (ALUPENT®), пирбутерол (MAXAIR®), тербутлен (BRETHAIRE® и BRETHINE®), альбутерол (PROVENTIL®, REPETABS® и VOLMAX®), формотерол (FORADIL AEROLIZER®), салметерол (SEREVENT® и SEREVENT DISKUS®)), метилксантины (например, теофиллин (UNIPHYL®, THEODUR®, SLO-BID® и ТЕНО-42®)) и подобные. Примеры НПВП включают, но не ограничиваются ими, аспирин, ибупрофен, целекоксиб (CELEBREX®), диклофенак (VOLTAREN®), этодолак (LODINE®), фенопрофен (NALFON®), индометацин (INDOCIN®), кеторалак (TORADOL®), оксaproзин (DAYPRO®), набуметон (RELAFEN®), сулиндак (CLINORIL®), толментин (TOLECTIN®), рофекоксиб (VIOXX®), напроксен (ALEVE®, NAPROSYN®), кетопрофен (ACTRON®), набуметон (RELAFEN®) и тому подобные. Такие НПВП действуют путем ингибирования фермента циклооксигеназы (например, ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2). Примеры стероидных противовоспалительных препаратов включают, помимо прочего, глюкокортикоиды, дексаметазон (DECADRON®), кортикостероиды (например, метилпреднизолон (MEDROL®)), кортизон, гидрокортизон, преднизон (PREDNISON® и DELTASONE®), преднизолон (PRELONE® и PEDIAPRED®), триамцинолон, азульфидин, ингибиторы эйкозаноидов (например, простагландины, тромбоксаны и лейкотриены) и тому подобное.

[0146] В некоторых аспектах дополнительный агент, который можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, представляет собой алкилирующий агент, нитрозомочевину, антиметаболит, антрациклин, ингибитор топоизомеразы II, ингибитор митоза и подобные. Алкилирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, бусульфан, цисплатин, карбоплатин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, декарбазин, мехлорэтамин, мефален, темозоломид и тому подобные. Нитрозомочевины включают, но не ограничиваются ими, кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®) и подобные. Антиметаболиты включают, но не ограничиваются ими, 5-фторурацил, капецитабин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин и подобные. Антрациклины включают, но не ограничиваются ими, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон и подобные. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются ими, топотекан, иринотекан, этопозид (VP-16), тенипозид и подобные. Ингибиторы митоза включают, но не ограничиваются ими, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) и алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин) и подобные.

[0147] В более конкретных аспектах дополнительный противораковый агент, антипролиферативный агент или химиотерапевтический агент, который можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, включает, но не ограничивается ими, афлиберцепт, амсакрин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, крисантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин (IV и липосомальный), доцетаксел, доксорубицин (IV и липосомальный), энзастаурин, эпирубицин, этопозид, флударабин, 5-фторурацил (5-FU), гемцитабин, имплантаты глиадела, гидроксикарбамид, идарубицин, ифосфамид, мезилат иматиниба, иринотекан, ланреотид, леналидомид, лейковорин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митоксантрон, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, пентостатин, прокарбазин, ралтитрексед, сатраплатин, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, тегафур урацил, темозоломид, тенипозид, талидомид, тиотепа, тиогуанин, топотекан, треосульфат, ваталаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, волиитиниб, ZD6474, моноклональные антитела (такие как бевацизумаб, цетуксимаб, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, ритуксимаб и подобные), гормональные агенты (такие как анастрозол, бикалутамид, бусерелин, ципротерон, диэтилстильбестрол, экзестан, флутамид,

гозерелин (молочной железы и простаты), летрозол, лейпрорелин, медроксипрогестерон, мегестрола ацетат, тамоксифен, торемифен, трипторелин и подобные), биологические агенты (такие как интерферон, интерлейкин-12 и подобные), ингибиторы тирозинкиназы рецептора ангиогенеза (RTK) (такие как АЕ-941, ангиостатин, карбоксиамидотриазол, циленгитид, эндостатин, галофугинона гидробромид, 2-метоксиэстрадиол, лактат скваламина, SU6668 и подобные), тубулинсвязывающие агенты (такие как комбретастантин А4 фосфат и т.п.), ингибиторы матричной металлопротеиназы (такие как BMS-275291 и подобные) и/или ингибиторы серин/треонин/тирозинкиназы и необязательные нестероидные или ЦОГ-2 противовоспалительные агенты (такие как целекоксиб и подобные) или кортикостероид (такой как преднизон и подобные).

[0148] В более конкретных аспектах одно или более дополнительных противораковых, антипролиферативных или химиотерапевтических агентов, которые можно применять в комбинации с ASD формой Соединения А, выбраны из бевацизумаба, карбоплатина, цисплатина, доцетаксела, доксорубина, экземестана, гемцитабин, 5-фторурацил, иматиниб, иринотекан, сорафениб, сунитиниб, темозоломид, волитиниб или их комбинации.

[0149] В некоторых аспектах, ASD форма Соединения А и один или более дополнительных противораковых, антипролиферативных или химиотерапевтических агентов применяют в комбинации с лучевой терапией, включающей использование рентгеновских лучей, гамма-лучей и других источников излучения для уничтожения раковых или опухолевых клеток. В конкретных аспектах лучевая терапия применяется в виде излучения внешних лучей или дистанционной лучевой терапии, при которой излучение направляется из удаленного источника. В других аспектах лучевую терапию применяют в виде внутренней терапии или брахитерапии, при которой радиоактивный источник помещают близко к раковым клеткам, опухолевым клеткам и/или опухолевой массе.

[0150] Доступные в настоящее время противораковые, антипролиферативные или химиотерапевтические агенты, их режимы дозирования, пути введения и рекомендованное использование по отдельности или в комбинации известны в данной области техники и описаны в литературе, такой как «Настольный справочник врача».

[0151] Любой противораковый, антипролиферативный или химиотерапевтический агент или противораковая терапия, которые, как известно, подходят, или которые использовали или в настоящее время используются для лечения рака, можно использовать в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей ASD форму Соединения А, вводимую, как описано в настоящем документе. См., например, Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, и Physician's Desk Reference для получения информации о методах лечения рака (например, с использованием профилактических или терапевтических агентов), которые использовались или в настоящее время используются для предотвращения, лечения и/или контроля различных типов рака.

ПРИМЕРЫ

[0152] Следующие ниже примеры иллюстрируют аспекты описанной в настоящем документе формы ASD Соединения А, а также иллюстрируют сравнительные формы Соединения А и его композиций. Примеры не предназначены для ограничения.

ПРИМЕР 1

[0153] Было обнаружено, что Соединение А, полученное в соответствии со способом, описанным в WO2014/081906, в дальнейшем именуемое «Форма I» или «неочищенная» форма, представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до не совсем белого цвета. На основании результатов динамической сорбции паров (DVS) неочищенная форма оказалась в некоторой степени гигроскопичной, с водопоглощением приблизительно 1,3% при относительной влажности 95%, практически нерастворимой в водном фосфатном буфере при pH 6,5, с растворимостью <1 мкг/мл при примерно 18 мкг/мл в кишечном соке натощак (FaSSIF) при pH 6,5. Форма I Соединения А имеет cLogP 5,2, что указывает на то, что это соединение является высоколипофильным и имеет слабоосновную ароматическую аминогруппу (pKa <3).

[0154] Рентгеноструктурный анализ Соединения А показал, что Форма I является кристаллической по природе, как показано на Фиг. 2. Скрининговые исследования полиморфа показали, что существуют две сольватированные формы Соединения А,

обозначенные здесь как Форма А и Форма В. Форма А была получена растворением Формы I Соединения А в этаноле, встряхиванием в течение 72 часов при 25 °С и центрифугированием полученной смеси для отделения твердого материала от надосадочной жидкости, затем сушкой образцов в вакууме в течение ночи при 50 °С. Полученные образцы охарактеризованы в настоящем документе с помощью XRPD, ДСК и TGA.

[0155] Форму В получали растворением Формы I в изопропиловом спирте с образованием насыщенного раствора, затем добавляли воду в качестве антирастворителя при перемешивании до образования осадка. Твердый материал отделяли от супернатанта центрифугированием, сушили в вакууме в течение ночи при 50 °С и охарактеризовали здесь с помощью XRPD, ДСК и TGA.

[0156] Наложение профилей XRPD Форм I, А и В показано на ФИГ. 3. Наложение сканов ДСК Форм I, А и В соединения А показано на ФИГ. 4. Исследования стабильности двух кристаллических полиморфов показали, что форма А более стабильна, чем форма В.

ПРИМЕР 2

[0157] Было обнаружено, что присутствие поверхностно-активных веществ увеличивает растворимость в воде Формы А Соединения А. Следовательно, были приготовлены две твердые лекарственные формы Соединения А, Форма А, Таблетка 1 и Форма А, Таблетка 2, показанные в Таблице 1 ниже.

[0158] Таблица 1 - Композиция двух твердых лекарственных форм

Компонент	Форма А Таблетка 1 (%масс./масс.)	Форма А Таблетка 2 (%масс./масс.)
Микронизированное Соединение А	29,9	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	29,8	26,9
Маннит (100SD)	33,8	39,5
Кросповидон CL	4,0	4,0
Полосамер 407	1,0	--
Лаурилсульфат натрия (SLS)	--	3,2
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5
Стеарат магния	1,0	1,0

[0159] Две лекарственные формы в виде таблеток были приготовлены следующим образом. Кристаллическую Форму А Соединения А, лаурилсульфат натрия и микрокристаллическую целлюлозу предварительно смешивали, затем добавляли маннит, кросповидон и диоксид кремния и смешивали. Смесь гранулировали с использованием процесса сухого гранулирования, а затем получали таблетки с использованием таблеточного пресса. Таблетки измельчали и просеивали последовательно через 12 и 18 меш с получением гранул. Гранулы заполняли в белые непрозрачные желатиновые капсулы размером 0 или 00 в зависимости от дозы.

[0160] Два прототипа составов таблеток, описанных выше, также оценивали на обезьянах Cynomolgus, как описано в Примере 11 ниже. Абсолютная пероральная биодоступность Таблеток 1 и 2 Формы А составляла 9% и 34% соответственно, а экспозиции AUC_{0-inf} составляли 1,77 и 6,98 ч*мкг/мл соответственно. Целевое воздействие (AUC_{0-inf}) не было достигнуто ни для одного из составов в дозе 10 мг/кг.

ПРИМЕР 3

[0161] Были разработаны две лекарственные формы в виде капсул солюбилизированной кристаллической Формы А Соединения А с использованием полиэтиленгликоля 4000, Твина 80 и двух различных растворителей, Gelucire 44/14 и Solutol HS15, как показано в Таблице 2 ниже.

[0162] Таблица 2 - Композиция состава двух капсул

Композиция	Капсула 1 % масс./масс.	Капсула 2 % масс./масс.
Соединение А	10	10
Полиэтиленгликоль 4000	50	50
Твин 80	30	30
Gelucire 44/14	-	10
Solutol HS15	10	-

[0163] Обе лекарственные формы в виде капсул оценивали на растворение *in vitro* в 0,01 н. HCl и FaSSIF, pH 6,5. Обе показали полное растворение в 0,01 н. HCl и FaSSIF, pH 6,5 за 45 минут. Оба прототипа лекарственных форм дополнительно оценивали в исследовании PK на обезьянах, описанном в Примере 11 ниже.

ПРИМЕР 4

[0164] Две дополнительные лекарственные формы в виде капсул с дозами 10 мг и 50 мг кристаллической Формы А Соединения А, соответственно, солюбилизированной в смеси полиэтиленгликоля 4000 и Gelucire 44/14, также были разработаны для тестирования на людях. Композиция этих двух лекарственных форм представлена в Таблице 3 ниже:

[0165] Таблица 3 - Композиция солюбилизированного состава в форме капсул

Компонент	Источник	Роль в составе	% масс./масс.	Концентрация в капсуле	
				10 мг	50 мг
Соединение А		Активный ингредиент	7,0	10,00	50,00
Полиэтиленгликоль 4000, USP-NF, EP	Dow Chemicals	Солюбилизатор	50,0	71,50	357,0
Твин 80, USP-NF, EP	Croda Inc.	Солюбилизатор, вспомогательное поверхностно-активное вещество	30,0	18,56	92,68
Gelucire 44/14, USP, EP	Gattefosse	Эмульгатор, поверхностно-активное вещество	12,98	42,90	214,2
Бутилированный гидрокситолуол (БГТ)	Spectrum	Антиоксидант	0,02	0,03	0,14
Итого			100	143	714

[0166] Хотя состав хорошо показал себя в клинических испытаниях, загрузка активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и количество вводимых капсул не было оптимальным для лечения онкологических пациентов.

ПРИМЕР 5

[0167] Форма ASD Соединения А была протестирована как возможный подход к улучшению скорости растворения, растворимости и, таким образом, пероральной биодоступности. Чтобы исследовать этот подход для Соединения А, следующие полимеры были оценены для получения аморфных SDD: поливинилпирролидон K30 (PVP K30), поливинилпирролидонвинилацетат 64 (PVP-VA-64), стандартный тонкодисперсный поливинилпирролидон CL (PVP CL), сукцинат ацетата гипромеллозы (ГПМЦ-АС-L) и фталат гипромеллозы. Отдельные полимеры растирали с Соединением А в соотношении

1:1 и анализировали с помощью ДСК для изучения термического поведения полимерной матрицы Соединения А, а затем для выбора полимеров для получения аморфной высушенной распылением дисперсии (SDD).

[0168] Чтобы подтвердить твердое состояние аморфной формы Соединения А в полимере в условиях расплава, термическую характеристику проводили с использованием ДСК. Чтобы подтвердить присутствие или отсутствие кристаллической Формы А Соединения А в полимере в условиях расплава, термическую характеристику проводили с использованием ДСК. Полученные термограммы представлены на ФИГ. 5-9, с термограммой ГПМЦ-АС-АС-L на ФИГ. 5, термограммой PVP CL на ФИГ. 6, термограммой PVP-VA на ФИГ. 7, термограммой PVP K30 на ФИГ. 8 и термограммой фталата ГПМЦ на ФИГ. 9. На каждой Фигуре представлены термограммы полимера с Соединением А и без него. На основе термограмм ДСК, где было проверено отсутствие эндотермического пика кристаллической Формы А Соединения А, два полимера, в частности, ГПМЦ-АС-L и PVP-VA-64 были выбраны для дальнейших исследований.

ПРИМЕР 6

[0169] Различные полимеры и соотношения Соединение А-полимер оценивали с использованием вычислительных и экспериментальных методов для определения аморфного физического состояния. Оцениваемые полимеры представляли собой: PVP-VA 64, PVP K30, ГПМЦ-АС, Eudragit L100-55, ГПМЦ Е3 и ГПМЦ Е15. При скрининге и разработке состава использовали определенные инструменты оценки. Оценка смешиваемости, моделирование *in silico*, использовали для оценки склонности к фазовому разделению с различными стабилизирующими носителями. Количество Соединения А в виде ASD, полученного с использованием различных технологических растворителей, оценивали при различных загрузках. Результаты испытаний литья в растворитель с различными стабилизирующими носителями и загрузками Соединения А использовали для дальнейшего сужения переменных состава и исследований перенасыщения. Ингибирование осаждения различных стабилизирующих носителей также оценивали с применением способа смещающего эффекта растворителя. Основываясь на смешиваемости полимеров, физико-химических характеристиках и измерениях растворимости в воде, три прототипа высушенных распылением промежуточных продуктов, [Соединение А: ГПМЦ-

АС L] и [Соединение А: ГПМЦ-АС М] и [Соединение А: PVP VA 64] с соотношением [40: 60% масс.] были выбраны для дальнейшей оценки. Однако SDI на основе PVP VA 64 оказалась более гигроскопичной по сравнению с составами на основе ГПМЦ-АС L и ГПМЦ-АС М.

ПРИМЕР 7

[0170] Метод литья в растворитель использовали для получения ASD Соединения А. Соединение А и полимер растворяли в метилэтилкетоне (MEK), поверхностно-активном веществе (лаурилсульфате натрия (SLS) или полоксамере 407) и воде. Раствор поверхностно-активного вещества медленно добавляли к раствору Соединения А и полимера (сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС-L), чтобы получить однородный раствор. Растворитель выпаривали при примерно 80-85 °С в течение трех дней, чтобы получить ASD Соединения А, как показано в Таблице 4:

[0171] Таблица 4: Композиции состава ASD

Композиция	ASD-1 % масс./масс.	ASD-2 (P407) % масс./масс.	ASD-3 (SLS) % масс./масс.
Соединение А	50%	50%	50%
ГПМЦ-АС-LG	50%	49%	49%
SLS	-	1%	-
Полоксамер	-	-	1%

[0172] Результаты XRPD-анализа ASD-1, ASD-2 и ASD-3 показаны на ФИГ. 10, 11 и 12 соответственно. Результаты ДСК, полученные для смесей ASD-1, ASD-2 и ASD-3 перед литьем в растворитель, показаны на ФИГ. 13А, 14А и 15А соответственно, в то время как ASD, полученные из тех же трех смесей, показаны на ФИГ. 13В, 14В и 15В соответственно. Результаты как XRPD, так и ДСК подтвердили, что все три смеси были кристаллическими до литья в растворитель, причем полученные дисперсии, как было обнаружено, были аморфными в каждом случае.

[0173] Исследования стабильности были проведены для каждой из трех твердых дисперсий, полученных, как описано выше. Образцы каждой твердой дисперсии тестировали с помощью ДСК и XRPD через две недели при 40 °С и относительной влажности 75%. Дисперсия ASD-1 (без поверхностно-активного вещества) и дисперсия ASD-3 (с полоксамером 407) остались аморфными, в то время как в XRPD ASD-2 (с SLS)

появились некоторые пики, указывающие на присутствие обнаруживаемых количеств кристаллического соединения А в ASD-2. Результаты показывают, что твердая дисперсия Соединения А может быть стабильной без присутствия SLS в качестве поверхностно-активного вещества в дисперсии.

[0174] Оценивали растворимость Соединения А в твердых аморфных дисперсиях с двумя разными сортами ГПМЦ-АС (сорта L и M). Было обнаружено, что Соединение А более растворимо в аморфных дисперсиях, приготовленных из ГПМЦ-АС L, по сравнению с таковыми, в которых использовали полимер ГПМЦ-АС M.

ПРИМЕР 8

[0175] Чтобы оптимизировать загрузку АФИ, аморфные дисперсии Соединения А были получены литьем в растворителе с различным процентным содержанием (10, 50, 70 и 90) АФИ в твердой дисперсии. 10% и 90% были положительным контролем только для целей оценки. Сканы ДСК и XRPD четырех дисперсий показаны на ФИГ. 16 и 17 соответственно. Как показано на них, 50% загрузка АФИ в твердой дисперсии была невозможна из-за эндотермы плавления, показанной посредством ДСК на ФИГ. 16. Соответственно, содержание АФИ в твердой дисперсии поддерживали на уровне 40%.

ПРИМЕР 9

[0176] Высушенные распылением дисперсии (SDD) были приготовлены с каждым из двух стабилизирующих полимеров, определенных для дальнейшего изучения в Примере 5 выше, ГПМЦ-АС-LG и PVP-VA-64, путем полного растворения каждого полимера и Соединения А в ацетоне перед распылительной сушкой. Результаты порошковой рентгеновской дифракции, полученные для каждой SDD и для Соединения А отдельно, показаны на ФИГ. 18. Результаты XRPD показали, что Соединение А в обеих дисперсиях было аморфным.

ПРИМЕР 10

[0177] Составы SDD Соединения А и либо ГПМЦ-АС-L (SDD1), либо PVP-VA-64 (SDD2) получали в соответствии с Таблицей 5 ниже:

[0178] Таблица 5 - Составы высушенных распылением дисперсий

Компонент	SDD1 % масс./масс.	SDD2 % масс./масс.
Высушенная распылением дисперсия Соединения А (SDD) (PVP-VA-64) (25% масс./масс. загрузка)	70	-
Высушенная распылением дисперсия Соединения А (SDD) (ГПМЦ-АС-LG) (25% масс./масс. загрузка)	-	70
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	20	20
Маннит (100SD)	5	5
Кросповидон CL	4	4
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5
Стеарат магния	0,5	0,5

[0179] Две SDD были получены таким же образом, как описано в Примере 8 выше. SDD соединения А, SLS и микрокристаллическую целлюлозу предварительно смешивали в смесителе с низким усилием сдвига. Добавляли маннит, кросповидон и диоксид кремния, и смешивали в смесителе с низким усилием сдвига. Сухую смесь гранулировали способом сухого гранулирования путем получения заготовок на таблеточном прессе. Заготовки измельчали и просеивали последовательно через 12 и 18 меш для получения гранул, и гранулами с конечной загрузкой АФИ 17% масс./масс. заполняли белые непрозрачные желатиновые капсулы размера 0 (содержание 50 мг).

[0180] Два состава, SDD1 и SDD2, оценивали на поведение при растворении в биореlevantной среде, имитирующей кишечный сок натошак (FaSSIF), pH 6,5, с использованием параметров растворения, показанных в Таблице 6 ниже:

[0181] Таблица 6 - Параметры растворения

Аппарат растворения	USP Аппарат II (лопасти)
Температура	37°C ± 0,5°C
Скорость вращения	50 об/мин
Буфер растворения/Объем ¹	600 мл; FaSSIF, pH 6,5
№ капсул	Один размер желатиновых капсул 0
Содержание	50 мг
Объем образца ²	5 мл
Время отбора проб (T _{min})	(T ₀ , T ₅ , T ₁₅ , T ₃₀ , T ₄₅ , T ₆₀ , T ₁₂₀)

[0182] Полученные профили растворения для двух составов SDD показаны на ФИГ. 19. Профили растворения SDD, полученной из ГПМЦ-АС-L, показали полное растворение за 45 минут.

ПРИМЕР 11

[0183] Были проведены фармакокинетические исследования на обезьянах, сравнивая две таблетки кристаллического Соединения А, полученные в Примере 2, лекарственные формы в виде капсул, полученные в Примере 3, и капсулы SDD2, полученные в Примере 8, выше, и прототип состава высушенного распылением промежуточного продукта (SDI) с композицией, показанной в Таблице 7 ниже:

[0184] Таблица 7 - Композиция таблетки SDI для исследований ФК на обезьянах

Компонент	% масс./масс.
SDI Соединения А	
[Соединение А: ГПМЦ-АС L]	47,6
[Соединение А: ГПМЦ-АС M], 40:60 % масс./масс.	
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	23,8
Лактозы моногидрат, NF	17,1
Кроскармеллоза натрия	4,8
Коллоидный диоксид кремния, NF	0,95
Стеарат магния, NF	0,95
Полоксамер 407, NF	4,8 (10% масс./масс. SDI)
Итого	100

[0185] Результаты исследования суммированы в Таблице 8 ниже:

[0186] Таблица 8 - Результаты исследования ФК на обезьянах

Состав	Подробности	Концентрация мкг*ч/мл	Абсолютная биодоступность при пероральном приеме (F %)
Капсула 1 (Пример 3)	Solutol HS15, 7 % загрузка	15	74
Капсула 2 (Пример 3)	Gelucire 44/14, 7 % загрузка	26	126
Форма А Таблетка 1 (Пример 2)	Полоксамер 407 в качестве поверхностно- активного вещества	6,9	34
Форма А Таблетка 2 (Пример 2)	Лаурилсульфат натрия в качестве поверхностно- активного вещества	1,8	9
Аморфная SDD1 (Пример 6)	ГПМЦ-АС в качестве полимера	14	70

[0187] Как видно из Таблицы 8, при дозе примерно 50 мг/животное (приблизительно 10 мг/кг) средняя системная экспозиция (AUC_{0-inf}) Соединения А при введении в солюбилизированный состав Капсулы 2 (7% загрузка АФИ) обеспечила самую высокую сравнительную биодоступность и экспозицию. Аморфный состав SDD1 показал сравнительно хорошую экспозицию (AUC : 14433 нг*час/мл) и абсолютную биодоступность примерно 70%.

[0188] Был разработан состав с Соединением А и ГПМЦ-АС LG SDD с 40% загрузкой. Исследование совместимости вспомогательных веществ выявило определенные вспомогательные вещества, которые, как было установлено, являются стабильными с формой ASD Соединения А. Вспомогательные вещества, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, кроскармеллозы натрия, полоксамера 407, коллоидного диоксида кремния и промежуточной формы SDD (SDI) Соединения А, были предварительно смешаны и просеяны. Впоследствии к предварительной смеси добавляли стеарат магния в качестве смазывающего вещества. Плотность премикса увеличивали с помощью способа сухого гранулирования. Затем к смеси гранулята добавляли смазывающее вещество стеарат магния и экстрагранулярные вспомогательные вещества микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и кроскармеллозу натрия. Смесь, имеющая композицию, показанную в таблице 9 ниже, прессовали в таблетки с различным содержанием.

[0189] Таблица 9 - Композиция смеси

Название ингредиента	% масс./масс.	г/партия
Соединение А/ГПМЦ-АС (40%) SDD	50	2000
Микрокристаллическая целлюлоза	22,6	903
Лактозы моногидрат	15,9	635
Кроскармеллоза натрия	4,7	188
Полоксамер 407	5,0	200
Коллоидный диоксид кремния	0,90	36
Стеарат магния	0,95	38
ИТОГО:	100,0	4000

[0190] Для целей сравнения была получена таблетка плацебо с теми же вспомогательными веществами, что и смесь, без SDD.

[0191] Каждую смесь, содержащую Форму А Соединения А, Соединение А/ГПМЦ-АС (40%) SDD и плацебо, анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифрактометрии. Полученные XRPD показаны на ФИГ. 20. Результаты показали, что SDD и смесь SDD была аморфной. В XRPD смеси присутствовали только пики от вспомогательных веществ, что можно увидеть по сравнению с XRPD с плацебо.

ПРИМЕР 12

[0192] Таблетки, содержащие 50 мг и 200 мг SDD формы Соединения А, получали из одной партии гранулята с использованием различных количеств гранулята для каждой из двух дозировок. Состав гранулята для каждой из двух дозировок таблеток показан в Таблице 10 ниже:

[0193] Таблица 10 - Композиция таблеток с содержанием SDD Соединения А с концентрацией 50 и 200 мг

Название ингредиента	% (масс./масс. с.)	мг/ед	
		Содержание 50 мг	Содержание 200 мг
Соединение А (40%)/ГПМЦ-АС SDD	50,0	125,0	500,0
Микрокристаллическая целлюлоза	22,6	56,45	225,8
Лактозы моногидрат	15,9	39,68	158,7
Кроскармеллоза натрия	4,7	11,75	47,0
Коллоидный диоксид кремния	0,9	2,25	9,0
Полоксамер 407	5,0	12,50	50,0
Стеарат магния	0,95	2,38	9,5
Итого	100	250	1000

[0194] Гранулы получали путем сухого гранулирования, измельчения и смешивания. Сухую грануляцию получали путем просеивания вместе смеси микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, кроскармеллозы натрия, полоксамера 407, коллоидного диоксида кремния и SDD, затем добавления стеарата магния и перемешивания для получения первой смеси. Плотность первой смеси увеличивали путем сухого гранулирования, чтобы получить первую порцию гранул. Вторую порцию стеарата магния просеивали через сито 30 меш, затем объединяли с первой порцией гранул и перемешивали в V-образном смесителе в течение 2 минут для получения второй смеси. Затем с помощью роликового уплотнителя получали и измельчали вторую порцию гранул. Измельченные

гранулы добавляли в V-образный смеситель и смешивали с экстрагранулярным вспомогательным веществом микрокристаллической целлюлозой, моногидратом лактозы и кроскармеллозой натрия. Внегранулярные вспомогательные вещества просеивали через сито 30 меш, затем добавляли в V-образный смеситель и смешивали с гранулами в течение 2 минут, чтобы получить третью смесь. Третью смесь прессовали в таблетки с различным содержанием с использованием штампа, который обеспечивал соответствующие размеры таблеток. Обе лекарственные формы в виде таблеток оказались стабильными при 25 °C и относительной влажности 60% в течение 12-месячного исследования стабильности.

[0195] Таблетки 50 мг и 200 мг, полученные, как описано в этом Примере, имеют улучшенное растворение и биодоступность, обеспечивая простоту дозирования с уменьшенным количеством лекарственной формы для введения и увеличенной загрузкой АФИ, где таблетки 200 мг, вводимые дважды в день, или таблетки по 50 мг, вводимые четыре раза в день, обеспечивают терапевтически эффективное количество для лечения пациентов с различными формами рака, включая диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), рак яичников, рак поджелудочной железы, саркомы, такие как лейомиосаркома, и гематологические раковые заболевания, такие как острый миелоидный лейкоз.

ПРИМЕР 13

[0196] Таблетки 50 мг и 200 мг, полученные, как описано в Примере 12 выше, суспендировали в воде или яблочном соке, и каждую полученную суспензию тестировали на стабильность при комнатной температуре в течение 24 часов. Каждая таблетка распадается менее чем за 3 минуты. XRPD и ВЭЖХ показали, что Соединение А оставалось аморфным в каждой суспензии без каких-либо обнаруженных примесей.

[0197] После полного описания предмета формулы изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что то же самое может быть выполнено в широком диапазоне эквивалентов, не влияя на объем предмета изобретения или аспекты, описанные в настоящем документе.

ПРИМЕР 14

[0198] Таблетки с активным составом, имеющие композицию, описанную в Таблице 10, тестировали на стабильность при различных условиях хранения. При 25 °C/60% относительной влажности (RH) таблетки, содержащие 50 и 200 мг Соединения А, продемонстрировали приемлемую стабильность в течение 24 месяцев. Однако при 40 °C/75% относительной влажности (RH) через 6 месяцев таблетки, содержащие 50 и 200 мг не распадались. Это неполное растворение не зависело от pH, и анализ порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) и mDSC подтвердил, что Соединение А было как химически, так и физически стабильным в форме таблеток и оставалось в аморфном состоянии даже через год при 40 °C/75% относительной влажности (RH).

[0199] Чтобы определить, может ли снижение концентрации полоксамера 407 (5% масс./масс.) в активном составе таблетки смягчить наблюдаемое замедление растворения, получали таблетки с содержанием 25 мг с различными концентрациями полоксамера 407 (1% масс./масс., 2% масс./масс. или 5% масс./масс.; Таблица 11) и помещали при 5 °C (контроль), 25 °C/60% RH в закрытых условиях или 40 °C/75% RH в открытых и закрытых условиях. Твердость всех испытанных таблеток поддерживалась в среднем на уровне 4,3 кПа.

[0200] Таблица 11: Композиция активных составов таблеток с различными концентрациями полоксамера 407

	0% P407	1% P407	2% P407	5% P407 & 2% SiO ₂
Ингредиент	% масс. /масс.	% масс. /масс.	% масс./масс.	% масс. /масс.
Соединение А: ГПМЦ-АС L SDD (40:60)	50,00	50,00	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза, USP/NF	22,58	22,58	22,58	22,58
Лактозы моногидрат, USP/NF	20,87	19,87	18,87	14,77
Кроскармеллоза натрия, USP/NF	4,70	4,70	4,70	4,70
Коллоидный диоксид кремния, USP/NF	0,90	0,90	0,90	2,00
Полоксамер 407, USP/NF	0,00	1,00	2,00	5,00
Стеарат магния, USP/NF	0,95	0,95	0,95	0,95
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00

Сокращения: гидроксипропилметилцеллюлоза + ацетат сукцинат: ГПМЦ-АС; дисперсия, высушенная распылением: SDD; USP/NF относится к Фармакопее США (USP) и Национальному формуляру (NF) соответственно.

[0201] Профили распадаемости и растворения активных составов таблеток, хранящихся при 40 °С/75% относительной влажности в течение 2 недель в открытых условиях, оценивали в среде растворения (500 мл 0,1 н. HCl + 0,2% масс./об. СТАВ, 37 °С, скорость лопастей: 75 об/мин; см. Таблицу 12 и ФИГ. 21). Активный состав таблетки с 5% масс./масс. поллоксамера 407 показал набухание таблетки, но не распад. В соответствии с этим выводом, только минимальное высвобождение АФИ (-6% высвобождение) было измерено даже через 60 минут в тесте на растворение. Активный состав таблетки с 2% масс./масс. поллоксамера 407 распадается на более крупные куски, хотя лучше, чем таблетки с 5% масс./масс. поллоксамера 407, профиль растворения не достигает полного высвобождения (-89%) через 60 мин в тесте на растворение. Однако активный состав таблетки с 1% поллоксамера 407 легко распадается на мелкие частицы, и профиль растворения аналогичен активному составу таблеток с 0% масс./масс. поллоксамера 407 (высвобождение - 100%).

[0202] Таблица 12: Профили растворения и высвобождения активных составов с различными концентрациями поллоксамера 407 при 40 °С/75% относительной влажности в открытых условиях в течение 2 недель

Время, мин	% Растворения					
	1% P407		2% P407		5% P407 + 2% SiO ₂	
	Начальное*	40/75% 2нед	Исходное*	40/75% 2нед	Исходное*	40/75% 2нед
10	69,12	53,47	66,43	46,94	66,26	1,04
20	84,18	77,02	83,54	68,39	87,62	2,23
30	91,45	84,82	89,14	78,06	91,2	3,17
45	95,68	93,7	92,25	87,53	96,63	4,84
60	97,92	97,23	95,44	89,14	96,61	6,24

Исходный: относится к % растворения указанных активных составов таблеток (без хранения) через 10-60 минут.

[0203] Профили распадаемости и растворения этих таблеток, хранящихся при 40 °С/75% относительной влажности в закрытых условиях в течение 6 месяцев, затем определяли в среде растворения (500 мл 0,1 н. HCl + 0,2% масс./об. СТАВ, 37 °С; скорость вращения лопастей: 75 об/мин; см. Таблицу 13).

[0204] Активный состав таблеток с 5% масс./масс. поллоксамера 407 набухал, но не распадался, и высвобождение АФИ через 60 мин было минимальным (-6% высвобождение)

по сравнению с активными составами таблеток с 0% масс./масс. полоксамера 407 (- 100% выпуск).

[0205] Активный состав таблеток с 2% масс./масс. полоксамера 407 распадался на более крупные куски с почти полным высвобождением АФИ за 60 минут по сравнению с активными составами таблеток с 0% масс./масс. полоксамера 407. Однако в момент времени 30 минут, разница в высвобождении АФИ составила - 10% по сравнению с активным составом таблеток с 0% масс./масс. полоксамера 407.

[0206] Активный состав таблеток с 1% масс./масс. полоксамера 407 распадался на более мелкие частицы, и профиль растворения показал полное высвобождение через 60 мин по сравнению с активным составом таблеток с 0% масс./масс. полоксамера 407.

[0207] Таблица 13: Профили растворения и высвобождения активных составов с различными концентрациями полоксамера 407 при 40 °C/75% относительной влажности в закрытых условиях в течение 6 месяцев

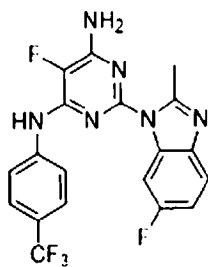
Момент времени (мин)	Средний % растворения			
	0% P407	1% P407	2% P407	5% P407
10	70,9	63,3	52,7	1,7
20	88,8	82,3	71,4	2,9
30	95,8	91,7	82,7	3,8
45	101,9	98,9	92,4	5,1
60	103,1	100,6	96,7	6,6
Средняя масса таблетки (мг)	137,5	136,5	136,3	135,1

[0208] Изменение концентрации полоксамера 407 в активных составах таблеток не оказало значительного влияния на кинетическую растворимость Соединения А или его ФК профиль и ФК параметры при тестировании на обезьянах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Формула изобретения:

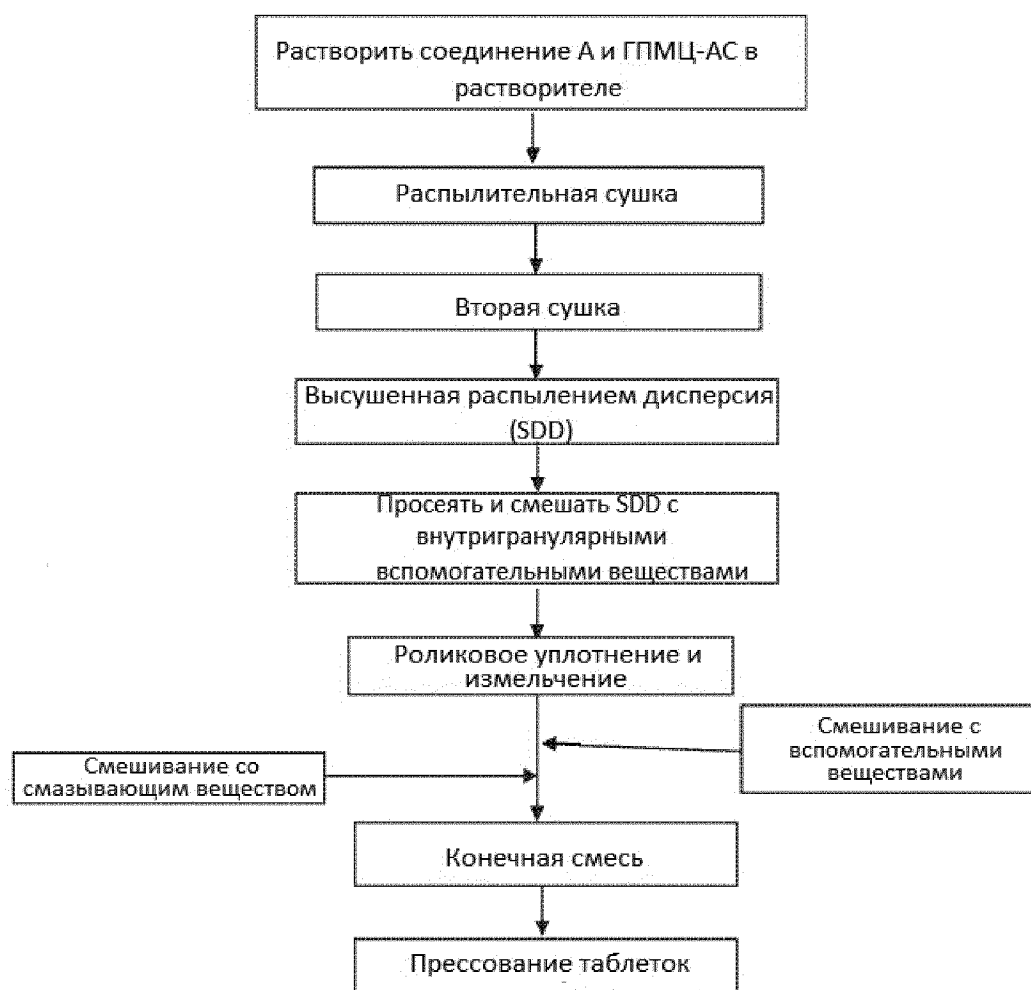
1. Аморфная форма 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина, имеющая формулу Соединения А:



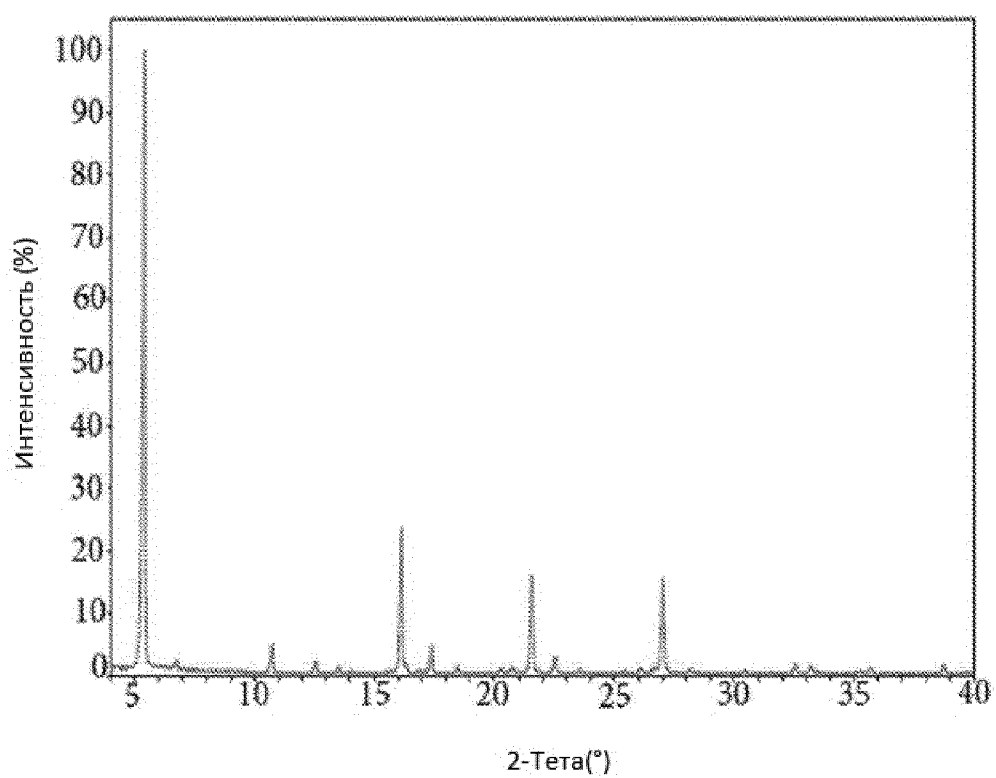
Соединение А:

2. Форма по п. 1, отличающаяся тем, что аморфная форма Соединения А является аморфной по меньшей мере на 90%.
3. Форма по п. 2, отличающаяся тем, что аморфная форма Соединения А является по существу чистой аморфной формой.
4. Аморфная твердая дисперсия, содержащая аморфную форму по любому из пп. 1, 2 или 3, и стабилизирующий полимер.
5. Дисперсия по п. 4, отличающаяся тем, что стабилизирующий полимер выбран из поливинилпирролидона или сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.
6. Дисперсия по п. 5, отличающаяся тем, что стабилизирующий полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы.
7. Дисперсия по п. 4, отличающаяся тем, что количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 5:95 до примерно 60:40.
8. Дисперсия по п. 7, отличающаяся тем, что количество по массе Соединения А к количеству по массе стабилизирующего полимера находится в соотношении от примерно 10:90 до примерно 40:60.
9. Дисперсия по п. 4, отличающаяся тем, что указанную дисперсию получают литьем в растворитель раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.

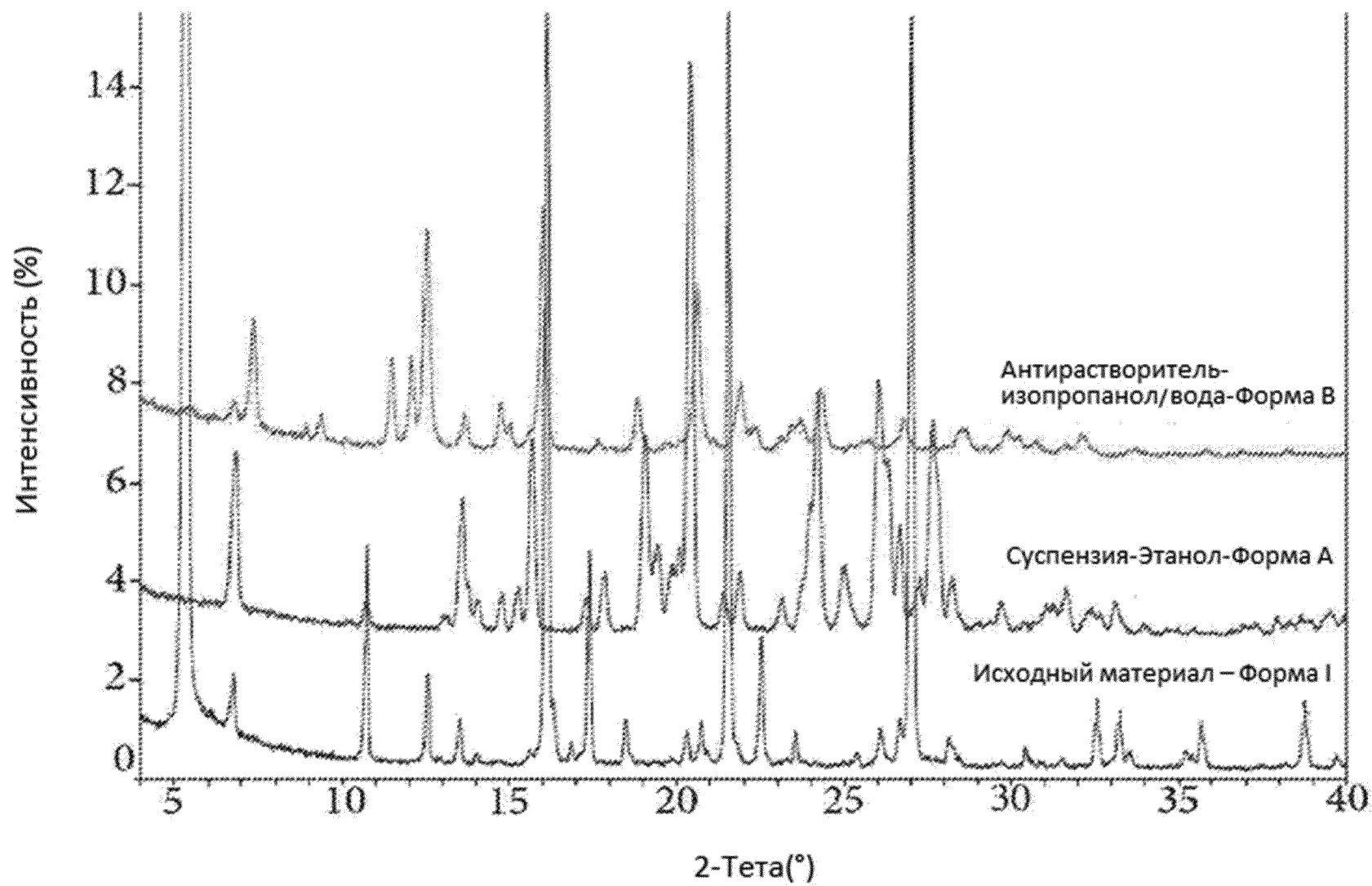
10. Дисперсия по п. 4, отличающаяся тем, что указанную дисперсию получают распылительной сушкой раствора, содержащего Соединение А и стабилизирующий полимер.
11. Способ получения дисперсии по п. 4, содержащий:
 - (а) растворение Соединения А и одного или более стабилизирующих полимеров в растворителе с получением раствора; и
 - (b) сушку раствора с получением дисперсии по п. 4.
12. Способ по п. 11, согласно которому растворитель выбран из ацетона, метилэтилкетона, дихлорметана или метанола.
13. Способ по п. 11, согласно которому раствор сушат литьем в растворитель с получением дисперсии по п. 4.
14. Способ по п. 11, согласно которому раствор сушат распылительной сушкой с получением дисперсии по п. 4.
15. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь дисперсии по п. 4 и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
16. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбраны из разбавителя, разрыхлителя, смазывающего вещества или поверхностно-активного вещества.
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия или полоксамера 407.
18. Способ получения фармацевтической композиции по п. 15, содержащий
 - (а) измельчение дисперсии по п. 4 с получением порошка твердой дисперсии;
 - (b) смешивание порошка с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с получением смеси;
 - (с) гранулирование смеси с получением гранулята; и
 - (d) таблетирование или инкапсулирование гранулята с получением таблеток или капсул соответственно.



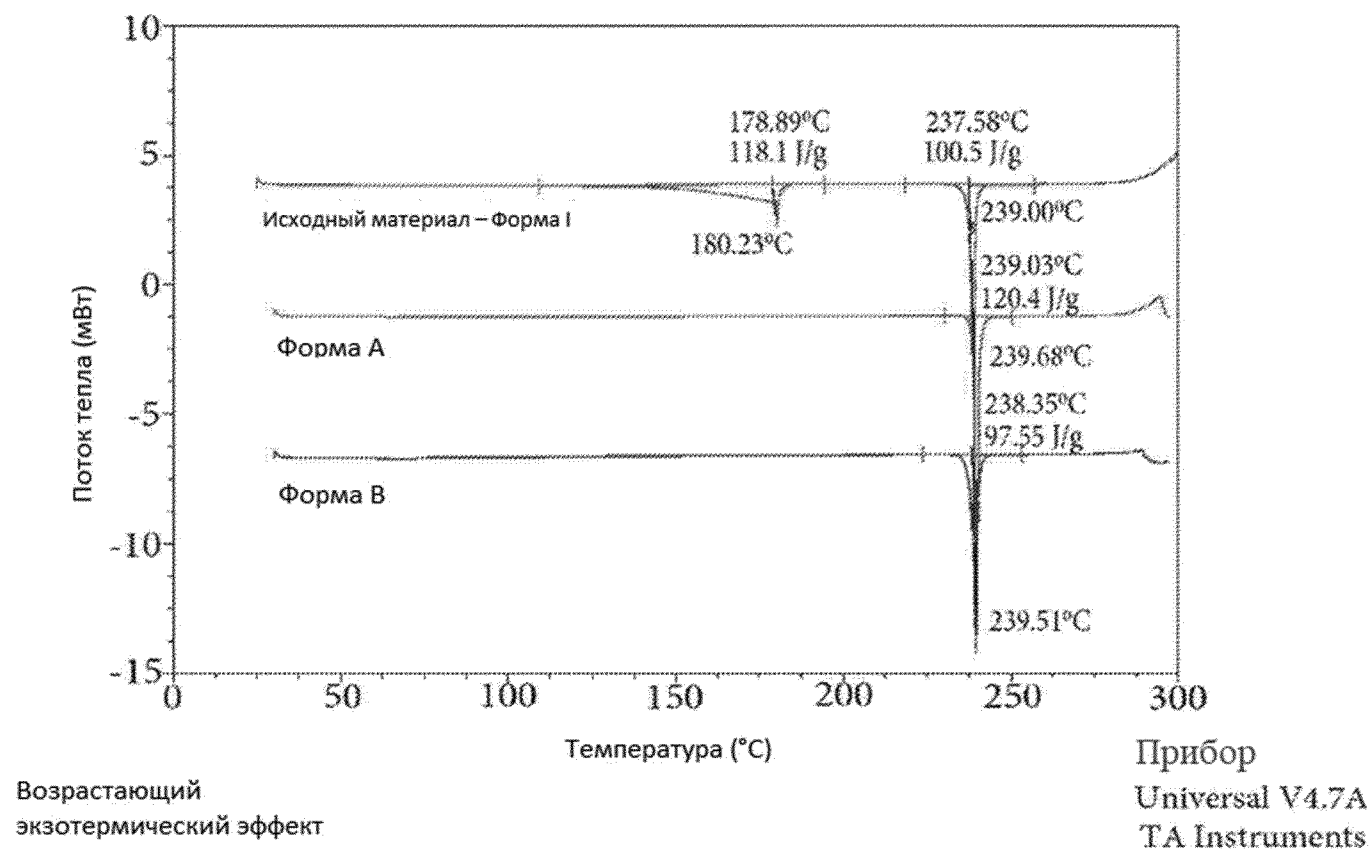
Фиг. 1



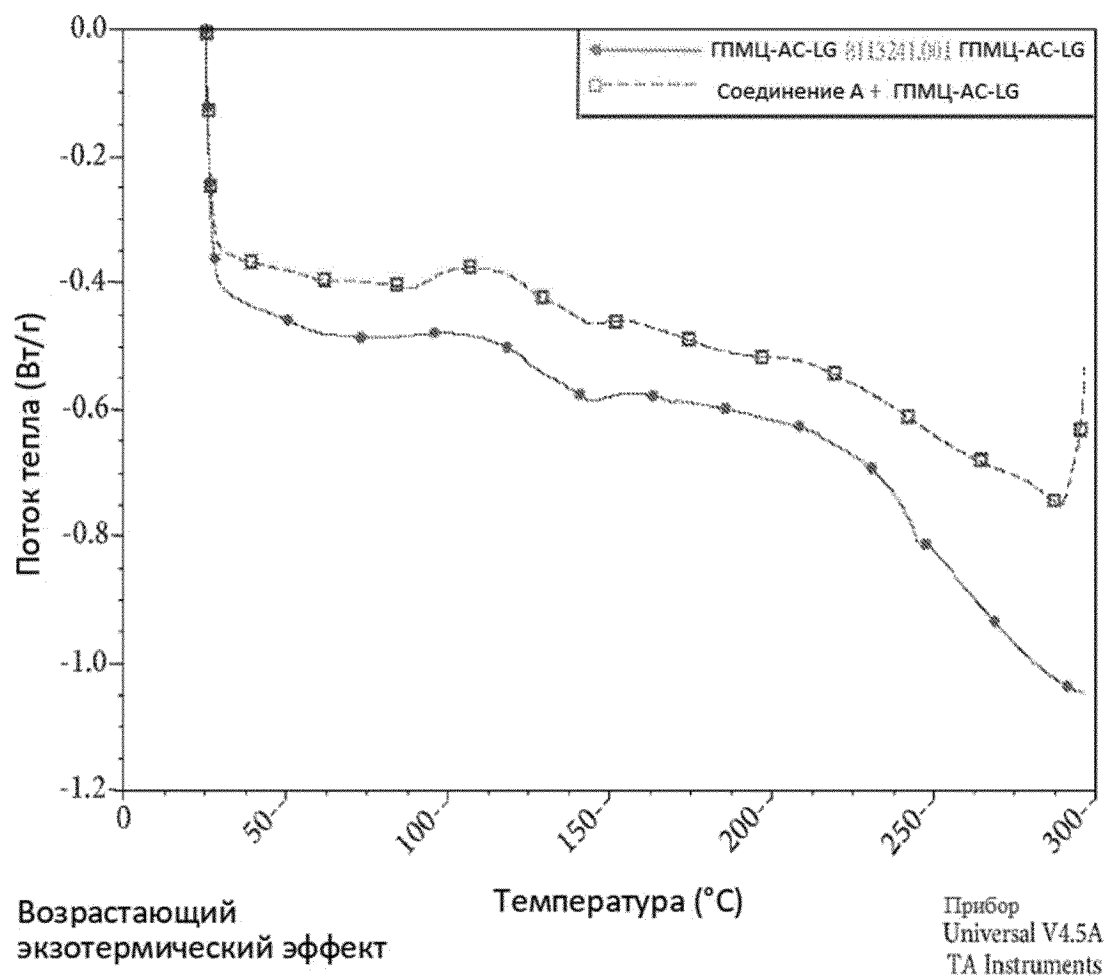
Фиг. 2



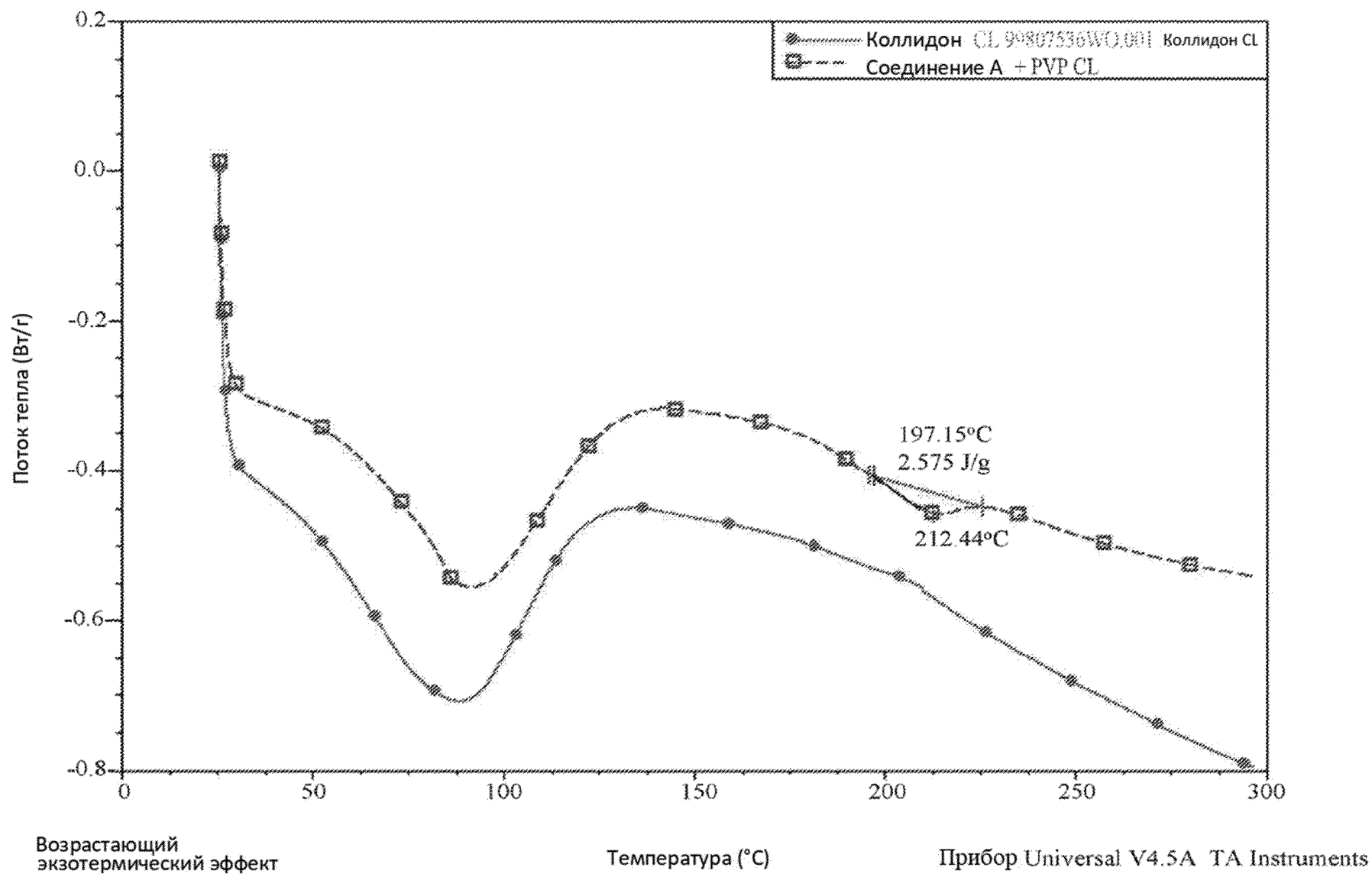
Фиг. 3



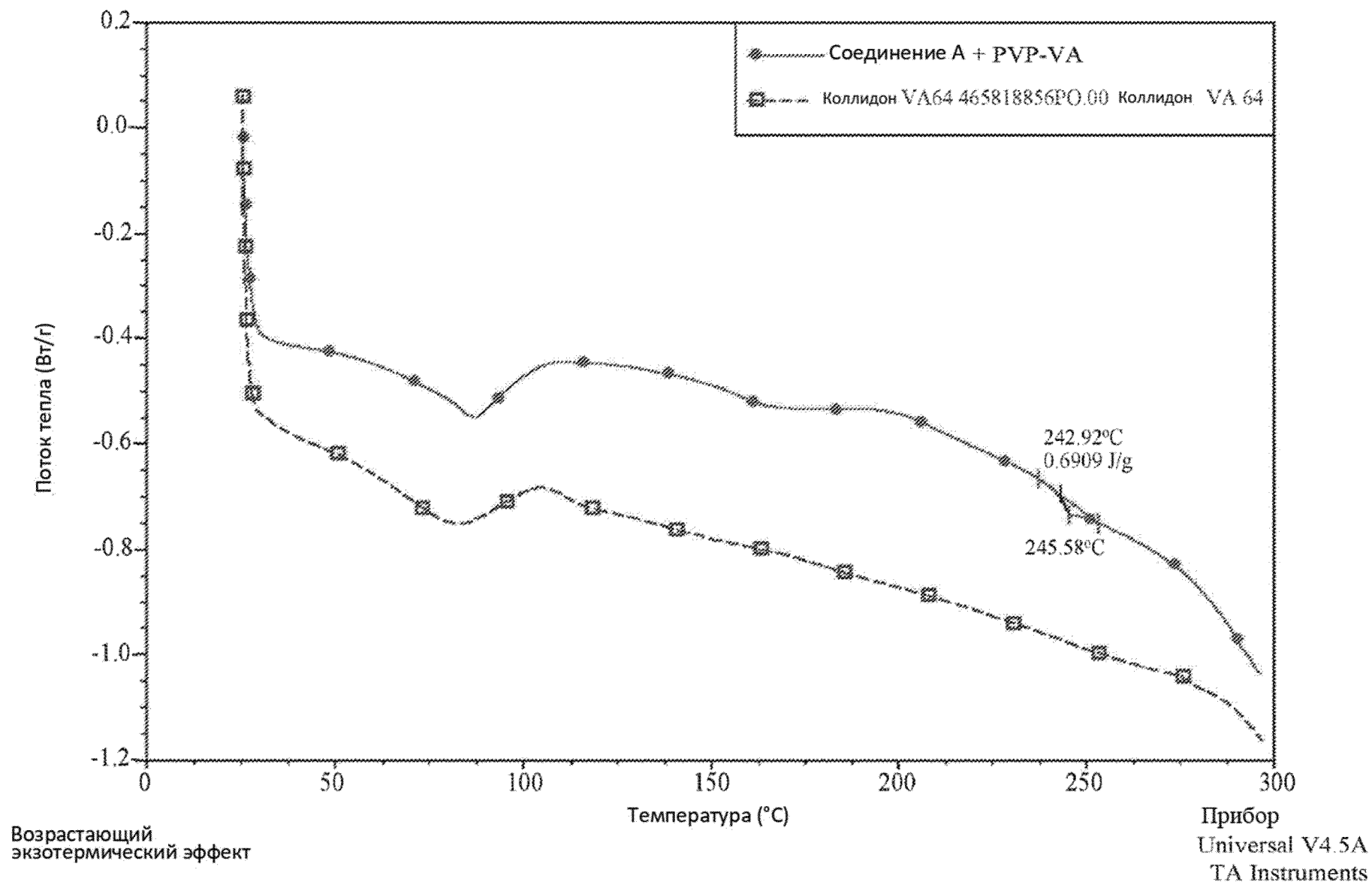
Фиг. 4



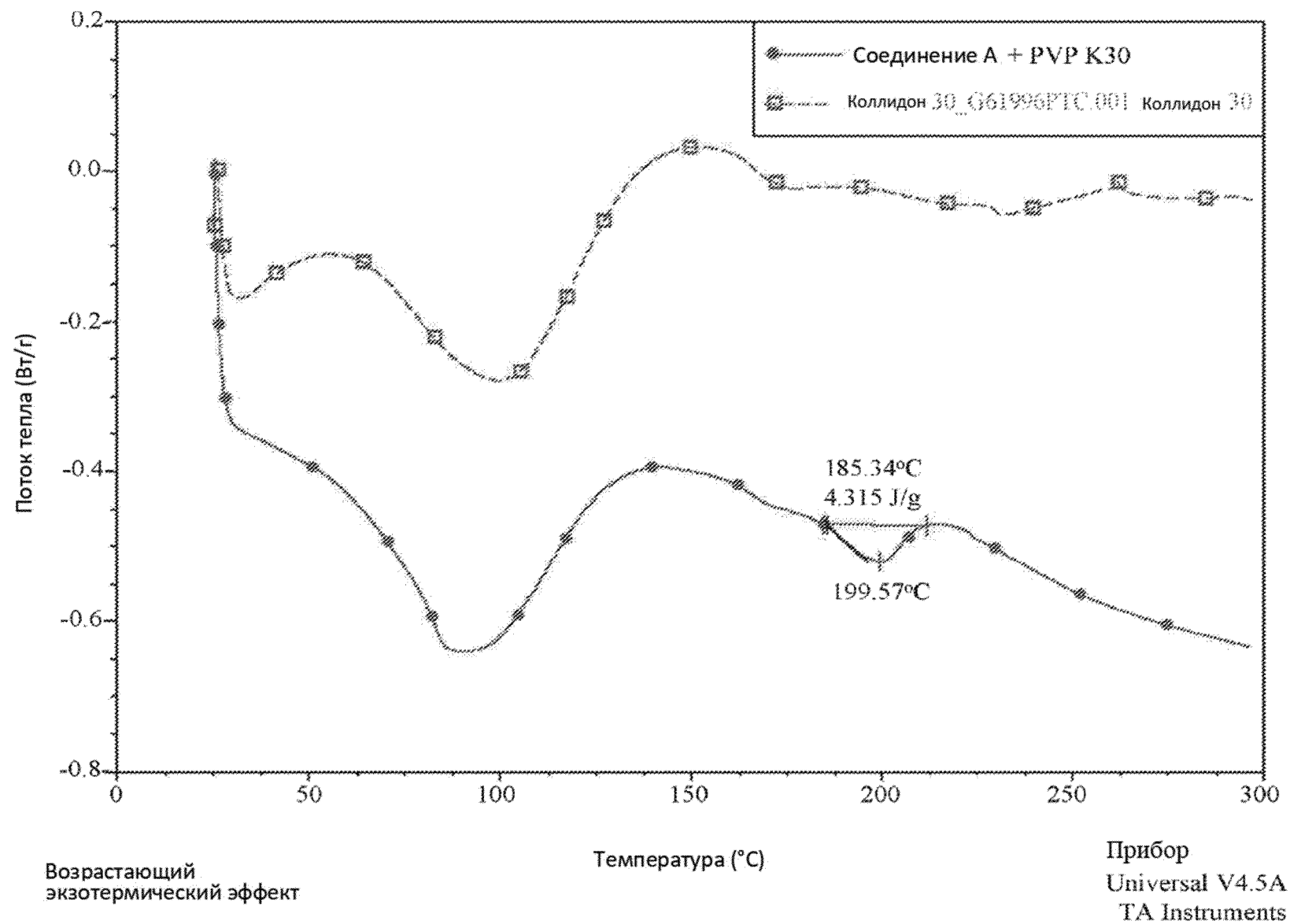
Фиг. 5



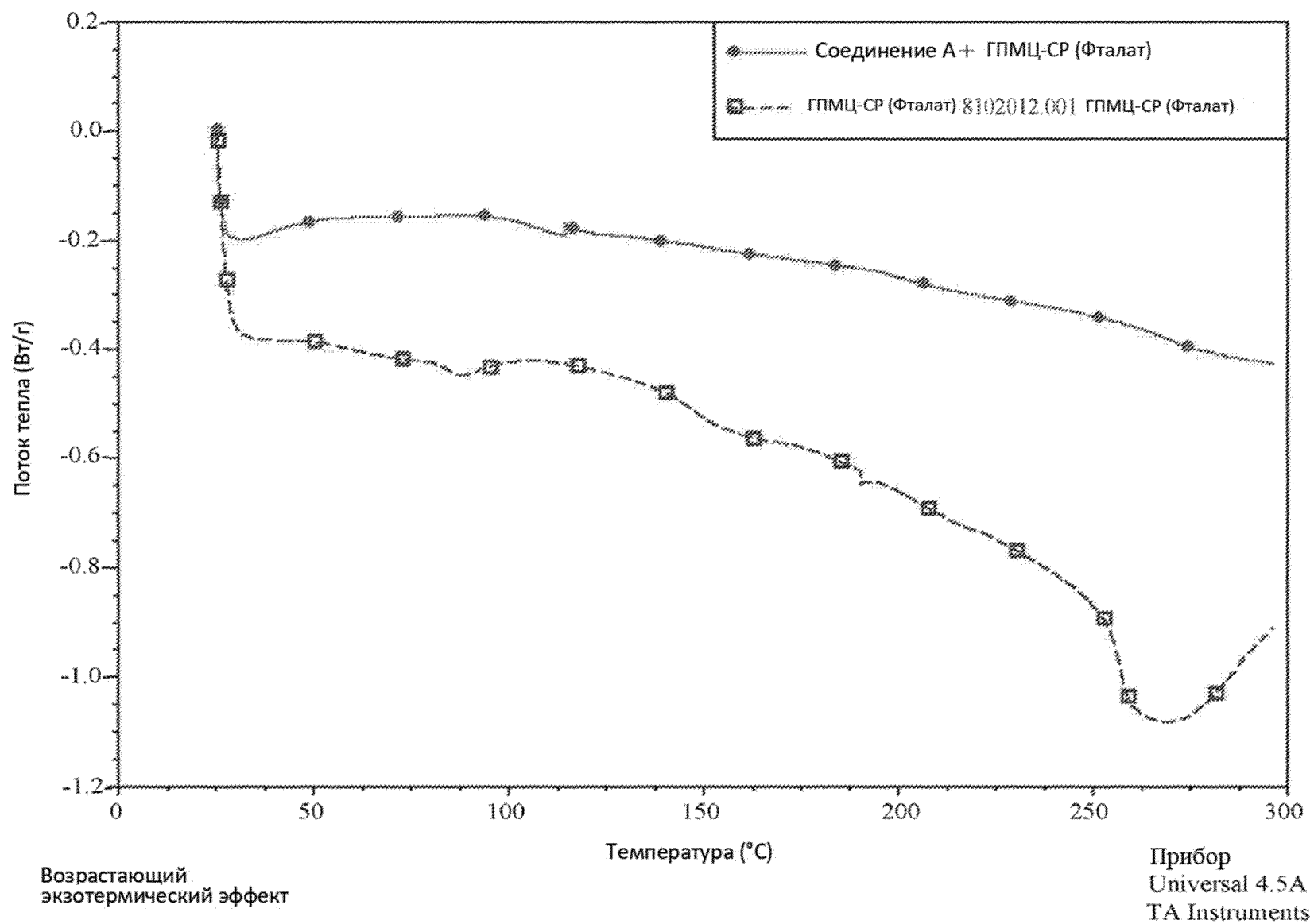
Фиг. 6



Фиг. 7



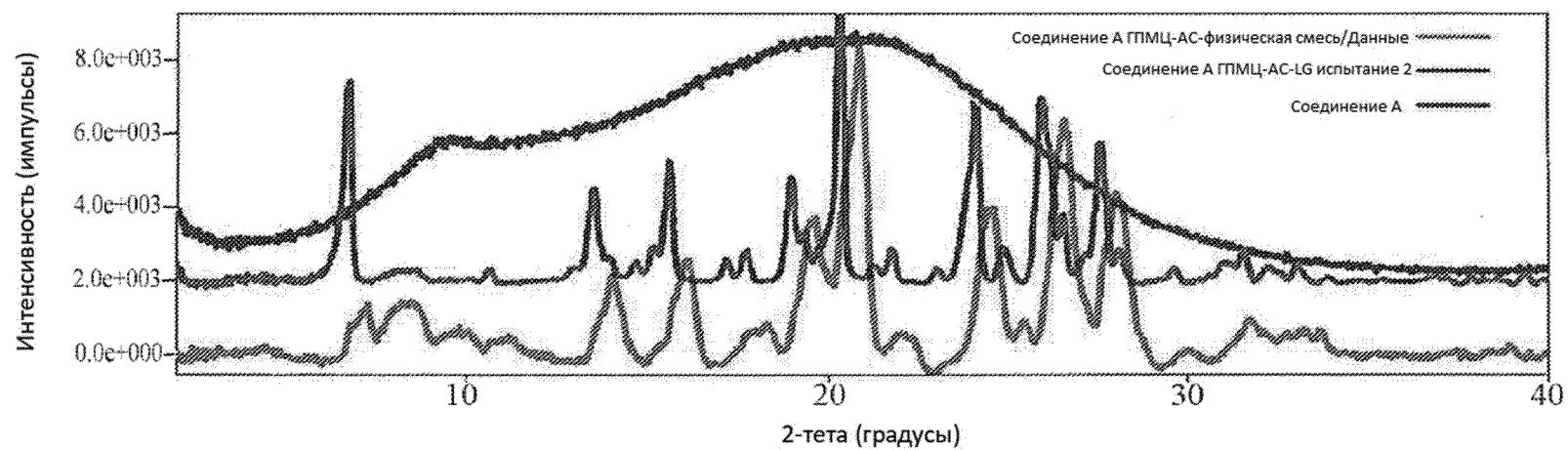
Фиг. 8



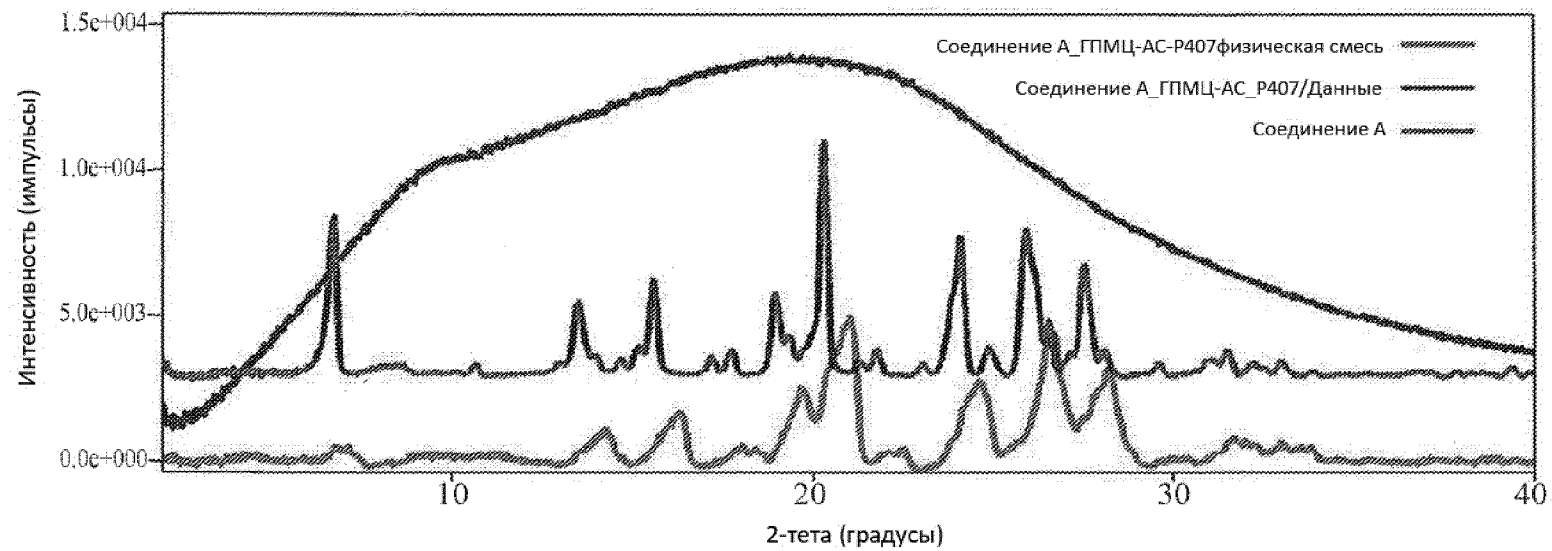
Фиг. 9

ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ, И ЕЕ СОСТАВЫ

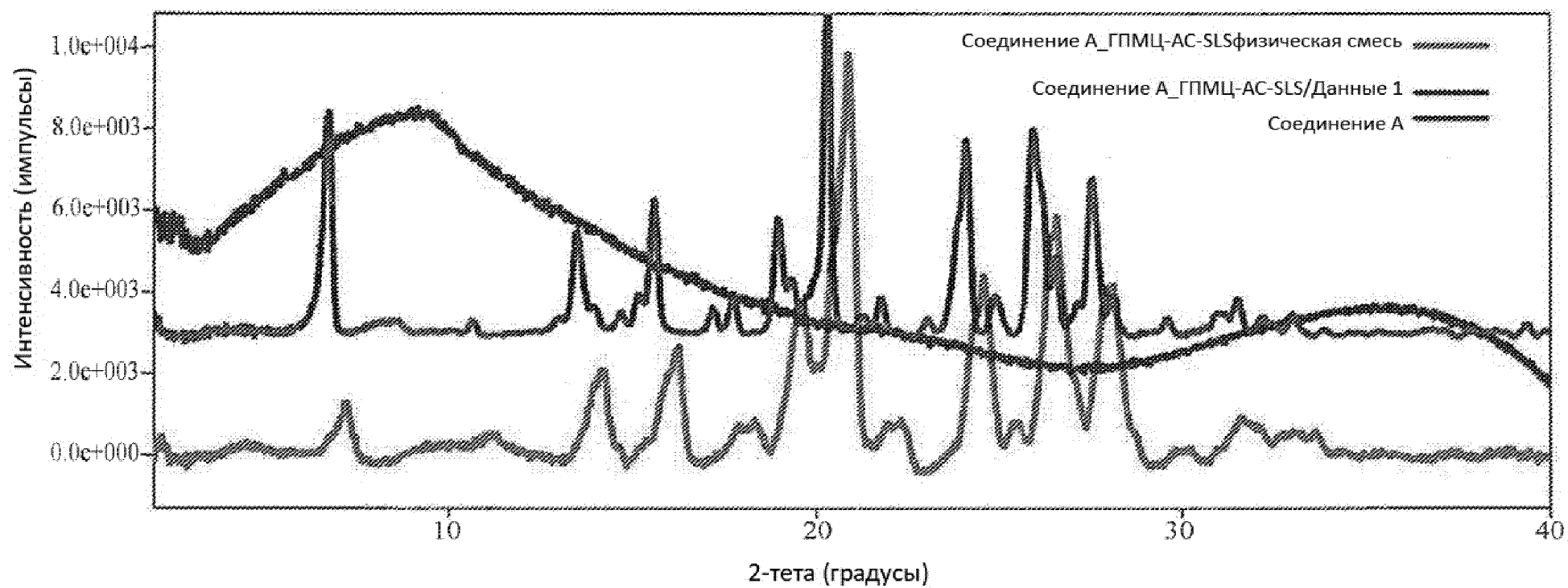
10/23



Фиг. 10



Фиг. 11

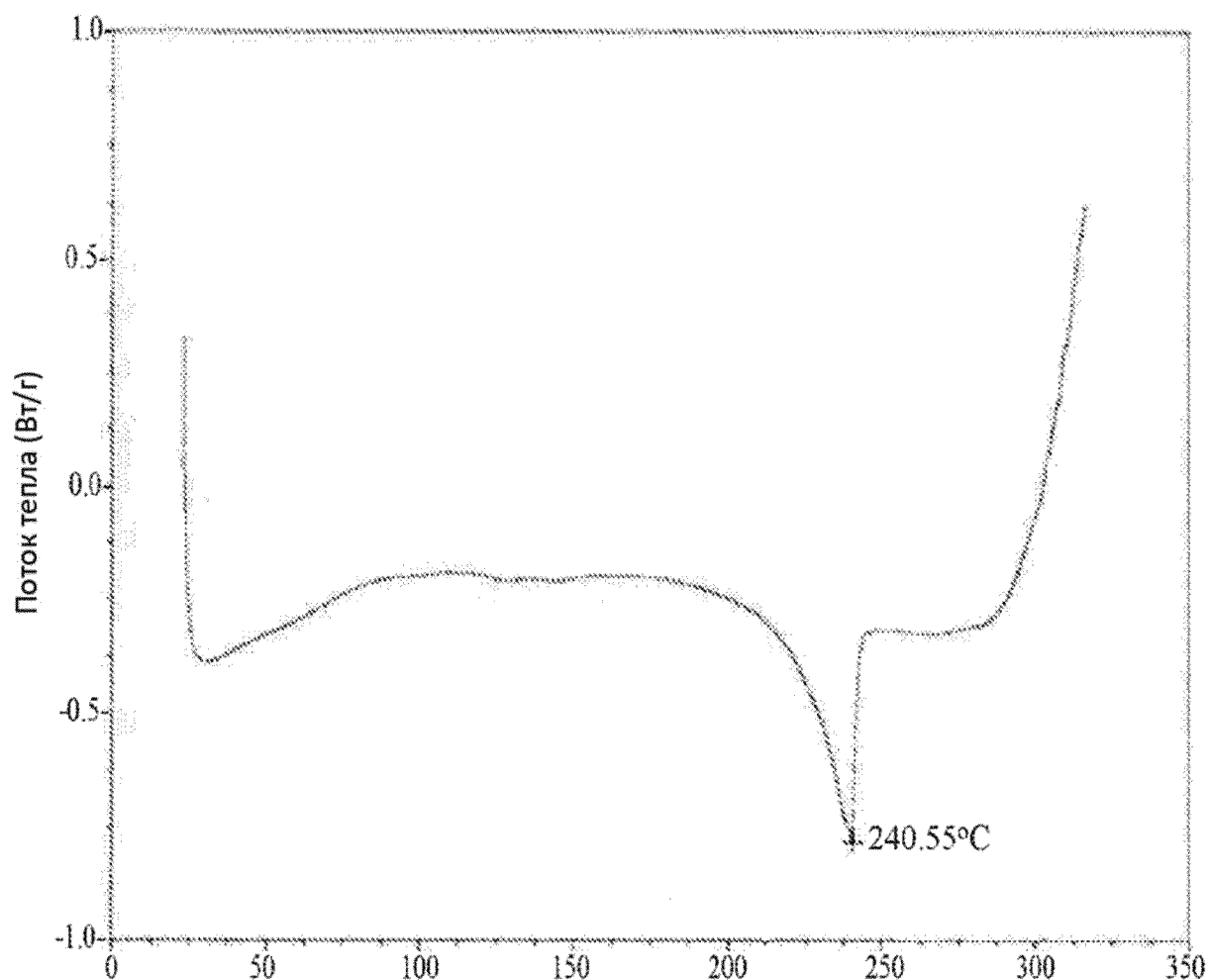


Фиг. 12

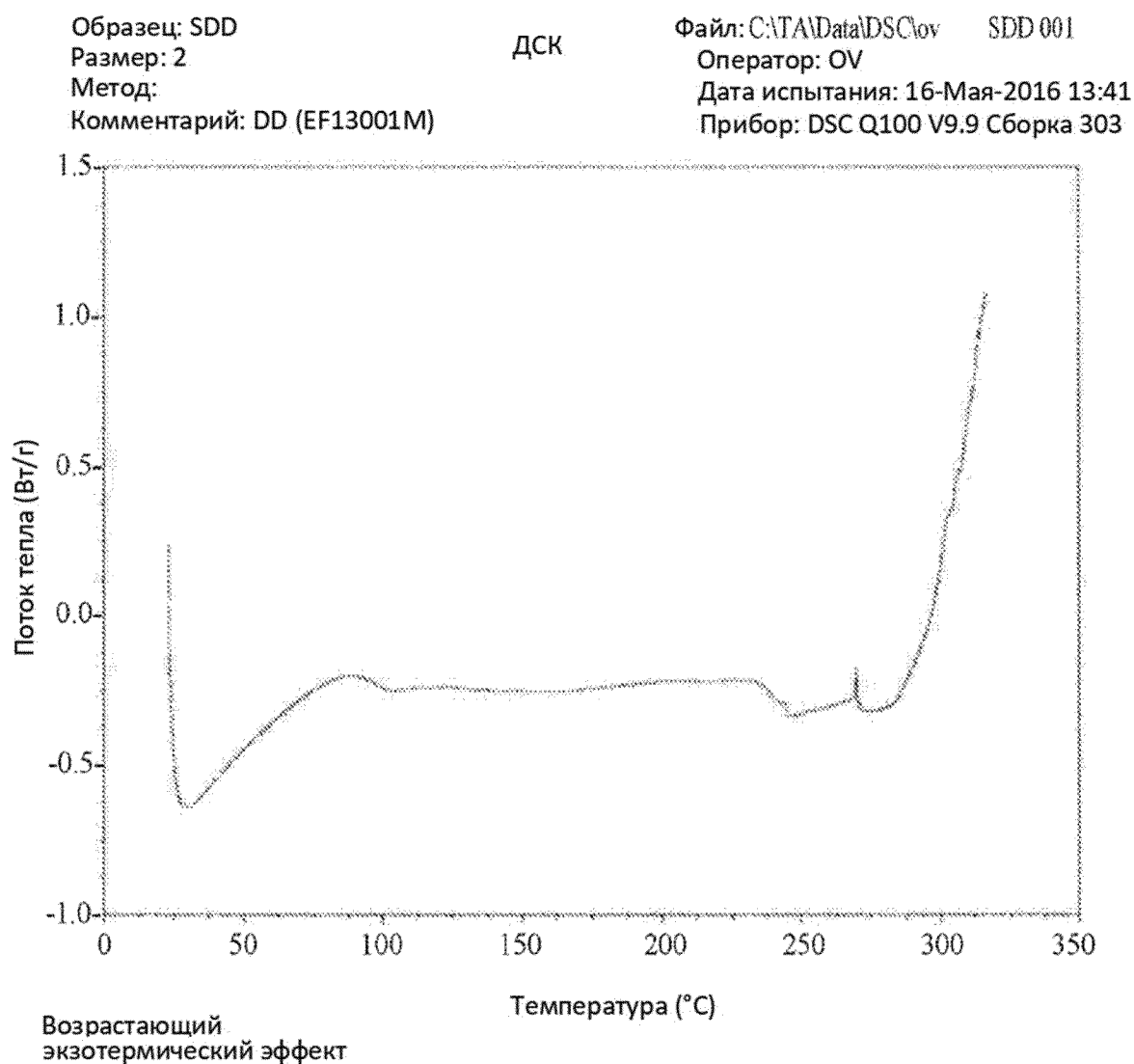
Образец: SLS
Размер: 4,1000 мг
Метод:
Комментарий: ГПМЦ-АС-LG

ДСК

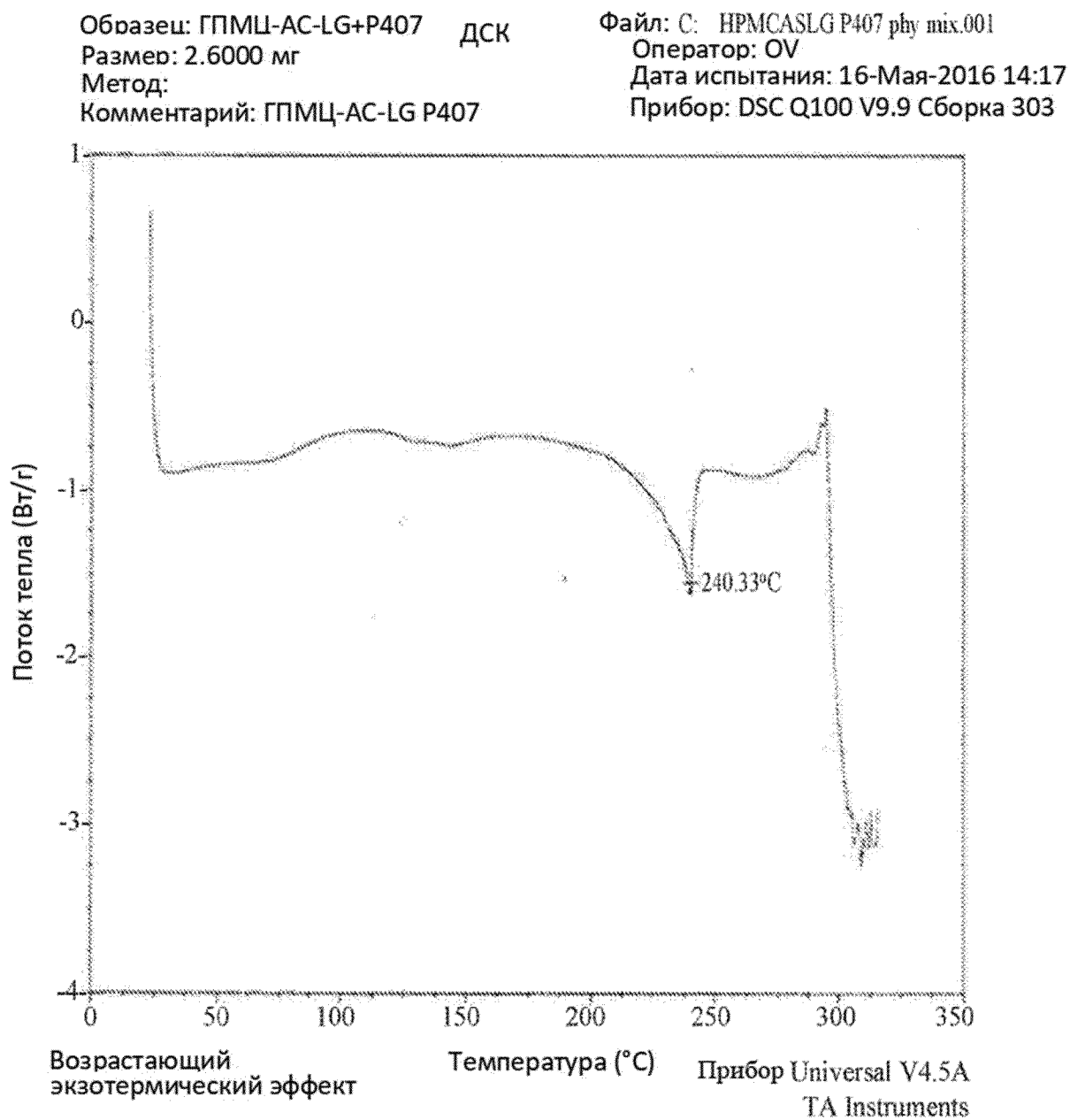
Файл: C:\...\DSC\inv HPMCASLG phy mix.001
Оператор: OV
Дата испытания: 16-Мая-2016 15:31
Прибор: DSC Q100 V9.9 Сборка 303



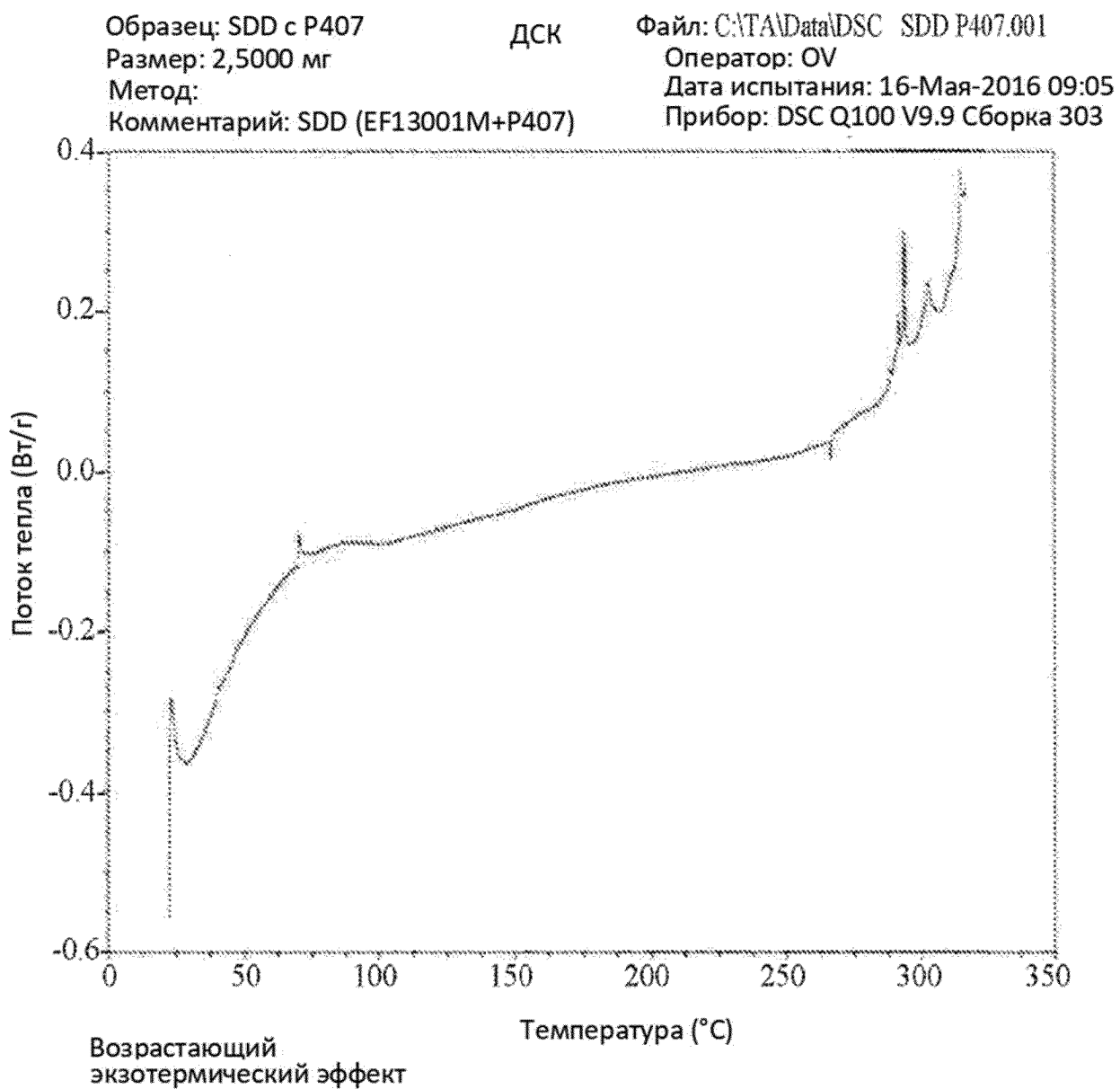
Фиг. 13А



Фиг. 13В



Фиг. 14А



Фиг. 14В

Образец: ГПМЦ-АС-LG+SLS

ДСК

Файл: C:\...lov\ HPMCASLG SLS phy mix.001

Размер: 3.1000 мг

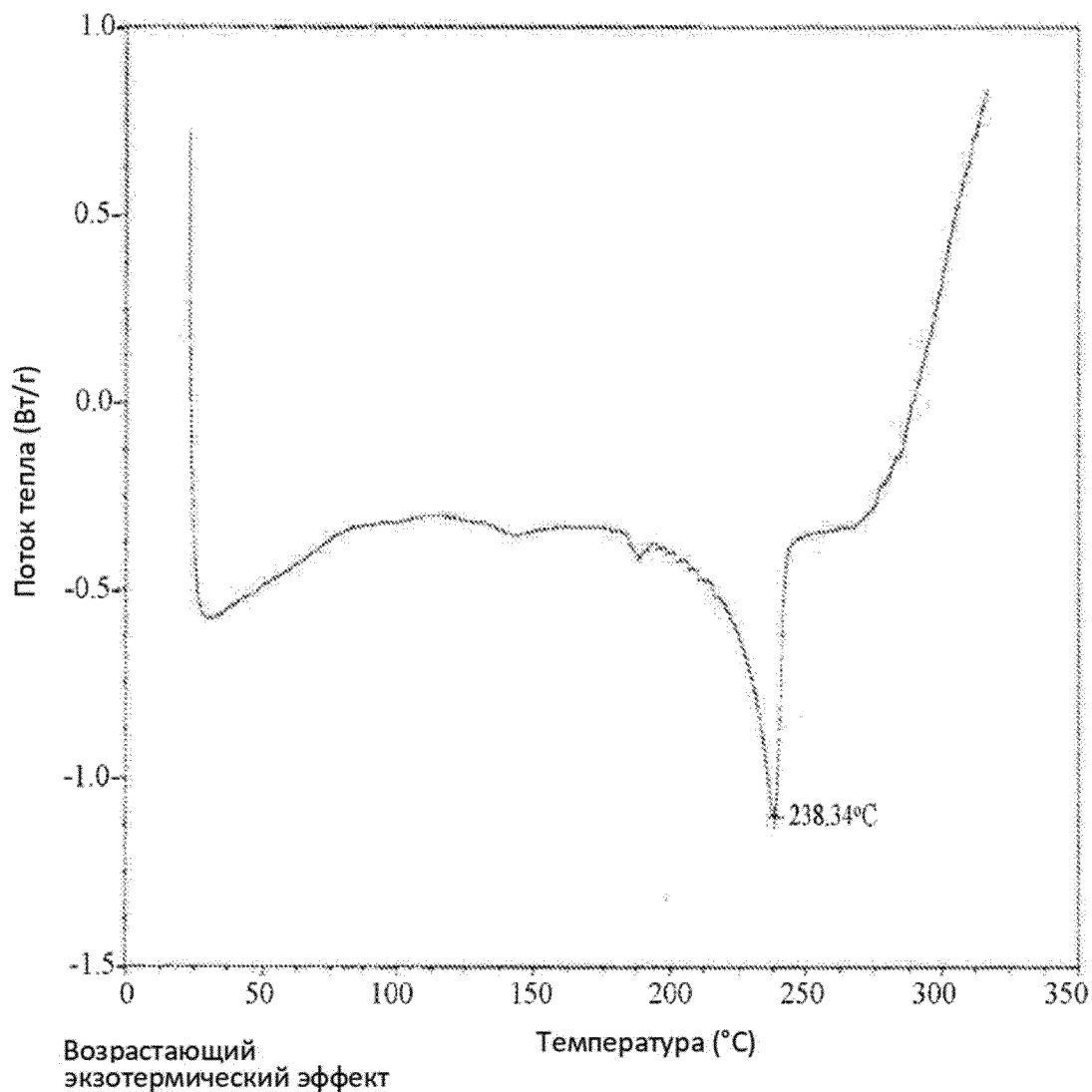
Оператор: OV

Метод: линейное увеличение

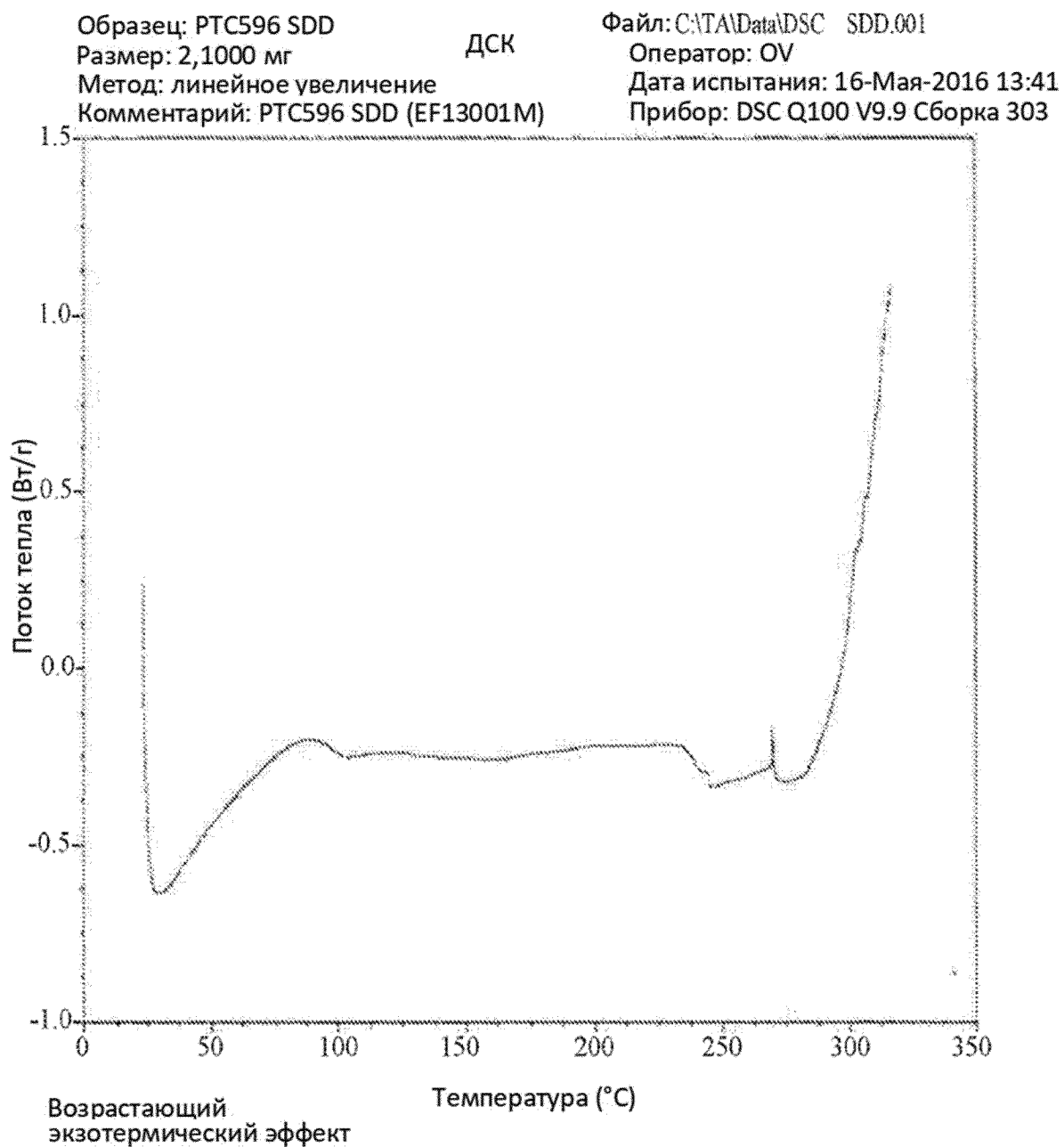
Дата испытания: 16-Мая-2016 14:54

Комментарий: PTC596+ ГПМЦ-АС-LG+SLS

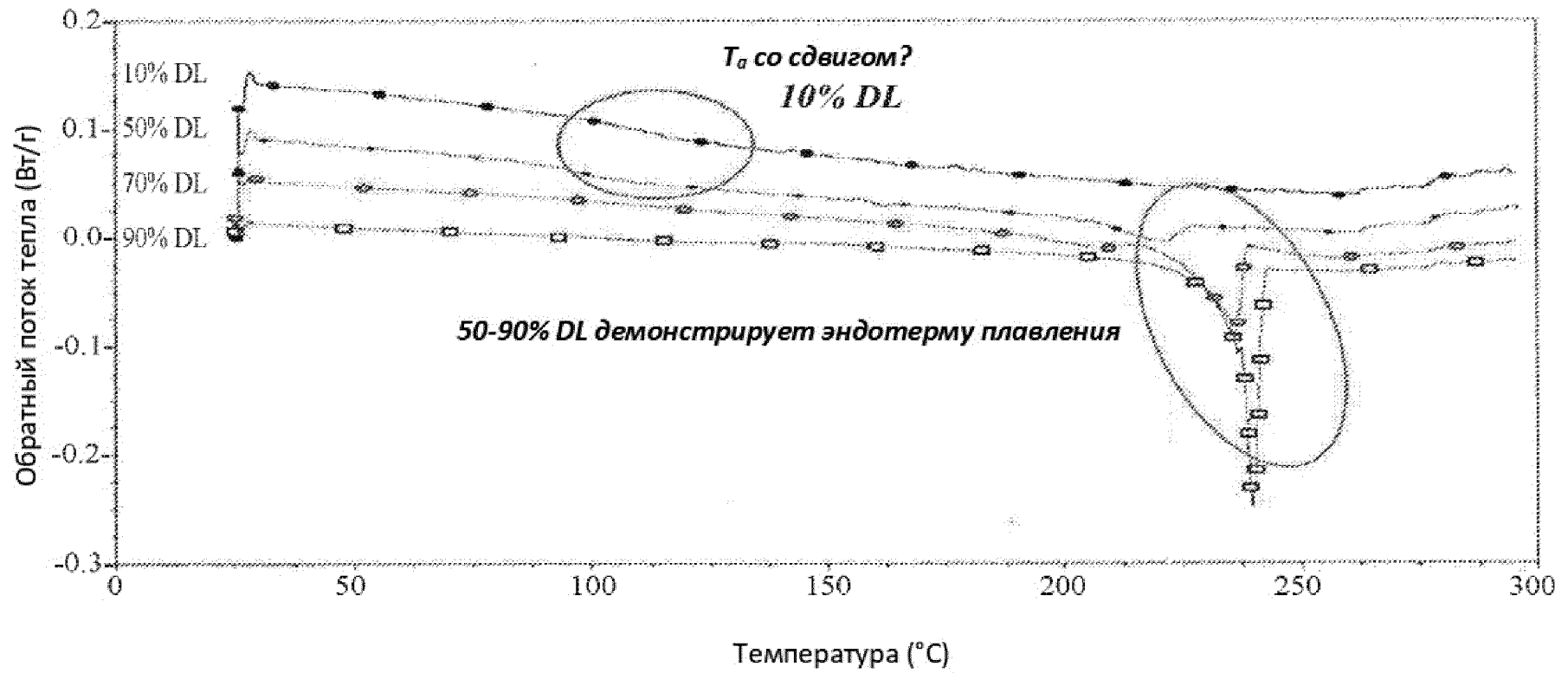
Прибор: DSC Q100 V9.9 Сборка 303



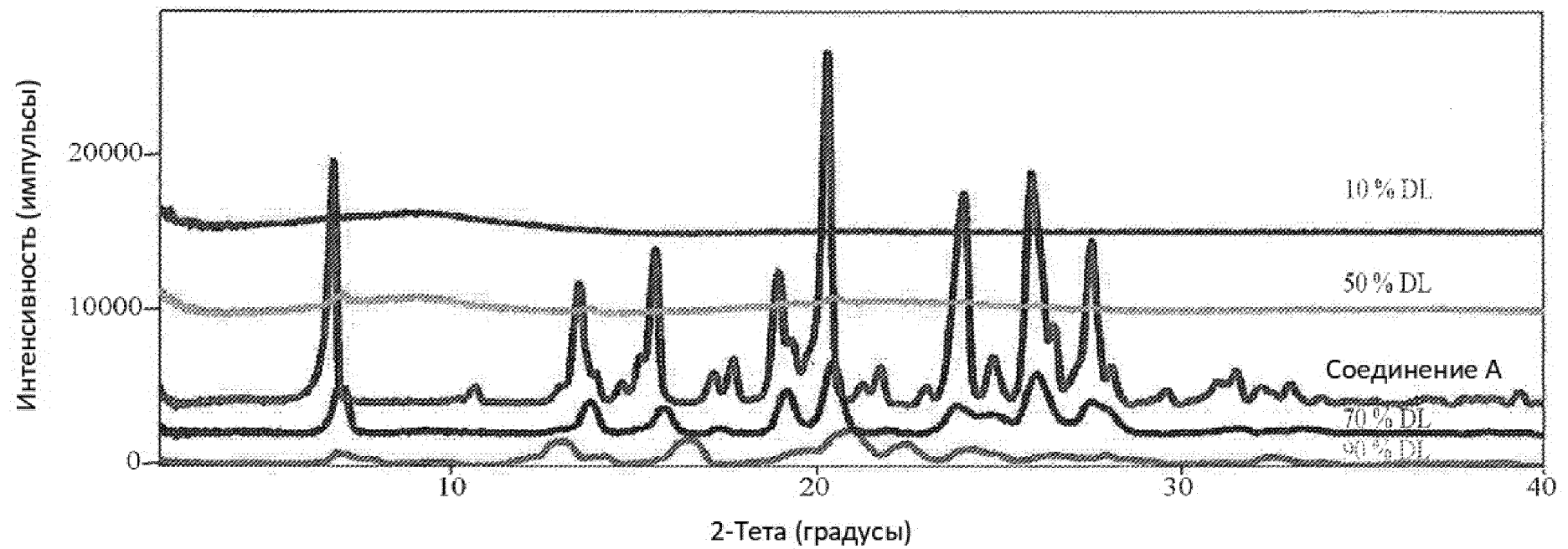
Фиг. 15А



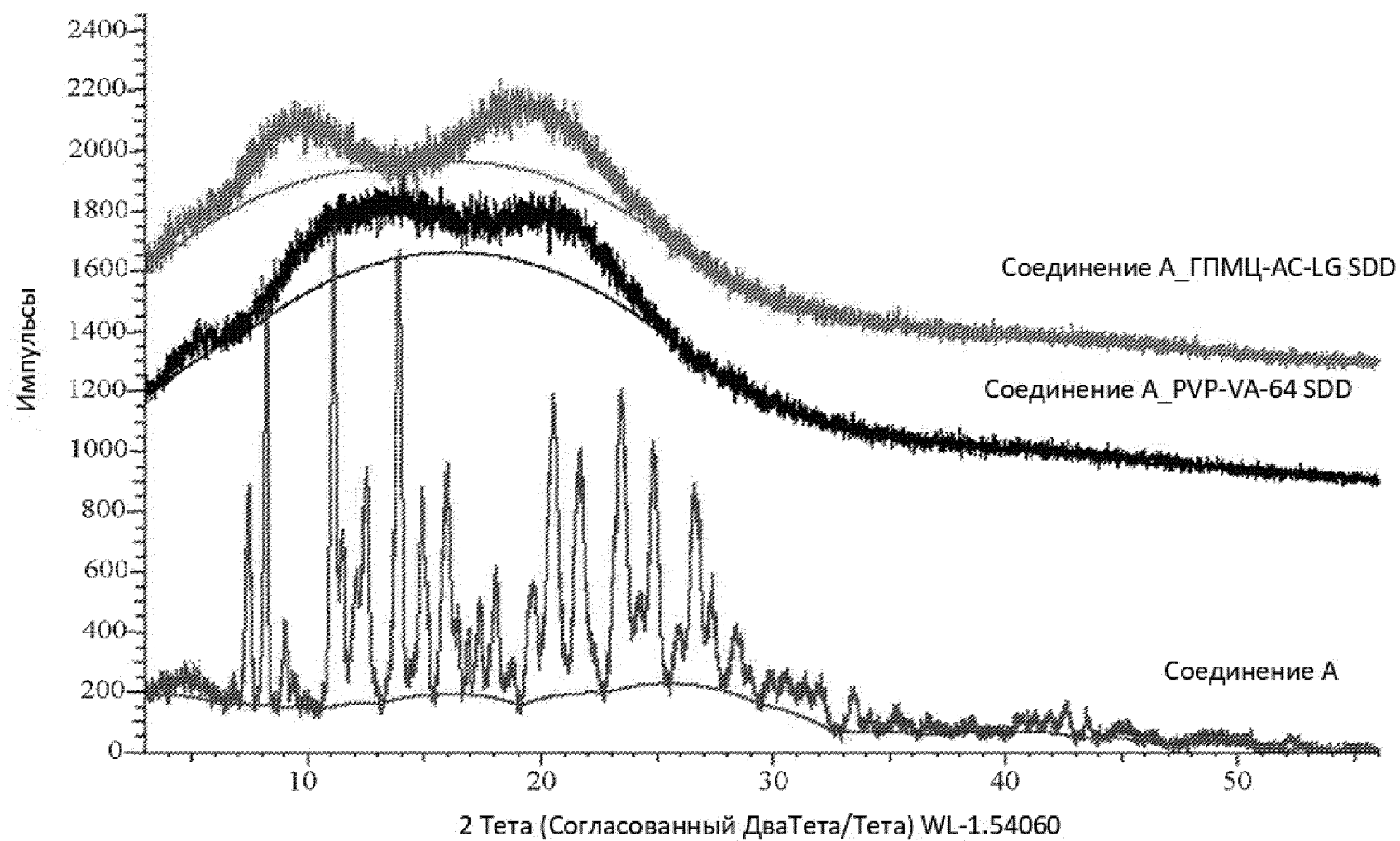
Фиг. 15В



Фиг. 16

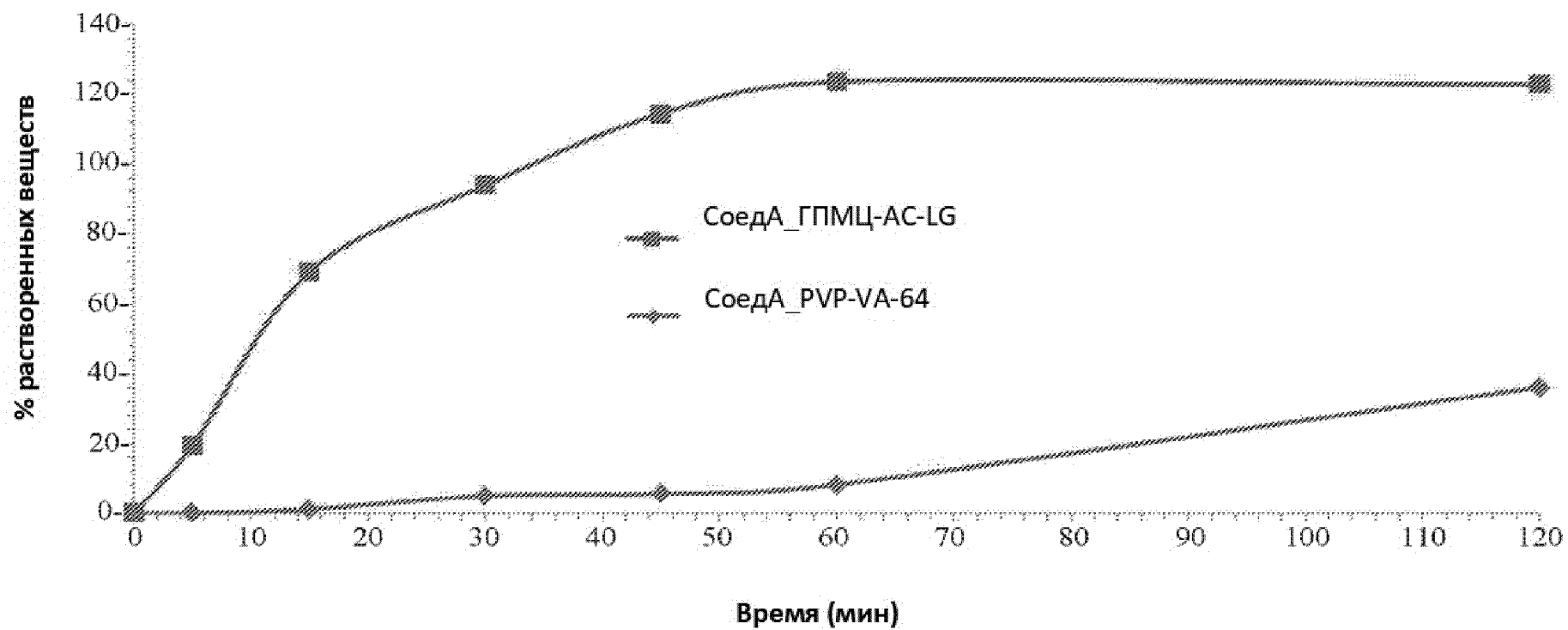


Фиг. 17

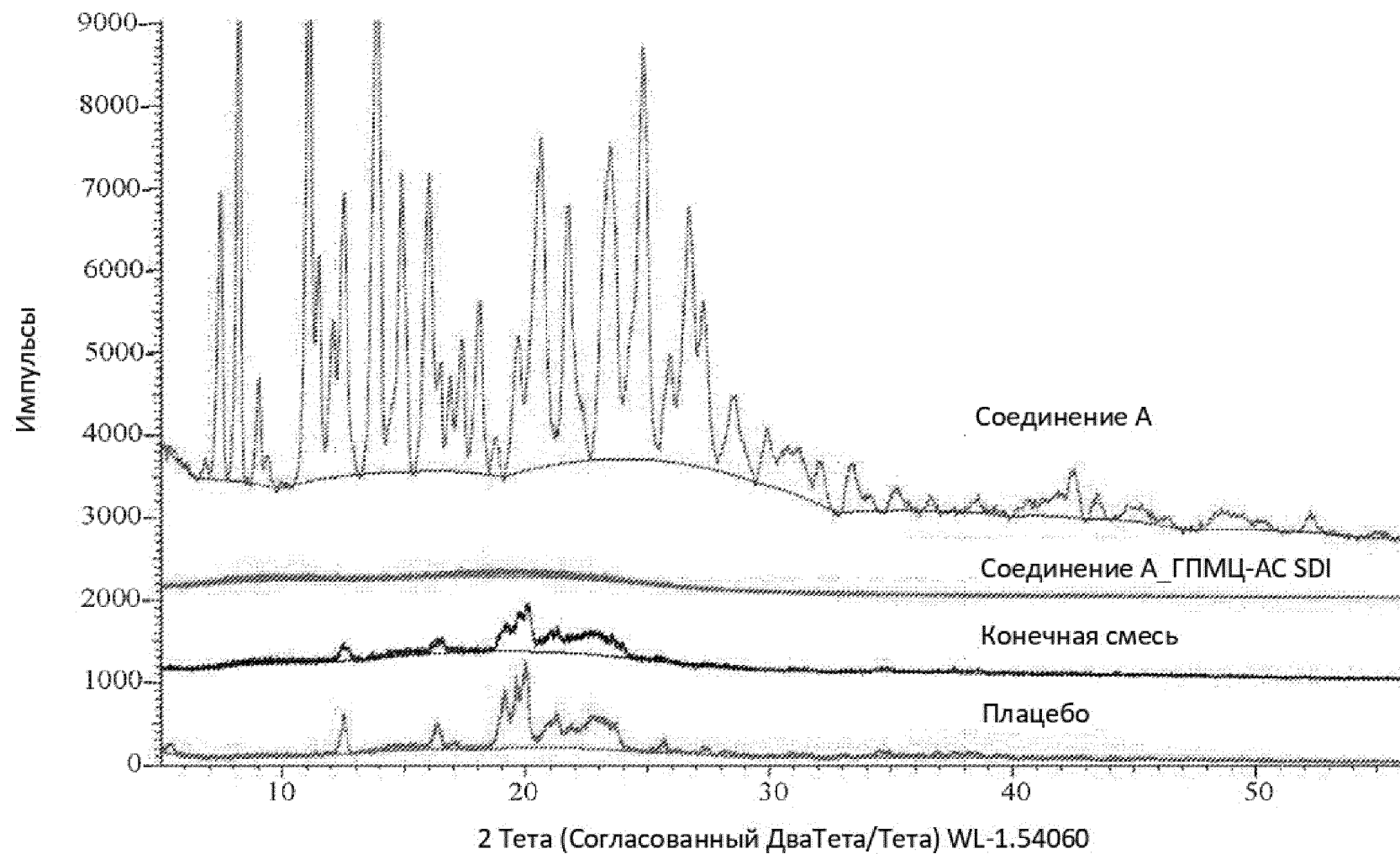


Фиг. 18

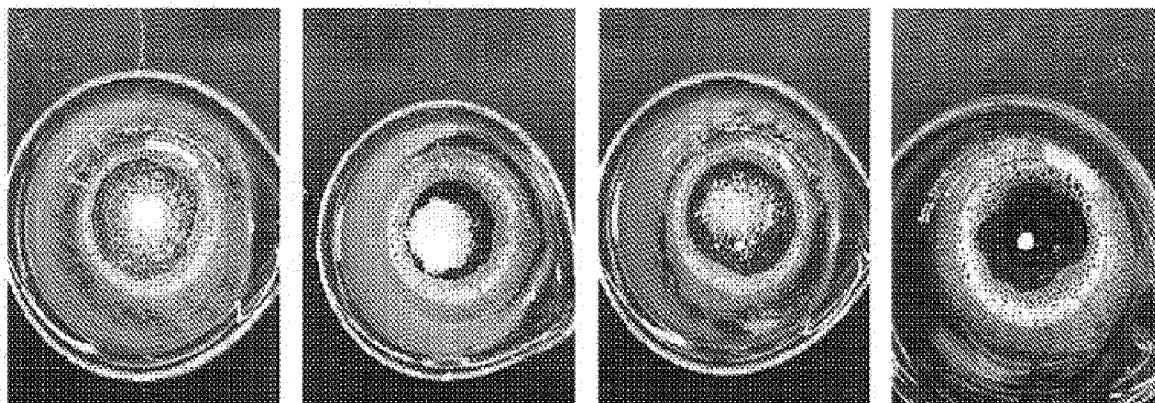
Профили растворения аморфных твердых дисперсий в кишечном соке натошак, pH 6,5



Фиг. 19



Фиг. 20



0% масс./масс. P407 1% масс./масс. P407 2% масс./масс. P407 5% масс./масс. P407

Фиг. 21