

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202291303** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(54) **ИНГИБИТОРЫ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (АНР) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/940,514; 63/106,530

(32) 2019.11.26; 2020.10.28

(33) US

(86) PCT/US2020/062116

(87) WO 2021/108469 2021.06.03

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Кастро Альфредо К., Нолан III
Джеймс Мартин, Чжан Сяоянь
Мишель, Сейджер Джейсон (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены ингибиторы АНР, их составы и единичные дозированные лекарственные формы, а также способы их применения.

A1

202291303

202291303

A1

ИНГИБИТОРЫ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (АНР) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно § 119 (е) главы 35 Свода законов США (U.S.C.) на основании предварительной заявки на патент США № 62/940,514, поданной 26 ноября 2019 года, и предварительной заявки на патент США № 63/106,530, поданной 28 октября 2020 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к составу и лекарственным формам ингибитора АНР (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (Соединение А) и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Арил-гидрокарбонový рецептор (АНР) представляет собой лиганд-активируемый фактор ядерной транскрипции, который при связывании с лигандом транслоцируется из цитоплазмы в ядро и образует гетеродимер с ядерным транслокатором арил-гидрокарбонového рецептора (ARNT) (Stevens, 2009). Комплекс АНР-ARNT связывается с генами, содержащими диоксин-чувствительные элементы (Dioxin Response Elements, DRE), иницируя их транскрипцию. АНР регулирует множество различных генов, и наиболее хорошо документально подтверждены гены, включающие гены цитохрома P450 (CYP), а именно CYP1B1 и CYP1A1 (Murray, 2014).

[0004] Связываться с АНР и активировать его способны многочисленные эндогенные и экзогенные лиганды (Shinde and McGaha, 2018; Rothhammer, 2019). Одним из эндогенных лигандов для АНР является кинуренин, который генерируется индоламин-2,3-диоксигеназой 1 (IDO1) и триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO2) из триптофана в качестве предшественника. Многие виды рака сверхэкспрессируют IDO1 и/или TDO2, что приводит к высоким уровням кинуренина. Активация АНР кинуренином или другими лигандами изменяет экспрессию множества иммуномодулирующих генов, что приводит к

иммуносупрессии как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе (Opitz, 2011). Активация АНР приводит к дифференцировке наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg) через эффекторные Т-клетки (Funatake, 2005; Quintana 2008). Недавно было показано, что активированный АНР обеспечивает повышающую регуляцию белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) на CD8⁺ Т-клетках, в результате чего происходит снижение их цитотоксической активности (Liu, 2018). В миелоидных клетках активация АНР приводит к формированию толерогенного фенотипа в дендритных клетках (Vogel, 2013). Кроме того, активация АНР управляет экспрессией KLF4, которая подавляет NF-κB в опухоль-ассоциированных макрофагах и способствует экспрессии CD39, которая блокирует функцию CD8⁺ Т-клеток (Takenaka, 2019).

[0005] АНР-опосредованная иммуносупрессия играет свою роль при раке, поскольку ее активность препятствует распознаванию и поражению растущих опухолей иммунными клетками (Murray, 2014; Xue, 2018; Takenaka, 2019).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Было установлено, что составы и единичные дозированные лекарственные формы ингибитора АНР (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (Соединение А) согласно настоящему изобретению обладают определенными преимуществами при лечении рака.

[0007] Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен состав, содержащий Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена единичная дозированная лекарственная форма, содержащая Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, как описано в настоящем документе.

[0008] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает ежедневное введение пациенту примерно 200 – 1600 мг Соединения

А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения способ, предложенный в настоящем документе, включает введение один раз в сутки, или два раза в сутки, или три раза в сутки, или четыре раза в сутки Соединения **А** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0009] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества метаболита Соединения **А**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации изобретения метаболит Соединения **А** представляет собой Соединение **В**, или Соединение **С**, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0010] В некоторых вариантах реализации изобретения рак (раковое заболевание) выбран из раковых заболеваний, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из уротелиальных карцином, включая, но не ограничиваясь ими, рак мочевого пузыря и все переходно-клеточные карциномы; плоскоклеточную карциному головы и шеи, меланому, включая, но не ограничиваясь ею, увеальную меланому; рак яичника, включая, но не ограничиваясь им, серозный подтип рака яичника; почечно-клеточную карциному, включая, но не ограничиваясь им, светлоклеточный подтип почечно-клеточной карциномы; рак шейки матки; рак желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), включая, но не ограничиваясь им, рак желудка; немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) острый миелоидный лейкоз (AML) и рак пищевода.

[0011] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент представляет собой пациента с гистологически подтверждёнными солидными опухолями, у которого местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач посчитал подходящими, или пациента, который не является кандидатом на стандартное лечение.

[0012] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет уротелиальную карциному и гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и/или имеет нерезектабельное местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание, которое прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач посчитал подходящими (например, схемы лечения, включающей препараты платины

и ингибитор иммунных контрольных точек), или не является кандидатом на стандартное лечение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0013] На **Фиг. 1** показаны термограммы Соединения **A** в форме свободного основания.

[0014] На **Фиг. 2** показаны термограммы Соединения **A** в форме полумалеатной соли.

[0015] На **Фиг. 3** показана рентгеновская порошковая (XRPD) дифрактограмма кристаллического Соединения **A** в форме свободного основания и полумалеатной соли.

[0016] На **Фиг. 4** показаны наложенные XRPD-дифрактограммы кристаллического Соединения **A** в форме свободного основания, полумалеатной соли и ультрадисперсного материала, полученного их последующим размолотом на струйной мельнице.

[0017] На **Фиг. 5** показаны наложенные DSC-термограммы кристаллического Соединения **A** в форме свободного основания, полумалеатной соли и ультрадисперсного материала, полученного их последующим размолотом на струйной мельнице.

[0018] На **Фиг. 6** показан гранулометрический состав Соединения **A** в форме свободного основания и ультрадисперсного материала, полученного его последующим размолотом на струйной мельнице.

[0019] На **Фиг. 7** показан гранулометрический состав Соединения **A** в форме малеатной соли и ультрадисперсного материала, полученного его последующим размолотом на струйной мельнице.

[0020] На **Фиг. 8** показаны наложенные графики истинного (собственного) растворения для Соединения **A** в форме свободного основания, полумалеатной соли и ультрадисперсного материала, полученного их последующим размолотом на струйной мельнице.

[0021] На **Фиг. 9** показаны MDSC-термограммы Соединения **A** как свободного основания в виде SDI-составов для исследований пригодности.

[0022] На **Фиг. 10** показаны MDSC-термограммы Соединения **A** как малеатной соли в виде SDI-составов для исследований пригодности.

[0023] На **Фиг. 11** показаны XRPD-дифрактограммы Соединения **A** в виде SDI-составов для исследований пригодности.

[0024] На **Фиг. 12** показаны данные о растворении в условиях недостаточного разбавления для Соединения **А** в виде SDI-составов для исследований пригодности по сравнению с насыпным кристаллическим Соединением **А**.

[0025] На **Фиг. 13** показаны значения T_g как функции относительной влажности для лидирующих SDI-составов Соединения **А**.

[0026] На **Фиг. 14** показаны данные по количественному содержанию АФИ и примесей при $t=0$ на примеси для лидирующих SDI-составов Соединения **А**.

[0027] На **Фиг. 15** показаны XRPD-дифрактограммы SDI-составов Соединения **А** после 4 недель исследований на стабильность.

[0028] На **Фиг. 16** показаны XRPD-дифрактограммы для SDI-состава «Соединение **А** и НРМСАС-М 40:60» после 10 недель исследований на стабильность.

[0029] На **Фиг. 17** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение **А**, НРМСАС-Л и ТРГС 25:70:5» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований на стабильность.

[0030] На **Фиг. 18** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение **А** и РVP-VA 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности.

[0031] На **Фиг. 19** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение **А** и НРМСАС-М 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности.

[0032] На **Фиг. 20** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение **А** и НРМСР-НР55 25:75» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности.

[0033] На **Фиг. 21** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение **А** и НРМСР-НР55 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности.

[0034] На **Фиг. 22** показаны наложенные хроматограммы с данными по количественному содержанию АФИ и примесей для состава «Соединение А и НРМСАС-М 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 10 недель исследований стабильности.

[0035] На **Фиг. 23** показаны MDSC-термограммы демонстрационного SDI-состава Соединения А.

[0036] На **Фиг. 24** показаны XRPD-дифрактограммы демонстрационного SDI-состава Соединения А.

[0037] На **Фиг. 25** показана блок-схема технологического процесса получения демонстрационной серии таблеток Соединения А FB (220 мг/г, обычная грануляция).

[0038] На **Фиг. 26** показаны профили таблетуемости (А), прессуемость (В), формуемости (С) и распадаемости (D) для таблеток 50 и 150 мг состава «Соединение А и НРМСАС-М», полученных на стадиях исследования пригодности и масштабирования производства.

[0039] На **Фиг. 27** показаны данные о растворении в условиях недостаточного разбавления для прототипных таблеток Соединения А с перемешиванием при 100 об/мин.

[0040] На **Фиг. 28** показаны данные о растворении в условиях недостаточного разбавления для прототипных таблеток Соединения А с перемешиванием при 150 и 250 об/мин.

[0041] На **Фиг. 29** показано, как SDD-составы Соединения А обеспечивают хорошую пероральную экспозицию у яванских макаков.

[0042] **Фиг. 30А-30В** показывают, как Соединение А ингибирует базальную и индуцированную кинуренином активацию CYP1B1 в цельной крови доноров, представляющих собой людей.

[0043] На **Фиг. 31** показано дозозависимое ингибирование Соединением А VAG539-опосредованной индукции мРНК в печени и селезенке мыши.

[0044] На **Фиг. 32** показаны эффекты Соединения А, антитела анти-PD-1 и комбинированной терапии, включающей Соединение А и антитело анти-PD-1, на рост опухоли B16-IDO1 у мышей C57Bl/6.

[0045] На Фиг. 33 показаны эффекты Соединения А, антитела анти-PD-1 и комбинированной терапии, включающей Соединение А и антитело анти-PD-1, на рост опухоли CT26.WT у мышей BALB/cJ.

[0046] На Фиг. 34 показаны эффекты Соединения А, антитела анти-PD-1 и комбинированной терапии, включающей Соединение А и антитело анти-PD-1, на выживаемость в мышинной модели CT26.WT.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения

[0047] Соединение А представляет собой новый синтетический маломолекулярный ингибитор, предназначенный для нацеливания на AHR и его селективного ингибирования. Было установлено, что существует множество типов опухолей, имеющих высокие уровни сигнализации AHR, как это определено профилем генной экспрессии AHR. Высокий уровень активации AHR, вызываемый повышенными уровнями кинуренина и других лигандов, а также его роль в стимулировании иммуносупрессивного микроокружения опухоли (TME), делают AHR привлекательной терапевтической мишенью при множестве самых разных типов раковых заболеваний. Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории, отметим, что рак мочевого пузыря может (в некоторых вариантах реализации изобретения) быть показанием для лечения ингибитором AHR по нескольким причинам, включая (1) при раке мочевого пузыря целевые гены AHR в высокой степени дифференциально экспрессированы по сравнению с нормальной тканью мочевого пузыря, (2) было установлено, что сверхэкспрессия целевых генов AHR коррелируется с низкой общей выживаемостью у пациентов с раком мочевого пузыря, (3) было установлено, что, как показал иммуногистохимический анализ тканевой микроматрицы (ТМА) опухоли на AHR в 15 различных типах опухолей, рак мочевого пузыря имеет самый высокий уровень экспрессии белка AHR и ядерную локализацию AHR, что является показателем активной сигнализации AHR, и (4) приблизительно от 7% до 22% пациентов с раком мочевого пузыря имеют скрытую амплификацию гена AHR согласно данным cBioportal.

[0048] Соединение А является селективным антагонистом AHR, разработанным в качестве перорально принимаемого терапевтического средства. Соединение А эффективно подавляет активность AHR в клеточных линиях человека и грызунов (~35-150 нМ

половинной максимальной ингибирующей концентрации [IC₅₀]) и является высокоселективным к AHR на фоне других рецепторов, транспортеров и киназ. При анализах Т-клеток человека Соединение А индуцирует активированное состояние Т-клетки. Соединение А ингибирует экспрессию генов CYP1A1 и интерлейкина (IL)-22 и приводит к росту уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-2 и IL-9.

[0049] Доклиническую безопасность Соединения А оценивали в серии фармакологических, токсикологических исследований однократных и многократных доз на грызунах и видах, отличных от грызунов, включая 28-дневные исследования в рамках Надлежащей лабораторной практики (GLP) на крысах и обезьянах. Примечательные результаты этих исследований, потенциально значимые для человека, включали: рвоту, неоформленный стул, обезвоживание, потерю массы тела, нежелезистую язву желудка и отек (крысы), дегенерацию семенных канальцев и обломки в просвете придатка яичка (крысы), удлинение интервала QTc до 11% (обезьяны) и снижение массы тимуса и корковых лимфоцитов (обезьяны). Все изменения купировались или переходили в стадию разрешения через 2 недели после прекращения приема препарата, за исключением изменений яичек у крыс. Доклиническая оценка безопасности, проведенная в этих исследованиях, подтверждает клиническую оценку Соединения А у людей. На основании оценки безопасности Соединения А, полученной в доклинических исследованиях, первоначальная запланированная доза Соединения А для данного исследования составила 200 мг один раз в сутки (QD). Дозы 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1200 мг один раз в сутки (QD) были испытаны на пациентах-людях без серьезных нежелательных явлений (SAE).

[0050] Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака, такого как рак мочевого пузыря, при этом способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0051] Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака мочевого пузыря, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0052] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака, такого как рак мочевого пузыря, при этом способ включает

введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

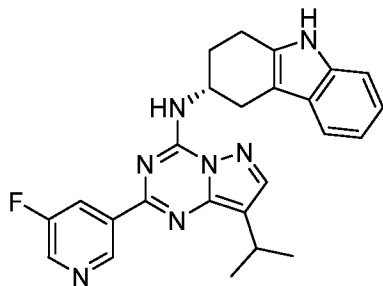
[0053] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента солидных опухолей, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0054] В вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения солидных опухолей у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0055] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены состав и единичная дозированная лекарственная форма согласно описанию в настоящем документе, которые содержат Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

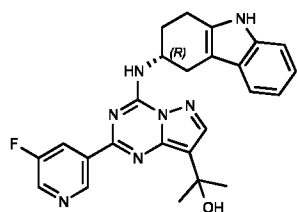
2. Определения

[0056] В контексте настоящего описания термин «Соединение А» относится к ингибитору АНР, а именно (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амину, имеющему формулу:



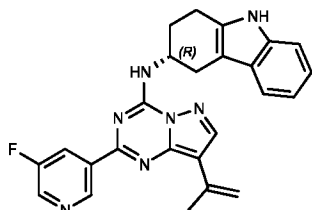
. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль является аморфным. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

[0057] При использовании в настоящей заявке термин «метаболит Соединения А» относится к промежуточному или конечному продукту, получаемому из Соединения А в результате его метаболизма. В некоторых вариантах реализации метаболит Соединения А представляет собой соединение, имеющее формулу:



(Соединение **B**), или его фармацевтически приемлемую соль. В

некоторых вариантах реализации метаболит Соединения **A** представляет собой соединение,



имеющее формулу:

(Соединение **C**), или его фармацевтически

приемлемую соль.

[0058] При использовании в настоящей заявке термин «его пролекарство» относится к соединению, которое продуцирует упоминаемое соединение(я) в результате метаболизма. В некоторых вариантах реализации изобретения пролекарство метаболита Соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует метаболит Соединения **A** в результате метаболизма. В некоторых вариантах реализации изобретения пролекарство метаболита Соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует Соединение **B** или его фармацевтически приемлемую соль в результате метаболизма. В некоторых вариантах реализации изобретения пролекарство метаболита Соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует Соединение **C** или его фармацевтически приемлемую соль в результате метаболизма.

[0059] При использовании в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются адекватными в смысле разумного соотношения польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и указанная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему

изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогрупп, образуемые с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем использования других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, p-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное.

[0060] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ (тетраалкиламмония). Отдельные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это приемлемо, соли, образованные нетоксичными аммониевыми, четвертичными аммониевыми и аминовыми катионами, полученные с использованием таких противоионов, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший) алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0061] Если не указано иное, предполагается, что структурные формулы, изображенные в настоящем описании, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы данных структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по

двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят как единственные стереохимические изомеры, так и смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению также попадают в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается, что структурные формулы, изображенные в настоящем описании, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, включающие возможную замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода на углерод, обогащенный изотопами ^{13}C или ^{14}C , также находятся в рамках настоящего изобретения. Такие соединения являются полезными, например, в качестве аналитических средств, зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению.

[0062] При использовании в настоящей заявке термины «примерно» или «приблизительно» означают включение величин в пределах 20% от данных конкретной величины или диапазона. В некоторых вариантах реализации термин «примерно» относится к диапазону в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от данной конкретной величины.

3. Описание примеров способов и видов применения

[0063] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака, такого как рак мочевого пузыря, при этом способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному.

[0064] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака мочевого пузыря, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному.

[0065] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака мочевого пузыря, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества метаболита Соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0066] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака мочевого пузыря, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **B**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0067] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента рака мочевого пузыря, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **C**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0068] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения у пациента солидных опухолей, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения солидная опухоль представляет собой местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[0069] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения солидных опухолей у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0070] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения солидных опухолей у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **B**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0071] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения солидных опухолей у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **C**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретения солидная опухоль представляет собой местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[0073] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его метаболита, причем рак выбран из уротелиальной карциномы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, рака яичника, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), острого миелоидного лейкоза (AML) и рака пищевода.

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **B**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, причем рак выбран из уротелиальной карциномы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, рака яичника, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), острого миелоидного лейкоза (AML) и рака пищевода.

[0075] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения **C**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, причем рак выбран из уротелиальной карциномы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, рака яичника, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), острого миелоидного лейкоза (AML) и рака пищевода.

[0076] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному. В некоторых вариантах реализации изобретения уротелиальная карцинома представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах реализации изобретения уротелиальная карцинома представляет собой переходно-клеточную карциному.

[0077] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации изобретения меланома представляет собой увеальную меланому.

[0079] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах реализации изобретения рак яичника представляет собой серозный подтип рака яичника.

[0080] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой почечно-клеточную карциному. В некоторых вариантах реализации изобретения почечно-клеточная карцинома представляет собой светлоклеточный подтип почечно-клеточной карциномы.

[0081] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак шейки матки.

[0082] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак желудка.

[0083] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых вариантах реализации изобретения MSCLC представляет собой распространенный и/или метастатический NSCLC.

[0084] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода.

[0085] В некоторых вариантах реализации способа, предложенного в настоящем документе, указанный способ включает введение пациенту примерно 200 – 1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

[0086] В контексте настоящего описания термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к регрессированию, облегчению, задержке наступления или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации лечение может быть назначено после развития одного или более симптомов. В

других вариантах реализации лечение может быть назначено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть назначено предрасположенному субъекту до проявления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение может быть продолжено после того, как симптомы устранены, например, с целью предотвращения или замедления наступления их рецидива.

[0087] При использовании в настоящем документе, понятие пациент или субъект, «нуждающийся в профилактике», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в чем-либо», относится к пациенту или субъекту, который, по мнению соответствующего медицинского работника (например, врача, медсестры или фельдшера в случае людей, ветеринара в случае млекопитающих, отличных от человека), получил бы обоснованную пользу от данного лечения или терапии.

[0088] «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная дозировка» лекарственного средства или терапевтического агента, такого как Соединение А, представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом защищает пациента или субъекта от начала заболевания, такого как рак, или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов отсутствия симптомов заболевания или предотвращение ухудшения самочувствия или инвалидности вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического агента способствовать регрессии заболевания можно оценить с помощью различных способов, известных специалисту в данной области техники, например, у людей во время клинических исследований, в системах животных моделей, прогнозирующих эффективность у людей, или путем оценки активности агента в ходе анализов *in vitro*.

[0089] В предпочтительных вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество лекарственного средства, такого как Соединение А, способствует регрессии рака до момента полного устранения ракового заболевания. Термин "способствует регрессии рака" означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, самостоятельно или в комбинации с противоопухолевым агентом, приводит к снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по

меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности периодов без проявления симптомов заболевания или предотвращению ухудшения состояния или инвалидности вследствие поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других неблагоприятных физиологических эффектов на уровне клеток, органов и/или в целом организма (нежелательных явлений), происходящих в результате введения лекарственного средства.

[0090] В контексте настоящего описания термины «терапевтическая польза» или «польза от терапии» относятся к улучшению одного или более показателей, таких как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частичный ответ, полный ответ и общая частота ответа, и могут также включать снижение степени ракового заболевания, сокращение роста или размера опухоли, снижение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности вследствие поражения заболеванием.

[0091] Термин «пациент» в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0092] При использовании в настоящем документе термин «субъект» имеет то же значение, что и термин «пациент».

[0093] В некоторых вариантах реализации изобретения возраст пациента составляет 18 лет или старше.

[0094] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент представляет собой пациента с гистологически подтверждёнными солидными опухолями, у которого местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач посчитал подходящими, или пациента, который не является кандидатом на стандартное лечение.

[0095] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет уротелиальную карциному и гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и/или имеет

нерезектабельное местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание, которое прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач посчитал подходящими (например, схемы лечения, включающей препараты платины и ингибитор иммунных контрольных точек), или не является кандидатом на стандартное лечение.

[0096] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет уротелиальную карциному и гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и имеет нерезектабельное местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание, которое прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач посчитал подходящими (например, схемы лечения, включающей препараты платины и ингибитор иммунных контрольных точек), или не является кандидатом на стандартное лечение.

[0097] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент уже получил ряд различных предшествующих схем лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет поддающееся измерению заболевание согласно RECIST v1.1, оцененное местным врачом-исследователем/рентгенологом. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются измеримыми, если в местах таких поражений было продемонстрировано прогрессирование.

[0098] В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется опухоль, к которой можно безопасно получить доступ для проведения множественной трепан-биопсии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал системную цитотоксическую химиотерапию в течение 2 недель. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал системную нитрозомочевину или системный митомицин-С в течение 6 недель. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал биологическую терапию (например, антитела) в течение 3 недель.

[0099] В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента наблюдается абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$, измеренное в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется уровень гемоглобина $>8 \text{ г/дл}$, измеренный в течение 7 дней до введения состава и единичной

дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется количество тромбоцитов $>80000/\text{мкл}$, измеренное в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется уровень креатинина в сыворотке $\leq 1,5 \times$ верхнюю границу нормы (ULN) или клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин у пациентов с уровнями креатинина $>1,5 \times$ ULN в учреждении (с использованием формулы Кокрофта-Голта), измеренный в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется общий билирубин в сыворотке на уровне $\leq 1,5 \times$ ULN или связанный билирубин $\leq$ ULN для пациентов с уровнями общего билирубина $>1,5 \times$ ULN, измеренный в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента присутствуют аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) на уровне $\leq 2,5 \times$ ULN (или $\leq 5 \times$ ULN при наличии метастазов в печени), измеренные в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения у пациента наблюдается коагуляция на уровне $\leq 1,5 \times$ ULN, если только субъект не получает антикоагулянтную терапию все время, пока РТ или аРТТ находятся в пределах терапевтического диапазона для назначенного применения антикоагулянтов, измеренная в течение 7 дней до введения состава и единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию.

[00100] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не имеет клинически нестабильных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) или метастазов в головной мозг (во избежание сомнений, пациент может иметь стабильные и/или бессимптомные метастазы в ЦНС). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не является пациентом, который не выздоровел до $\leq$ Степени 1 или исходного уровня после всех нежелательных явлений вследствие предшествующей терапии. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент имеет нейропатию $\leq$ Степени 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не является пациентом, имеющим активное аутоиммунное заболевание, потребовавшего в течение последних 2 лет системного лечения с применением агентов,

модифицирующих заболевание, кортикостероидов или иммунодепрессантов (во избежание сомнений, пациент может использовать нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID)).

[00101] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не является пациентом, имеющим какое-либо состояние, требующее непрерывного системного лечения кортикостероидами (>10 мг эквивалентов преднизона в сутки) или другими иммунодепрессантами в течение 2 недель до настоящего лечения (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения для пациента допускаются ингаляционные или местные стероиды и физиологические замещающие дозы до 10 мг эквивалента преднизона в сутки при отсутствии активного клинически значимого [т.е. тяжелого] аутоиммунного заболевания). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент не является пациентом, получающим любое другое сопутствующее противоопухолевое лечение, за исключением разрешенного местного облучения поражений для паллиативного лечения (которое следует рассматривать как нецелевое поражение после лечения) и гормональной абляции. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, имеющим неконтролируемое или опасное для жизни симптоматическое сопутствующее заболевание (включая известный симптоматический вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), симптоматический активный гепатит В или С, или активный туберкулез). В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, перенесшим крупную операцию в пределах 3 недель относительно настоящего лечения, или имеет недостаточное заживление или выздоровление после осложнений от хирургического вмешательства до начала настоящего лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, ранее получавшим лучевую терапию в пределах 2 недель относительно настоящего лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент может представлять собой субъекта, который выздоровел от всех связанных с облучением токсических эффектов, не нуждается в кортикостероидах и не имеет лучевого пневмонита. В некоторых вариантах реализации изобретения допускается 1-недельное вымывание после паллиативного облучения [≤ 2 недель лучевой терапии] для заболевания, не связанного с ЦНС. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, ранее получавшим лечение ингибитором АНР. В некоторых вариантах реализации

изобретения пациент не является пациентом, имеющим потенциально опасное для жизни второе злокачественное новообразование, потребовавшего системного лечения в течение последних 3 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, имеющим медицинскую проблему, ограничивающую пероральное проглатывание, или нарушение функции желудочно-кишечного тракта, значительно снижающее абсорбцию Соединения А.

[00102] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является пациентом, имеющим клинически значимое (т.е. активное) сердечно-сосудистое заболевание, такое как острое нарушение мозгового кровообращения/инсульт (<6 месяцев до настоящего лечения), инфаркт миокарда (<6 месяцев до настоящего лечения), нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность ($\geq$ Класс II согласно New York Heart Association Classification) или наличие любого состояния, которое может увеличить проаритмический риск (например, гипокалиемия, брадикардия, блокада сердца), включая любую новую, нестабильную или серьезную сердечную аритмию, требующую медикаментозной терапии, или другую аритмию базисного уровня, которая может препятствовать интерпретации электрокардиограмм в исследовании (например, блокада ножки пучка Гиса).

[00103] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет QTcF >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин на скрининговом ЭКГ. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет блокады ножки пучка Гиса с интервалом QTcF >450 мс. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент мужского пола, получающий в стабильных дозах сопутствующее лекарственное средство с известным удлинением интервала QTcF (например, антидепрессанты, содержащие селективный ингибитор обратного захвата серотонина), не имеет интервал QTcF >470 мс.

[00104] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент во время настоящего лечения не применяет одновременно сильный ингибитор CYP3A. В некоторых вариантах реализации изобретения сильный ингибитор CYP3A выбран из группы, состоящей из апрепитанта, кларитромицина, итраконазола, кетоконазола, нефазодона, позаконазола, телитромицина, верапамила и вориконазола.

[00105] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент во время настоящего лечения не применяет одновременно сильный индуктор CYP3A. В некоторых вариантах реализации изобретения сильный индуктор CYP3A выбран из группы, состоящей из

фенитоина, рифампина, карбамазепина, препаратов зверобоя, бозентана, модафинила и нафциллина.

[00106] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не принимает сильных ингибиторов CYP3A4/5, если только он не может быть переведен на другие лекарственные средства в течение ≥ 5 периодов полувыведения до начала настоящего лечения.

[00107] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не принимает сопутствующие лекарственные средства, которые метаболизируются исключительно через CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 или являются их чувствительными субстратами и имеют узкое терапевтическое окно. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное средство, которое метаболизируется исключительно через CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 или является их чувствительным субстратом и имеет узкое терапевтическое окно, выбрано из группы, состоящей из репаглинида, варфарина, фенитоина, алфентанила, циклоспорина, диерготамина, эрготамина, фентанила, пимозиды, хинидина, сиролимуса, эфавиренза, бупропиона, кетамина, метадона, пропофола, трамадола и такролимуса.

[00108] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не принимает сопутствующие лекарственные средства, которые являются субстратами транспортеров р-гликопротеина или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и имеют узкое терапевтическое окно. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное средство, которое представляет собой субстрат транспортеров р-гликопротеина или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и имеет узкое терапевтическое окно, выбрано из группы, состоящей из дабигатрана, дигоксина, фексофенадина(е), розувастатина и сульфасалазина.

[00109] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не имеет активной инфекции, требующей системной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не является женщиной с детородным потенциалом (WOCBP), которая имеет положительный тест на беременность до начала настоящего лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не кормит грудью или не ожидает зачатия или рождения детей в течение прогнозируемой продолжительности настоящего лечения.

[00110] В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает пероральное введение состава согласно настоящему описанию. В некоторых

вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию.

настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию четыре раза в сутки.

[00112] В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят два раза в сутки (BID), т.е. вводят две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят три раза в сутки (TID), т.е. вводят три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят четыре раза в сутки (QID), т.е. вводят четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00113] В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят два раза в сутки (BID), т.е. вводят две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят три раза в сутки (TID), т.е. вводят три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы производят четыре раза в сутки (QID), т.е. вводят четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00114] В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, причем между двумя последовательными введениями проходит примерно 4-24 часа. В некоторых вариантах реализации между двумя последовательными введениями проходит примерно 4, 6, 8, 12, 18 или 24 часа.

[00115] В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 11200 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ по настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 9520 нг/мл или менее, примерно 8400 нг/мл или менее, или примерно 7280 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 5600 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 5000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 4000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 3000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 2500 нг/мл, примерно 2250 нг/мл, примерно 2000 нг/мл, примерно 1750 нг/мл, примерно 1500 нг/мл, примерно 1250 нг/мл, примерно 1000 нг/мл, примерно 750 нг/мл или примерно 500 нг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной

лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом концентрация Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 500 нг/мл или менее.

[00116] В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом AUC концентрации Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 188000 нг*ч/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом AUC концентрации Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 159800 нг*ч/мл или менее, примерно 141000 нг*ч/мл или менее, или примерно 122200 нг*ч/мл или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения способ согласно настоящему изобретению включает введение пациенту состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, при этом AUC концентрации Соединения **A** в плазме крови составляет примерно 94000 нг*ч/мл или менее.

[00117] В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 100 – 2000 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 150 – 1800 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 200 – 1600 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

[00118] В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 200 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 400 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 600

мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 800 мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 1000 мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 1200 мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту примерно 1600 мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит Соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит Соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит Соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит Соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, четыре раза в сутки.

[00119] В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят два раза в сутки (BID), т.е. вводят две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг метаболита

Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят три раза в сутки (TID), т.е. вводят три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1200 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят четыре раза в сутки (QID), т.е. вводят четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00120] В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят два раза в сутки (BID), т.е. вводят две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят три раза в сутки (TID), т.е. вводят три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых пациенту вводят ежедневно примерно 1600 мг метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, введение дозы производят четыре раза в сутки (QID), т.е. вводят четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00121] В некоторых вариантах реализации способ согласно настоящему изобретению включает введение состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, при этом между двумя последовательными введениями проходит примерно 4-24 часа. В некоторых вариантах реализации между двумя последовательными введениями состава или единичной дозированной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения **A** или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, проходит примерно 4, примерно 6, примерно 8, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 часа.

[00122] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его состава, или его единичной дозированной лекарственной формы для лечения солидных опухолей и/или раковых заболеваний, таких как рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах реализации изобретения состав или единичная дозированная лекарственная форма Соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли являются такими, как описано в

настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, для лечения солидных опухолей и/или раковых заболеваний, таких как рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение метаболита Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, для производства состава или единичной дозированной лекарственной формы согласно настоящему описанию, для лечения рака. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент, имеющий солидную опухоль и/или раковое заболевание, такое как рак мочевого пузыря, является таким, как это описано в настоящем документе.

4. Описание примеров составов и лекарственных форм

[00123] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен состав и/или единичная дозированная лекарственная форма, содержащая Соединение А, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения состав с Соединением А согласно настоящему изобретению представляет собой промежуточный состав распылительной сушки (высушенный распылением промежуточный состав, SDI-состав), содержащий Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения единичная дозированная лекарственная форма Соединения А согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку с немедленным высвобождением (IR).

[00124] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит Соединение А в виде свободного основания. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению содержит Соединение А в виде свободного основания. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания является аморфным. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания находится в кристаллической форме.

[00125] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая соль Соединения А является аморфной. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая соль Соединения А находится в кристаллической форме.

[00126] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит полумалеатную соль Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению содержит полумалеатную соль Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения полумалеатная соль Соединения А является аморфной. В некоторых вариантах реализации изобретения полумалеатная соль Соединения А находится в кристаллической форме.

[00127] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит аморфную твердую дисперсию Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, полученную путем распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению, содержащая дисперсию, обеспечивает повышенную пероральную биодоступность Соединения А.

[00128] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый полимер. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемый полимер. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сополимер поливинилпирролидона и винулацетата (PVP-VA). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гипромеллозу (HPMC). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой фталат гипромеллозы (HPMCP-55). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат сукцинат гипромеллозы класса MG (HPMCAS-M). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат сукцинат

гипромеллозы класса LG (HPMCAS-L). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой витамин E TPGS (TPGS). В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (МСС).

[00129] В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 масс. % Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит примерно 10 - 75 масс. % Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит примерно 10 – 70, 15 – 65, 15 – 60, 20 – 55, 20 – 50, 25 – 45 или 25 – 40 масс. % Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[00130] В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит фармацевтически приемлемый полимер в количестве примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит фармацевтически приемлемый полимер в количестве примерно 5 – 95, 10 – 90, 15 – 85, 20 – 85, 25 – 85, 30 – 80, 35 – 80, 40 – 80, 45 – 75, 50 – 75, 55 – 75 или 60 – 75 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый полимер в SDI-составе выбран из PVP-VA, HPMC, HPMCP-55, HPMCAS-M, TPGS и HPMCAS-L. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из PVP-VA, HPMC, HPMCP-55, HPMCAS-M и HPMCAS-L в количестве примерно 60 – 75 масс. %. В некоторых вариантах реализации SDI-состав содержит TPGS в количестве примерно 5 масс. %.

[00131] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCAS-L. В некоторых вариантах реализации изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:75 (масс. %) Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCAS-L.

[00132] В некоторых вариантах реализации изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCAS-M. В некоторых вариантах реализации изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:75 (масс. %)

Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCAS-M. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к SDI-составу, содержащему в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение **A** в виде свободного основания и HPMCAS-M.

[00133] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и PVP-VA. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:75 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и PVP-VA.

[00134] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCP. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:75 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и HPMCP.

[00135] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 40:60 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и HPMC. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:75 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и HPMC.

[00136] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:70:5 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль, HPMCAS-L и Vit E TPGS.

[00137] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:70:5 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль, HPMCAS-M и Vit E TPGS.

[00138] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен SDI-состав, содержащий в соотношении примерно 25:70:5 (масс. %) Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль, PVP-VA и Vit E TPGS.

[00139] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению выбран из составов, описанных ниже в Примере 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения SDI-состав согласно настоящему

изобретению выбран из составов, приведенных в Таблицах 20-22, 26, 29 и 45. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению обеспечивает величины $C_{\max \text{ FaSSIF}}$, C_{210} и/или $AUC_{35-210 \text{ FaSSIF}}$ при растворении в условиях недостаточного разбавления приблизительно в диапазонах, описанных в Таблице 20. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению обеспечивает величину T_g в условиях повышенной влажности, приблизительно соответствующую диапазонам, описанным в Таблице 21. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению обеспечивает профиль примесей, описанный в Таблице 22. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению содержит в соотношении 40:60 масс. % Соединение А и HPMCAS-М с профилем примесей, выбранным из вариантов, описанных в Таблицах 26 и 29. В некоторых вариантах реализации изобретения SDI-состав согласно настоящему изобретению выбран из составов, перечисленных в Таблице 45, в диапазонах концентраций и значений AUC, описанных в Таблице 45.

[00140] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено Соединение А в виде свободного основания или полумалеата с распределением частиц по размерам (PSD), примерно соответствующим значениям D_x , описанным в Таблице 15. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 8,27 мкм $D_x(10)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 88,0 мкм $D_x(50)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 245 мкм $D_x(90)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 0,83 мкм $D_x(10)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 3,3 мкм $D_x(50)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде свободного основания имеет PSD примерно равный 13,0 мкм $D_x(90)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 3,25 мкм $D_x(10)$. В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 18,4 мкм $D_x(50)$. В некоторых вариантах реализации

изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 213,0 мкм D_x(90). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 0,62 мкм D_x(10). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 1,8 мкм D_x(50). В некоторых вариантах реализации изобретения Соединение А в виде полумалеатной соли имеет PSD примерно равный 9,0 мкм D_x(90).

[00141] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена полученная распылительной сушкой дисперсия (SDD), содержащая в соотношении 40:60 масс./масс. % Соединение А и HMPCAS-M. В некоторых вариантах реализации изобретения SDD с соотношением 40:60 масс./масс. % Соединения А и HMPCAS-M имеет PSD примерно равный 3,9 мкм D_v10, измеренный с помощью лазерной дифракции. В некоторых вариантах реализации изобретения SDD с соотношением 40:60 масс./масс. % Соединения А и HMPCAS-M имеет PSD равный примерно 12,9 мкм D_v50, измеренный с помощью лазерной дифракции. В некоторых вариантах реализации изобретения SDD с соотношением 40:60 масс./масс. % Соединения А и HMPCAS-M имеет PSD равный примерно 43,3 мкм D_v90, измеренный с помощью лазерной дифракции. В некоторых вариантах реализации изобретения SDD с соотношением 40:60 масс./масс. % Соединения А и HMPCAS-M имеет PSD равный примерно 20,7 мкм D[4,3], измеренный с помощью лазерной дифракции. В некоторых вариантах реализации изобретения SDD с соотношением 40:60 масс./масс. % Соединения А и HMPCAS-M имеет среднюю T_g равную примерно 99,3°C, измеренную методами термического анализа (MDSC).

[00142] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит SDI-состав согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 25-85 масс. % SDI-состава согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 или 85 масс. % SDI-состава согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 30-80, 35-75, 40-70, 45-70, 50-65 или 55-65 масс. % SDI-состава согласно настоящему изобретению.

[00143] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит МСС в количестве приблизительно 5-30 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит МСС в количестве примерно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит МСС в количестве приблизительно 10-25 или 10-20 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит МСС в количестве приблизительно 11,5, 15,5, 16,5, 19,5 или 20,5 масс. %.

[00144] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит наполнитель. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель выбран из маннита и лактозы или их гидратов. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит наполнитель в количестве примерно 10-25 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит наполнитель в количестве примерно 10, 15, 20 или 25 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит наполнитель в количестве примерно 15-20 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит наполнитель в количестве примерно 15,5, 16,5, 19,5 или 20,5 масс. %.

[00145] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит разрыхлитель. В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия (Ac-Di-Sol). В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит разрыхлитель в количестве примерно 0,5-10 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит разрыхлитель в количестве примерно 0,5, 2, 4, 6, 8 или 10 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит разрыхлитель в количестве примерно 0,5-4 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит разрыхлитель в количестве примерно 1, 2 или 4 масс. %.

[00146] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит загуститель. В некоторых вариантах реализации изобретения загуститель представляет собой Cab-O-Sil. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит загуститель в количестве примерно 0,5-5 масс. %. В некоторых

вариантах реализации изобретения таблетка содержит загуститель в количестве примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 или 5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит загуститель в количестве примерно 0,5-1,5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит загуститель в количестве примерно 2 масс. %.

[00147] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 или 5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5-1,5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит стеарилфумарат натрия в количестве примерно 1 масс. %.

[00148] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит связующее. В некоторых вариантах реализации изобретения связующее представляет собой HPC Nisso SSL SFP. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит связующее в количестве примерно 0,5-8 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит связующее в количестве примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит связующее в количестве примерно 3-5 масс. %. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит связующее в количестве примерно 4 масс. %.

[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена таблетка с немедленным высвобождением (IR), которая обеспечивает полное высвобождение примерно через 10 минут при испытаниях в условиях достаточного разбавления. В настоящей заявке описан пример испытания в условиях достаточного разбавления. В некоторых вариантах реализации изобретения IR таблетка согласно настоящему изобретению обеспечивает полное высвобождение примерно через 9, 8, 7, 6 или 5 минут при испытаниях в условиях достаточного разбавления. В некоторых вариантах реализации изобретения IR таблетка согласно настоящему изобретению обеспечивает полное высвобождение примерно через 4 минуты при испытаниях в условиях достаточного разбавления. В некоторых вариантах реализации изобретения IR таблетка согласно

настоящему изобретению обеспечивает полное высвобождение примерно через 3 минуты при испытаниях в условиях достаточного разбавления. В некоторых вариантах реализации изобретения IR таблетка согласно настоящему изобретению обеспечивает полное высвобождение примерно через 2 минуты при испытаниях в условиях достаточного разбавления. В некоторых вариантах реализации изобретения IR таблетка согласно настоящему изобретению обеспечивает полное высвобождение примерно через 1 минуту при испытаниях в условиях достаточного разбавления.

[00150] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, включая, но не ограничиваясь ими, связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие агенты, смазывающие агенты, скользящие вещества, окрашивающие вещества, ингибиторы подвижности красителя, подсластители, вкусоароматические агенты, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие агенты, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения IR таблетка согласно настоящему изобретению содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, включая, но не ограничиваясь ими, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие агенты, связующие и разрыхлители. Специалистам в данной области техники понятно, что некоторые вещества в фармацевтической композиции служат более чем одной цели. Например, некоторые вещества являются связующими, помогающими удерживать целостность таблетки после прессования, но при этом также являются разрыхлителями, которые помогают таблетке распадаться, как только она достигает целевого места доставки. Выбор вспомогательных веществ и их количеств для использования может быть легко определен специалистом по подбору состава на основе собственного опыта и с учетом стандартных процедур и справочных публикаций, имеющихся в данной области техники.

[00151] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку согласно настоящему изобретению производят с использованием стандартных, признанных в данной области техники технологических процедур и оборудования для выработки таблеток. В определенных вариантах реализации изобретения способ формирования таблеток

представляет собой непосредственное прессование порошкообразной, кристаллической и/или гранулированной композиции, содержащей твердую форму, предложенную в настоящем документе, самостоятельно или в комбинации с одним или более вспомогательными веществами или носителями, такими как, например, носители, добавки, полимеры или т.п. В определенных вариантах реализации изобретения в качестве альтернативы непосредственному прессованию таблетки могут быть получены с использованием процессов влажной или сухой грануляции. В определенных вариантах реализации изобретения таблетки формуют, а не прессуют, исходя из влажного или другого податливого материала. В определенных вариантах реализации изобретения применяют методы прессования и гранулирования. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку согласно настоящему изобретению получают с использованием способа, описанного ниже в Примере 1.

[00152] Подходящие связующие включают, но не ограничиваются ими, крахмал (включая картофельный крахмал, кукурузный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски, натуральные и синтетические камеди, например, акациевый альгинат натрия (acacia sodium alginate), поливинилпирролидон (PVP), целлюлозные полимеры (включая гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (HEC), карбоксиметилцеллюлозу и т.п.), вигум, карбомер (например, карбопол) натрия, декстрин, гуаровую камедь, гидрогенизированное растительное масло, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, полиметакрилаты, повидон (например, KOLLIDON, PLASDONE), микрокристаллическую целлюлозу и другие. Связующие также включают, например, акациевую камедь, агар, альгиновую кислоту, кабомеры, каррагинан, ацетатфталат целлюлозы, камедь рожкового дерева, хитозан, кондитерский сахар, коповидон, декстраты, декстрин, декстрозу, этилцеллюлозу, желатин, глицерилбегенат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, гипромеллозу, инулин, лактозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, мальтозу, метилцеллюлозу, полуксамер, поликарбофил, полидекстрозу, полиэтиленоксид, полиметилакрилаты, повидон, альгинат натрия,

карбоксиметилцеллюлозу натрия, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, стеариновую кислоту, сахарозу и зеин.

[00153] Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, материалы, продаваемые под торговыми марками AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corporation, Marcus Hook, Pa.), и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения конкретное связующее представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия, продаваемой под торговой маркой AVICEL RC-581. Подходящие безводные или с низким содержанием влаги вспомогательные вещества или добавки включают AVICEL-PH-103.TM. и Starch 1500 LM.

[00154] Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00155] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более разбавителей. Подходящие разбавители включают дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (например, AVICEL), целлюлозу ультратонкого помола, предварительно желатинизированный крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, дигидрат двузамещенного фосфата кальция, трехзамещенный фосфат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, полиметакрилаты (например, EUDRAGIT), хлорид калия, хлорид натрия, сорбит и тальк среди прочих. Разбавители также включают, например, альгинат аммония, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, ацетат целлюлозы, прессованный сахар, кондитерский сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, изомальт, каолин, лацитол, лактозу, маннит, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, триглицериды со средней длиной цепи, микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую силикатизированную целлюлозу, порошковую целлюлозу, полидекстрозу, полиметилакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит,

крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, сахарозу, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина, тальк, трагакант, трегалозу и ксилит.

[00156] Подходящие разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, агар, бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; древесные продукты; натуральную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и Veegum HV; цитрусовую пульпу; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрия крахмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; водоросли; и их смеси.

[00157] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более смазывающих веществ. Подходящие смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие материалы включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL200, производства W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), коагулированный аэрозоль из синтетического диоксида кремния (торгуется компанией Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (продукт на основе пирогенного диоксида кремния, торгуемый компанией Cabot Co. of Boston, Mass.) и их смеси.

[00158] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит одно или более скользящих веществ. Подходящие скользящие вещества включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния (CAB-O-SIL) и тальк, не содержащий асбеста.

[00159] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит одно или более окрашивающих веществ. Подходящие окрашивающие вещества включают, но не ограничиваются ими, любые одобренные,

сертифицированные водорастворимые красители класса FD&C и не растворимые в воде красители класса FD&C, суспендированные на гидрате оксида алюминия, цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой сочетание путем адсорбции водорастворимого красителя с гидроксидом тяжелого металла, в результате чего образуется нерастворимая форма красителя.

[00160] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более вкусоароматических агентов. Подходящие вкусоароматические агенты включают, но не ограничиваются ими, натуральные вкусоароматические вещества, экстрагированные из растений, например, фруктов, и синтетические смеси соединений, дающих приятные органолептические ощущения, такие как масло мяты перечной и метилсалицилат.

[00161] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более подсластителей. Подходящие подсластители включают, но не ограничиваются ими, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам.

[00162] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более эмульгаторов. Подходящие эмульгаторы включают, но не ограничиваются ими, желатин, акациевую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат.

[00163] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более суспендирующих и диспергирующих агентов. Подходящие суспендирующие и диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум, акациевую камедь, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

[00164] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более консервантов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, глицерин, метилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт.

[00165] В определенных вариантах реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более смачивающих агентов. Подходящие смачивающие агенты включают, но не ограничиваются ими, пропиленгликольмоностеарат, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир.

[00166] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более растворителей. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп.

[00167] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит одну или более неводных жидкостей. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло и хлопковое масло.

[00168] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит одну или более органических кислот. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, лимонную и винную кислоты.

[00169] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит один или более источников диоксида углерода. Подходящие источники диоксида углерода включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[00170] В определенных вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению может представлять собой таблетку множественного прессования, таблетку с кишечнорастворимой оболочкой, таблетку с сахарной оболочкой или таблетку с пленочной оболочкой. Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые противостоят действию кислоты желудка, но растворяются или распадаются в кишечнике, тем самым защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Кишечнорастворимые материалы оболочки включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки с сахарной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которые могут быть полезны для маскировки неприятного вкуса или запаха и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочной оболочкой представляют

собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой из водорастворимого материала. Материалы пленочных покрытий включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие обеспечивает таблетке в целом те же общие характеристики, что и сахарное покрытие. Таблетки множественного прессования представляют собой прессованные таблетки, изготовленные посредством более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с припрессованным или нанесенным всухую покрытием.

[00171] Таблетка согласно настоящему изобретению может быть получена из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, взятым самостоятельно или в комбинации с одним или более носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, включая связующие, разрыхлители, полимеры, контролирующие высвобождение, смазывающие вещества, разбавители и/или красители.

[00172] Компоненты таблетки согласно настоящему изобретению могут быть внутригранулярными или внегранулярными. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит внутригранулярно Соединение А, HPMCAS-M, микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка содержит внегранулярно микрокристаллическую целлюлозу и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена таблетка со следующим составом:

Компонент		масс./масс. %
Всего внутригранулярно: 95,50	SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	55,00
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-105)	16,50
	Лактозы моногидрат (Flow Lac 90)	20,50
	Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil)	2,00
	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	1,00
	Стеарилфумарат натрия	0,50
Всего внегранулярно: 4,50	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-200)	4,00
	Стеарилфумарат натрия	0,50

Всего в таблетке	100,00
------------------	--------

[00173] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 10-250 мг Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 или 250 мг Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 25-200 мг Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 50-150 мг Соединения А.

[00174] В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку согласно настоящему изобретению выбирают из вариантов, описанных ниже в Примере 1. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетку согласно настоящему изобретению выбирают из вариантов, представленных в Таблицах 35, 36 и 40.

5. Способы и применение для лечения рака

[00175] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту состава, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту единичной дозированной лекарственной формы согласно описанию в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака у пациента, включающий пероральное введение указанному пациенту таблетки согласно описанию в настоящем документе.

[00176] Раковое или пролиферативное расстройство или опухоль, подлежащие лечению с использованием способов и применений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, гемобластоз, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак легкого, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак кости, рак почки и рак сосудов.

[00177] Раковое заболевание, подлежащее лечению с использованием способов и применений, описанных в настоящем документе, может быть выбрано из уротелиальных карцином, включая, но не ограничиваясь ими, рак мочевого пузыря и все переходноклеточные карциномы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, включая, но не ограничиваясь ею, увеальную меланому, рака яичника, включая, но не ограничиваясь им, серозный подтип рака яичника, почечно-клеточной карциномы, включая, но не ограничиваясь им, светлоклеточный подтип почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), включая, но не ограничиваясь им, рак желудка, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), острого миелоидного лейкоза (AML) и рака пищевода.

[00178] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой переходноклеточную карциному. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой увеальную меланому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой серозный подтип рака яичника. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой почечно-клеточный рак. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой светлоклеточный подтип почечно-клеточной карциномы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой распространенный и/или метастатический NSCLC. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода.

[00179] В некоторых вариантах реализации изобретения рак включает, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый

миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома), макроглобулинемию Вальденстрёма, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома слюнной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиомы, шванномы, нейрофибросаркомы, менингиомы, меланомы, нейробластома и ретинобластома).

[00180] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластома или ретинобластома.

[00181] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой невриному слухового нерва, астроцитому (например, Степень злокачественности I – пилоидная астроцитомы, Степень злокачественности II – низкодифференцированная астроцитомы, Степень злокачественности III – анапластическая астроцитомы или Степень злокачественности IV – глиобластома (GBM)), хордому, лимфому ЦНС,

краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластому, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET) или шванному. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой тип, чаще всего обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (JPA), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной железы, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой ребенка или пациента педиатрического профиля.

[00182] В другом варианте реализации изобретения рак включает, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный (печеночного и желчного протоков) рак, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный рак (желудочный, колоректальный и дуоденальный), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, адренокортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинацию одного или более из указанных выше видов рака.

[00183] В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, эпителиального рака яичника или рака фаллопиевой трубы; серозно-папиллярной цистаденокарциномы или серозно-папиллярной

карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрёма или медуллобластомы.

[00184] В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрёма или медуллобластомы.

[00185] В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Сольдные опухоли в основном содержат паталогическое опухолевое образование тканей, которые обычно не содержат кисты или жидких областей. В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака груди; колоректальной карциномы, или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого (SCLC); рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника, или рака фаллопиевой трубы; папиллярной серозной

цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной карциномы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы, или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрёма или медуллобластомы.

[00186] В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрёма или медуллобластомы.

[00187] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы,

нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрёма или медуллобластомы.

[00188] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак яичника или карциному яичника. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой эпителиальный рак яичника. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой адренокортикальную карциному. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейрофиброматоз-1, связанный с MPNST. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрёма. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой медуллобластому.

[00189] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), адренокортикальную карциному, рак анального отверстия, рак аппендикса, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, инкапсулированную карциному молочного протока (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, внутриглазную меланому, опухоль островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, неинвазивную лобулярную карциному (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак груди у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи невыявленной первичной локализации, срединную карциному, связанную с геном NUT, рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопролиферативную неоплазию, хронический миелогенный

лейкоз (СМЛ), острый миелоидный лейкоз (АМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное нарушение, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, оральный рак, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак носовой полости, рак паращитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференциации, пинеобластома, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плеврорлегочную бластома, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи неясной первичной локализации, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, тройной негативный рак молочной железы (TNBC), гестационную трофобластическую опухоль неизвестной первичной локализации, атипичный рак в детском возрасте, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрёма или опухоль Вильмса.

[00190] В определенных вариантах реализации изобретения рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая TNBC), рака шейки матки, колоректального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), низкодифференцированной глиомы, рака легкого (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточную карциному), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), меланомы, множественной миеломы (MM), рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки (включая почечную светлоклеточную карциному и папиллярную клеточную карциному почки) и рака желудка.

[00191] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак поджелудочной железы, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, нейробластому, другие солидные опухоли или другие виды рака крови.

[00192] В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому или AML.

[00193] В настоящем изобретении дополнительно предложены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения ассоциированных с вирусами раковых заболеваний, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ)-16 и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызван вирусом Т-клеточного лейкоза человека I типа (HTLV-I) и является высокоагрессивной формой CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующейся клональной интеграцией HTLV-I в лейкозные клетки (см. в интернете clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746); а также ассоциированные с вирусами опухоли при раке желудка, назофарингеальной карциноме, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и клеточной карциноме Меркеля (см. также в интернете clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759; см. также в интернете clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886; а также clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426892).

[00194] В некоторых вариантах реализации изобретения способы или применения, описанные в настоящем документе, ингибируют или уменьшают или купируют рост или распространение рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль или рак лечат путем купирования, снижения или подавления дальнейшего роста опухоли. В некоторых вариантах реализации изобретения рак или опухоль лечат с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, путем уменьшения размера поражения (например, объема или массы) раком или опухолью по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по

меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по сравнению с размером поражения раком или опухолью до лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения рак или опухоль лечат с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, путем уменьшения количества раковых поражений или опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по отношению к количеству опухолей до начала лечения.

[00195] В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль лечат путем купирования дальнейшего роста опухоли. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль лечат путем уменьшения размера (например, объема или массы) опухоли по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% по сравнению с размером опухоли перед началом лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоли лечат путем уменьшения количества опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% по сравнению с количеством опухолей перед началом лечения.

[00196] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящей заявке, демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение периода равного по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящей заявке, демонстрирует общую выживаемость в

течение периода равного по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует частоту объективного ответа (ORR) по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 100%.

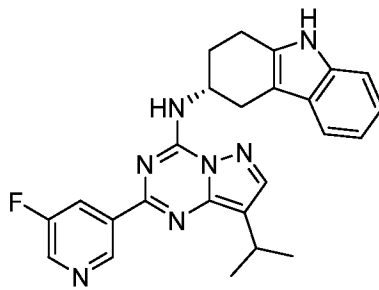
[00197] В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения метаболита

Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящей заявке, демонстрирует общую выживаемость в течение периода равного по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно один год, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения метаболита Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент, получающий лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует частоту объективного ответа (ORR) по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 100%.

[00198] Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение.

Примеры вариантов реализации изобретения

Вариант реализации 1. Промежуточный состав распылительной сушки (SDI-состав), содержащий Соединение **A**,



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер.

Вариант реализации 2. SDI-состав по Варианту реализации 1, содержащий Соединение **A** в виде свободного основания.

Вариант реализации 3. SDI-состав по Варианту реализации 1, содержащий полумалеат Соединения **A**.

Вариант реализации 4. SDI-состав по любому из Вариантов реализации 1-3, в котором фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP-VA, HPMC, HPMCP-55, HPMCAS-M, TPGS, HPMCAS-L и MCC.

Вариант реализации 5. SDI-состав по любому из Вариантов реализации 1-4, содержащий примерно 25 - 40 масс. % Соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 6. SDI-состав по любому из Вариантов реализации 1-5, в котором фармацевтически приемлемый полимер составляет примерно 60 – 75 масс. %

Вариант реализации 7. SDI-состав по любому из Вариантов реализации 1-6, содержащий в соотношении 40:60 (масс. %) Соединение **A** в виде свободного основания и HPMCAS-M.

Вариант реализации 8. Единичная дозированная лекарственная форма, содержащая SDI-состав по любому из Вариантов реализации 1-7.

Вариант реализации 9. Единичная дозированная лекарственная форма по Варианту реализации 8, в которой SDI-состав составляет примерно 55-65 масс. % от массы единичной дозированной лекарственной формы.

Вариант реализации 10. Единичная дозированная лекарственная форма по Варианту реализации 8 или 9, которая представляет собой таблетку с немедленным высвобождением (IR).

Вариант реализации 11. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-10, дополнительно содержащая наполнитель, выбранный из маннита и лактозы.

Вариант реализации 12. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-11, дополнительно содержащая разрыхлитель Ac-Di-Sol.

Вариант реализации 13. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-12, дополнительно содержащая загуститель Cab-O-Sil.

Вариант реализации 14. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-13, дополнительно содержащая стеарилфумарат натрия.

Вариант реализации 15. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-14, дополнительно содержащая связующее HPC Nisso SSL SFP.

Вариант реализации 16. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из Вариантов реализации 8-15, которая обеспечивает полное высвобождение примерно через 3 минуты при испытаниях в условиях достаточного разбавления.

Вариант реализации 17. Способ лечения ракового заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества SDI-состава по любому из Вариантов реализации 1-7, или единичной дозированной лекарственной формы по любому из Вариантов реализации 8-16.

Вариант реализации 18. Способ по Варианту реализации 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак мочевого пузыря.

Вариант реализации 19. Способ по Варианту реализации 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль.

Вариант реализации 20. Способ по Варианту реализации 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из гемобластоза, лимфомы, миеломы, лейкоза, неврологического рака, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака легкого, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака кости, рака почки и рака сосудов.

Вариант реализации 21. Способ по Варианту реализации 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из уротелиальной карциномы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, рака яичника, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), острого миелоидного лейкоза (AML) и рака пищевода.

Вариант реализации 22. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой уротелиальную карциному.

Вариант реализации 23. Способ по Варианту реализации 22, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак мочевого пузыря.

Вариант реализации 24. Способ по Варианту реализации 22, отличающийся тем, что указанная уротелиальная карцинома представляет собой переходно-клеточную карциному.

Вариант реализации 25. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.

Вариант реализации 26. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой меланому.

Вариант реализации 27. Способ по Варианту реализации 26, отличающийся тем, что указанная меланома представляет собой увеальную меланому.

Вариант реализации 28. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак яичника.

Вариант реализации 29. Способ по Варианту реализации 28, отличающийся тем, что указанный рак яичника представляет собой серозный подтип рака яичника.

Вариант реализации 30. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой почечно-клеточную карциному.

Вариант реализации 31. Способ по Варианту реализации 30, отличающийся тем, что указанная почечно-клеточная карцинома представляет собой светлоклеточный подтип почечно-клеточной карциномы.

Вариант реализации 32. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак шейки матки.

Вариант реализации 33. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST).

Вариант реализации 34. Способ по Варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак желудка.

Вариант реализации 35. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

Вариант реализации 36. Способ по Варианту реализации 35, отличающийся тем, что указанный рак NSCLC представляет собой распространенный и/или метастатический рак NSCLC.

Вариант реализации 37. Способ по Варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак пищевода.

Вариант реализации 38. Способ по любому из Вариантов реализации 17-37, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 200-1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 39. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 200 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 40. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 400 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 41. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 42. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 800 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 43. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 1200 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

Вариант реализации 44. Способ по любому из Вариантов реализации 17-38, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту приблизительно 1600 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

ПРИМЕРЫ

[00199] Соединение А может быть получено способами, известными среднему специалисту в данной области техники, например, как это описано в патентных заявках WO2018195397 и US20180327411, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00200] ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

AE	нежелательное явление
AHR	арил-гидрокарбоновый рецептор
ALP	щелочная фосфатаза
ALT	аланинаминотрансфераза
ANC	абсолютное число нейтрофилов
aPTT	активированное парциальное тромбопластиновое время
ARNT	ядерный транслокатор арил-гидрокарбонового рецептора
AST	аспартатаминотрансфераза
AUC	площадь под кривой «концентрация в плазме - время»
AUC ₀₋₂₄	площадь под кривой «концентрация в плазме - время» в интервале от 0 до 24 часов
BCRP	белок резистентности рака молочной железы
BID	два раза в день
BOR	наилучший общий ответ
C#D#	номер цикла номер дня
CI	доверительный интервал
CL	клиренс
C _{макс.}	максимальная наблюдаемая концентрация { в плазме/крови/сыворотке }
ЦНС	центральная нервная система
CR	полный ответ
CSR	отчет о клиническом исследовании
КТ	компьютерная томография
CYP	цитохром
DCR	частота контроля заболевания
DLT	дозолимитирующая токсичность
DOR	длительность ответа
DOT	продолжительность лечения
DRE	диоксин-чувствительные элементы
ЭКГ	электрокардиограмма

ECI	явления, представляющие клинический интерес
ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
eCRF	индивидуальная регистрационная форма (электронная или бумажная)
EOS	конец исследования
EOT	окончание лечения
ET	досрочное прекращение
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
FDG	фтор-2-дезоксиглюкоза
FIH	впервые исследованный на человеке
FSH	фолликулостимулирующий гормон
GCP	Правила проведения качественных клинических исследований
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GI	желудочно-кишечный
GFR	скорость клубочковой фильтрации
GLP	Правила надлежащей лабораторной практики
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
HED	эквивалентная доза для человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
HRT	гормонозаместительная терапия
HNSTD	наивысшая нетяжелая токсическая доза
IB	Брошюра исследователя
IC ₅₀	полумаксимальная ингибирующая концентрация
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IDO1	индоламин-2,3-диоксигеназа
IEC	Комитет по институциональной этике
IL	интерлейкин
INR	международный коэффициент нормализации
irAE	иммуноопосредованное нежелательное явление
iRECIST	критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей
IRB	институциональный наблюдательный совет
в/в	внутривенно
LLN	нижняя граница нормы
LV	левый желудочек

LVEF	фракция выброса левого желудочка
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
MPT	магнитно-резонансная томография
MTD	максимально переносимая доза
mTPI	дизайн клинических испытаний на модифицированный интервал вероятности токсичности
mTPI-2	Пересмотр дизайна клинических испытаний на модифицированный интервал вероятности токсичности
NCI-CTCAE	Общие терминологические критерии нежелательных явлений, принятые Национальным институтом рака
NLNT	новые нецелевые поражения
NLT	новые целевые поражения
NSAIDs	нестероидные противовоспалительные препараты
ORR	частота объективных ответов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
PD	прогрессирующее заболевание
PD-1	запрограммированная клеточная смерть 1
PET	позитронно-эмиссионная томография
PFS	выживаемость без признаков прогрессирования заболевания
ФК	фармакокинетика
п/о	перорально
PR	частичный ответ
PT	протромбиновое время
q8h	через каждые 8 часов
q12h	через каждые 12 часов
q4w	через каждые 4 недели
QD	один раз в день
QID	четыре раза в день
QTcF	Интервал QT, скорректированный по формуле коррекции Фридеричиа
RECIST 1.1	Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение, версия 1.1
RP2D	рекомендуемая доза Фазы 2
SAE	серьезное нежелательное явление
SD	стабильное заболевание
SAP	план статистического анализа
SoE	Расписание процедур
SRM	справочное руководство по исследованию

STD10	Тяжелая токсическая доза у 10% животных
SRC	Комитет по надзору за безопасностью
SUSAR	предполагаемые непредвиденные серьезные нежелательные реакции
$t_{1/2}$	период полувыведения
TDO2	триптофан-2,3-диоксигеназа 2
TEAE	нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
TID	три раза в сутки
Tregs	регуляторные Т-клетки
ULN	верхняя граница нормы
Vss	объем распределения в равновесном состоянии
WHO	Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)
WOCBP	женщины детородного возраста

Пример 1. Приготовление составов и единичных доз Соединения А

1. Методы и материалы

[00201] Составы и единичные дозы готовили с использованием Соединения А FB (в виде свободного основания) или в виде полумалеатной соли.

[00202] Потенциальные вспомогательные вещества для твердых дисперсий распылительной сушки, разработки и производства таблеток были фармакопейного или USP класса. Полный перечень вспомогательных веществ и оборудования, используемых для выполнения этой части работ, приведен ниже. Составы растворов или твердых дисперсий в процентах описаны на основе массовых соотношений (масс./масс.), если иное не оговорено особо.

Таблица 1. Материалы и оборудование

Материалы и оборудование	Торговое название или модель	Аббревиатура	Производитель
Материалы			
Ацетон	Ацетон	Acetone	Fisher
Метанол	Метанол	MeOH	Fisher
Этанол	Этанол	EtOH	Sigma-Aldrich
Хлористый метилен	Метиленхлорид	DCM	Fisher
Этилацетат	Этилацетат	EtOAc	Fisher
Сополимер поливинилпирролидона и винилацетата	KollidonVA64	PVP-VA	BASF
Гипромеллоза	Methocel	HPMC	DOW
Гипромеллозы фталат	Гипромеллозы фталат	HPMCP-55	Shin Etsu
Гипромеллозы ацетат-сукцинат класса MG	AQOAT-MG	HPMCAS-M	Shin Etsu
Гипромеллозы ацетат-сукцинат класса LG	AQOAT-LG	HPMCAS-L	Shin Etsu
Витамин Е TPGS	TPGS	TPGS	Antares
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel PH-105	MCC	FMC Biopolymer
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel PH-200	MCC	FMC Biopolymer
Лактозы моногидрат, распылительной сушки	FlowLac90	NA	Meggle
Кроскармеллоза натрия	Ac-Di-Sol	Ac-Di-Sol	FMC Biopolymer
Коллоидный диоксид кремния	Cab-O-Sil	Cab-O-Sil	Cabot Corporation
Натрия стеарилфумарат	Pruv SSF	SSF	JRS Pharma
Маннит	Pearlitol 100 SD	Mannitol	Roquette
Кросповидон	Kollidon CL-F	Kollidon CL-F	BASF

2. Методы

[00203] Соединение **A** в виде свободного основания и полумалеатной соли, последующие промежуточные составы распылительной сушки (SDI-составы) и таблетки характеризовали посредством одного или более из следующих аналитических экспериментов: модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия (MDSC), рентгеновская

порошковая дифракция (XRPD), анализ на остаточные растворители с помощью газовой хроматографии с отбором проб в парофазном пространстве (GC-HS), сканирующая электронная микроскопия (SEM), микроскопия в поляризованном свете (PLM), количественное определение основного ингредиента и примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), определение содержания воды титрованием по Карлу Фишеру (KF), динамическая сорбция паров (DVS) и растворение в условиях недостаточного разбавления.

2.1. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00204] Анализ методом DSC выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Discovery DSC2500, оснащенного холодильной системой охлаждения TA instruments Refrigerated Cooling System 90, работающего либо в режиме «модулированный» (modulated), либо в режиме «линейный» (ramp). Метод DSC применяли для измерения термодинамических событий и характеристик Соединения **A** в виде свободного основания и полумалеатной соли и последующих SDI-продуктов. Наблюдаемые события включают температуру стеклования (T_g), холодную кристаллизацию (T_c), определяемую как событие кристаллизации при температуре ниже температуры расплава, и температуру плавления (T_m). Образцы SDI-продуктов помещали в негерметичные алюминиевые тигли и нагревали с постоянной скоростью $2,0^\circ\text{C}/\text{мин}$ в диапазоне температур $5\text{--}200^\circ\text{C}$. Систему продували потоком азота со скоростью 50 мл/мин для обеспечения инертной атмосферы в ходе измерения. Соединение **A** в виде свободного основания и полумалеатной соли первоначально анализировали стандартным методом DSC со скоростью нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ при линейном нарастании температуры до 215°C для Соединения **A** в виде свободного основания и 185°C для Соединения **A** в виде полумалеатной соли. Аморфный АФИ успешно получили путем быстрого гашения жидкого (расплавленного) Соединения **A** посредством системы охлаждения Refrigerated Cooling System 90. Полученный аморфный АФИ анализировали методом модулированной DSC. Обзор параметров DSC-анализа приведен в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Параметры DSC-анализа

Прибор	TA Discovery DSC2500, RCS 90
Тигли для образцов	Tzero Al, негерметичные
Диапазон температур	0-185°C (свободное основание) 0-215°C (полумалеатная соль)
Скорость нагрева	10°C/мин
Режим сканирования	Линейное нарастание (ramp)

Таблица 3. Параметры MDSC-анализа

Прибор	TA Discovery DSC2500, RCS 90
Тигли для образцов	Tzero Al, негерметичные
Диапазон температур	0-200°C
Скорость нагрева	2°C/мин
Режим сканирования	Модулированный (modulated)
Частота модуляции	60 с ⁻¹
Амплитуда модуляции	1°C

2.2. Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

[00205] Анализ методом XRPD проводили с использованием рентгеновского дифрактометра Rigaku Miniflex 6G, посредством которого оценивали кристалличность материалов распылительной сушки. Аморфные материалы дают «аморфное гало» на дифрактограмме, отсутствие дискретных пиков, которые были бы обнаружены в случае кристаллического материала. Образцы облучали монохроматизированным излучением $\text{Cu-K}\alpha$ и анализировали при углах от 5° до 40° в режиме непрерывного сканирования. Образцы вращали во время анализа, чтобы свести к минимуму эффекты предпочтительной ориентации. Краткое описание параметров анализа XRPD приведено в Таблице 4.

Таблица 4. Параметры XRPD-анализа

Прибор	Rigaku Miniflex 6G
Источник излучения	Cu-K α (1,5406 Å), линейный фокус 0,4 мм x 12 мм
Тип сканирования	Совокупный 2 θ / θ
Диапазон сканирования	5-40°
Величина приращения	0,005°
Скорость линейного повышения	0,9°/мин
Напряжение	40 кВ
Ток	15 мА
Скорость вращения	30 об/мин
Держатель	Zero-Background Cup
Ширина щели расходимости	0,625 мм

2.3. Анализ морфологии частиц методом сканирующей электронной микроскопии (SEM)

[00206] Образцы для SEM-анализа готовили путем диспергирования исследуемого порошка на предметный столик, покрытый клейкой углеродной пленкой, на который затем напыляли тонкий проводящий слой золота с использованием автоматического напылителя Cressington 108 Auto. Образцы анализировали на приборе FEI Quanta 200 SEM, оснащенный детектором Everhart-Thornley (вторичных электронов), работающим в режиме высокого вакуума. Для проведения качественного морфологического анализа частиц были получены микрофотографии при различных увеличениях. Параметры эксперимента, включая размер пятна, рабочее расстояние, и напряжение ускорения варьировали от образца к образцу, добиваясь наилучших условий для получения изображений, и задокументированы в сопроводительных надписях к каждой SEM-микрофотографии.

2.4. Определение распределения частиц по размеру (PSD) методом лазерной дифракции света

[00207] Распределение частиц по размерам в образцах SDI-составов определяли методом лазерной дифракции на приборе Mastersizer 3000 с блоком Aero S (Malvern Instruments). Около 100 мг образцов загружали в стандартный диспергатор VENTURE с бункерной щелью 1,0 мм и затем подавали в распылительную систему. Скорость подачи 80-90% регулировали так, чтобы получить уровень затухания лазерного излучения порядка 0,1-10,0%. Для переноса и суспендирования частиц образца в оптической ячейке использовали сжатый воздух под давлением 2,0 бар. Брали время измерения равное 5 секунд, а фоновые

измерения проводили с использованием чистого воздуха в течение 10 секунд. Для характеристики распределения частиц порошков по размеру используют диаметры Dv10, Dv50 и Dv90. Например, Dv50 представляет собой диаметр, при котором 50% объема образца состоит из более мелких частиц.

2.5. Количественное определение АФИ и анализ на примеси методом ВЭЖХ

[00208] Количественное определение активного ингредиента и примесей в образцах SDI-составов оценивали с помощью экспериментального метода ВЭЖХ (Таблица 5). Метод продемонстрировал линейный отклик, селективность и разделение ранее наблюдавшихся примесей. Время удерживания (RT) для Соединения А составляет примерно 15,1 минут.

Таблица 5. Параметры ВЭЖХ для количественного определения АФИ и примесей

Колонка	Agilent Zorbax SB-Phenyl, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм, PN: 863953, SN: USNF014175		
Подвижная фаза А	0,05% TFA в H ₂ O (об/об)		
Подвижная фаза В	0,05% TFA в ацетонитриле (ACN) (об/об)		
Разбавитель	3:1 ACN:H ₂ O		
Тип программирования	градиентный		
Программа градиента	Время (мин)	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В
	0,0	85	15
	3,0	65	35
	8,0	45	55
	16,0	5	95
	21,0	5	95
	21,1	85	15
	30,0	85	15
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Температура колонки	30°C		
Температура вводимой пробы	Комнатная температура		
Объем вводимой пробы	5 мкл		
Промывка иглы	Разбавителем		
Метод детектирования	УФ		
Длина волны детектирования	230 нм		
Ширина полосы детектирования	8 нм		
Ширина щели	16 нм		
Длина волны сравнения	Off (отключена)		
Спектр сбора данных	~190-400 нм		
Продолжительность цикла	30 мин		

2.6. Определение остаточных растворителей методом парофазной газовой хроматографии (GC-MS)

[00209] Содержание остаточных растворителей в SDI-составе измеряли с помощью GC-HS после вторичной сушки. Измерения проводили на приборе HP 6890 series GC, оснащенном парофазным пробоотборником Agilent 7697A. Для испытаний брали капиллярную колонку для газовой хроматографии 30 м x 0,32 мм x 1,8 мкм с 6% цианопропилфенила и 94% диметилполисилоксана. Образцы для газохроматографического анализа готовили путем растворения ~ 100 мг образца в 4 мл диметилсульфоксида (DMSO). Метод GC-HS (DM-123) использовали для анализа лекарственного препарата на данной стадии. Параметры газохроматографического метода приведены в Таблице 6.

Таблица 6. Параметры метода GC-HS

Температура пробы	105°C
Температура петли для образца	110°C
Температура линии передачи	115°C
Продолжительность цикла ГХ:	30 мин
Время уравнивания флаконов:	30 мин
Время ввода пробы:	1,00 мин
Объем петлевого дозатора:	1 мл
Продувка после ввода пробы	100 мл/мин; 1 мин
Газ-носитель:	N ₂ , ≥99,999%
Скорость потока газа-носителя	25 мл/мин
Давление во флаконах	15,0 psi

2.7. Показатели истинного (собственного) растворения

[00210] Образцы АФИ, как размолотые, так и в поставленном виде, взвешивали и прессовали в компактные заготовки с помощью гидравлического пресса под давлением 3000 psi в течение 60 секунд. Компактные заготовки устанавливали в аппарат для определения истинного (собственного) растворения, а исследование растворения проводили с помощью аппарата для определения скорости растворения согласно USP в 250 мл 0,5% раствора Tween 80 при 100 об/мин при 37°C в двух последовательных экспериментах. В выбранные моменты времени из каждого сосуда для растворения отбирали аликвоты (1,0 мл) среды растворения с интервалами в 5 минут на протяжении от 5 до 40 минут. Каждый образец центрифугировали при 14000 об/мин в течение 3 минут, отбирали пробы надосадочной жидкости и разбавляли разбавителем для ВЭЖХ анализа (Таблица 7). Время удерживания Соединения А составляет примерно 1,5 минуты.

Таблица 7. Параметры ВЭЖХ для анализа на растворение

Колонка	Phenomenex Kinetex Phenyl-Hexyl, 4,6x50 мм, 2,7 мкм, PN: 00B-4495-E0	
Подвижная фаза А	0,1% трифторуксусная кислота (TFA) в H ₂ O (об/об)	
Подвижная фаза В	0,1% TFA в ACN (об/об)	
Разбавитель	3:1 ацетонитрил (ACN) и H ₂ O	
Изократическая программа	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
	30	70
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Температура колонки	40°C	
Температура вводимой пробы	Температура окружающей среды	
Объем вводимой пробы	12 мкл	
Метод детектирования	УФ	
Длина волны детектирования	278 нм	
Ширина полосы детектирования	4 нм	
Ширина щели	4 нм	
Длина волны сравнения	Off (отключена)	
Продолжительность цикла	3 мин	

2.8. Показатели растворения в условиях недостаточного разбавления

[00211] Показатели растворения лекарственного средства *in vitro* для обеих форм АФИ и каждого SDI-состава оценивали с помощью двухстадийного испытания, моделирующего попадание в желудок в условиях недостаточного разбавления (Таблица 8), в котором для проведения анализа имитировали воздействие на образец величин pH и концентраций желчных солей, присутствующих как в желудке, так и в кишечнике. Предварительно взвешенный образец порошка SDI-состава на короткое время суспендировали в средах (например, путем 10-секундного вихревого перемешивания с 4,0 мл среды) и переносили в предварительно нагретый (до 37°C) объем 50 мл водного раствора 0,1 н. HCl (имитация желудочного сока (SGF) с pH ~ 1,0, без пепсина или желчных солей) в мини-сосуде Типа 2 согласно USP (общий объем сосуда 100 мл) с перемешиванием (лопастной мешалкой) при 100 об/мин. После 30 минут воздействия pH желудка к SGF добавляли равный объем забуференной PBS, 2-кратно концентрированной имитации кишечной жидкости натошак (FaSSIF), что приводило к итоговому уровню pH 6,8 в FaSSIF (раствор 100 mM PBS, содержащий 2,24 мг/мл порошка SIF (исходного) (от Biorelevant Inc.) в общем объеме 100 мл. В выбранные моменты времени до и после смоделированного попадания в желудок отбирали аликвоты (по 1,0 мл) среды растворения, центрифугировали их (при 13000 об/мин) для осаждения не растворившихся твердых веществ, отбирали пробы надосадочной жидкости и дополнительно разбавляли их в подходящем разбавителе для определения общей концентрации АФИ лекарственного средства (например, как свободного, так и

связанного в коллоидных мицеллах и с полимером препарата в растворе) с помощью подходящего метода ВЭЖХ. Объем добавленного FaSSIF корректировали с учетом объема образца, уже отобранного до попадания в желудок (обычно это 4 x 1,0 мл). Исходные измерения образцов АФИ (Соединения А) и SDI-составов для определения растворения выполняли с помощью метода ВЭЖХ (Таблица 7).

Таблица 8. Параметры испытаний на растворение в условиях недостаточного разбавления

Прибор	Тип 2 согласно Фарм. США (USP Type 2) (100 мл)
Имитация среды в желудке	0,1 н. HCl (водн.)
Имитация среды в кишечнике	FaSSIF
Температура	37 ± 0,5°C
Скорость перемешивания	100 об/мин
Доза	1,0 → 0,5 мгА/мл

2.9. Приготовление среды растворения

[00212] 0,5% (масс./масс.) Tween 80 в воде: Определяли массу Tween 80, необходимую для испытания всех образцов растворения. Исходя из этой массы, брали соответствующую навеску Tween 80 в подходящем лабораторном стакане Класа А и добавляли 10% от всего объема воды, необходимого для растворения Tween 80. Затем добавляли в стакан остальную часть воды и хорошо перемешивали.

[00213] Имитация желудочного сока (SGF): Определяли объем SGF, необходимый для испытания всех образцов растворения. Исходя из этого объема, 10-кратно разбавляли 1,0 н. HCl добавлением H₂O в подходящем мерном цилиндре Класа А или мерной колбе. Тщательно перемешивали, проверяли приблизительный уровень pH с помощью индикаторной бумаги. Наблюдаемый уровень pH должен составлять 1,0-1,1.

[00214] Буферный раствор PBS (200 мМ): Определяли объем буфера, необходимого для испытаний всех образцов растворения. Исходя из этого объема, брали навески для получения растворов 200 ммоль/л NaCl и 200 ммоль/л Na₂HPO₄ и переносили их в сосуд соответствующего размера. В этот сосуд добавляли соответствующий объем H₂O. Обработывали раствор ультразвуком до полного растворения всех солей. При необходимости доводили уровень pH до 8,9 ± 0,1 фосфорной кислотой или 1,0 н. раствором NaOH.

[00215] Среда FaSSIF (4,48 мг/мл): К указанному выше буферному раствору PBS добавляли по 4,48 мг порошка SIF на мл 200 мМ раствора PBS. Хорошо перемешивали на магнитной мешалке до тех пор, пока весь порошок SIF не перейдет в раствор. Перед применением выдерживали два часа при комнатной температуре, а затем для проведения испытаний на растворение предварительно подогревали до 37°C. Если среда FaSSIF не предполагалась к использованию в день приготовления, её хранили в холодильнике (при 2-8°C) до 4 суток. Перед использованием среду извлекали из холодильника не менее чем за два часа и до начала испытаний убеждались, что раствор достиг температуры 37°C.

2.10. Анализ насыпной плотности и плотности после уплотнения

[00216] Смеси для приготовления таблеток оценивали на насыпную плотность и плотность после уплотнения в соответствии с статьей USP <616> «Tapped Density – Method I». Для всех образцов использовали стеклянный цилиндр объемом 100 мл с соответствующим основанием. Для выполнения анализа использовали тестер плотности ERWEKA SVM Tapped Density Tester и уплотняли смеси со скоростью 300 ударов в минуту.

2.11. Истираемость таблеток

[00217] Истираемость таблеток определяли согласно статье USP <1216> с помощью тестера истираемости Pharmatron FT 2. Использовали скорость вращения барабана 25 об/мин при общем времени вращения 4 минуты. Допустимые потери на истираемость согласно методу USP составляют $\leq 1,0$ масс. %.

2.12. Распадаемость таблеток

[00218] Распадаемость таблеток оценивали в соответствии с USP <701> «Disintegration» с помощью анализатора распадаемости Varian VK-100. Аппарат состоит из низкого лабораторного стакана емкостью 1000 мл и блока корзинки-штатива с шестью открытыми прозрачными пробирками. В стакан заливали 750 мл воды чистоты RO и доводили температуру до 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). Корзину полностью погружали в воду с частотой 29-32 циклов в минуту, и регистрировали время распада таблетки по моменту, когда через корзину проходил последний видимый таблеточный материал.

2.13. Твердость и прочность таблеток на раздавливание

[00219] Твердость таблеток проверяли согласно статье USP <1217> «Tablet Breaking Force» с использованием твердомера Natoli Hardness Tester (S/N 1403029). Толщину и массу таблеток измеряли до начала определения величины силы разрушения таблеток, поскольку этот процесс нарушает структуру таблетки. Таблетки помещали в автоматизированный дробильный аппарат и определяли твердость таблетки в килограммах-силах (килопондах) (kp).

[00220] Прочность на раздавливание для стандартных округлых двояковыпуклых (SRC) таблеток рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Tablet Tensile Strength (SRC)} = \frac{10P}{\pi D^2 (2.84 \frac{t}{D} - 0.126 \frac{t}{W} + 3.15 \frac{W}{D} + 0.01)}$$

Где P = разрушающая нагрузка, D = ширина таблетки, t = толщина таблетки, W = толщина полосы (см. K.G. Pitt and M.G. Heasley. "Determination of the tensile strength of elongated tablets." Powder Technology, vol. 238 (2013) pp. 169-175).

2.14. Размол на струйной мельнице

[00221] В попытке повысить биодоступность АФИ (Соединение А), как в виде свободного основания (FB), так и в виде полумалеатной соли, подвергали процессу уменьшения размеров частиц с использованием метода воздушно-струйного тонкого размола (он же, размол на струйной мельнице). Размол АФИ на струйной мельнице увеличил бы соотношение площади поверхности и объема, давая в результате повышенную степень воздействия. Процесс производства АФИ воздушно-струйного тонкого размола описан на технологической блок-схеме ниже, а производственные параметры перечислены в Таблице 9.

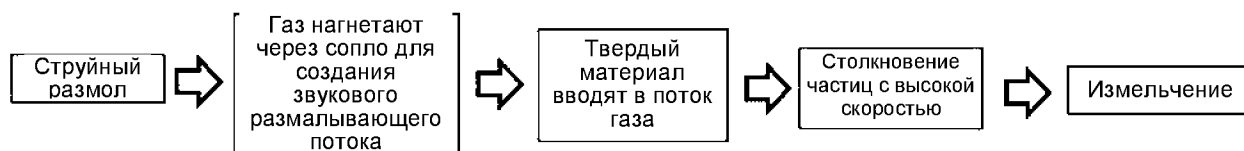


Таблица 9. Параметры и выходы процесса воздушно-струйного размола насыпного Соединения А в виде свободного основания (FB) и полумалеатной соли

Параметры	АФИ	Выход	Наблюдение
Давление в сопле толкателя: 80 psi Давление в сопле размалывающего блока: 100 psi	Соединение А FB (свободное основание)	85,17	Свободнотекущий поток (без статического заряда)
	Соединение А как полумалеатная соль	64,35	Материал липкий (статически заряженный)

2.15. Определение распределения частиц по размерам методом ситового анализа

[00222] Распределение частиц по размерам определяли с помощью метода ситового анализа, аналогичного методу согласно статье USP <786>. Для оценки материала использовали ситовый шейкер RO-TAP RX-29-E (от W.S. Tyler). Используемые сита и рабочие параметры можно найти ниже в Таблице 10.

Таблица 10. Оборудование и параметры для определения распределения частиц по размерам с помощью метода ситового анализа

Производитель оборудования	W.S.Tyler
Модель ситового шейкера	RO-TAP RX-29-E
Режим встряхивания	Coarse (крупнозернистый)
Время работы	5 мин
Сито №1	20 меш (841 мкм)
Сито №2	30 меш (595 мкм)
Сито №3	40 меш (420 мкм)
Сито №4	60 меш (250 мкм)
Сито №5	120 меш (125 мкм)
Сито №6	200 меш (74 мкм)

3. Результаты и обсуждение

3.1. Анализ соединений и оценка свойств

[00223] Термические свойства обеих форм Соединения А измеряли как методом DSC, так и методом MDSC. При стандартном режиме линейного нарастания температуры наблюдали резкие эндотермические события, связанные с плавлением (T_m) при 206°C для свободного основания и 170°C для солевой формы с разложением, наблюдаемым в жидкой фазе. Значения T_g для каждой формы измеряли методом плавления-гашения, т.е. путем нагревания выше их температур плавления и последующего быстрого охлаждения, так чтобы зафиксировать расплавленный материал в аморфном состоянии. Полученные

образцы анализировали методом MDSC, и для свободного основания наблюдали T_g равную 95°C с чистым пиком кристаллизации при 165°C и событием плавления при 182°C , что указывает на переход соединения в другую полиморфную модификацию (Фиг. 1 / Таблица 11). Полумалеатная соль демонстрировала признаки возможного разложения, показывая более широкий интервал перехода в стеклообразное состояние и базовую линию с большим количеством шумов без наблюдаемых событий кристаллизации или плавления вплоть до 180°C с T_g , измеренным при 83°C (Фиг. 2 / Таблица 11). В результате это дает соотношение T_m/T_g равное 1,30 и 1,24 для формы свободного основания и формы соли соответственно, что указывает на умеренную физическую стабильность.

Таблица 11. Краткое описание термических свойств Соединения А в форме свободного основания

Материал	T_g	T_c	T_m
Соединение А FB (свободное основание)	95°C	166°C	206°C
Соединение А как полумалеатная соль	83°C	Нет данных	169°C

[00224] Дифрактограммы обеих форм кристаллического Соединения А получали методом XRPD (Фиг. 3). Уникальные дифрактограммы насыпных АФИ указывают на кристаллический материал, что согласуется с термическим анализом.

[00225] Поверхностную морфологию частиц обеих форм насыпных АФИ характеризовали методом сканирующей электронной микроскопии (снимки SEM не представлены). Морфология АФИ как свободного основания состоит из столбчатых ортогональных частиц с большим аспектным соотношением и объединением в друзы, в то время как малеатная соль имеет аналогичную морфологию частиц только меньшего размера и агломерированных.

3.2. Растворимость в органических растворителях

[00226] Растворимость форм Соединения А как свободного основания (FB) и полумалеатной соли в органических растворителях определяли визуально в растворителях, обычно применяемых для распылительной сушки (Таблица 12). АФИ в виде свободного основания показывал растворимость более 2,0% в ацетоне и менее 2,0% в других растворителях, взятых для испытаний. Полумалеатная соль хорошо растворялась в ацетоне (от 6,00 до 7,50%). В качестве растворителя для распылительной сушки был выбран ацетон,

исходя из достаточной растворимости АФИ в нем, а также предельно допустимого уровня по остаточному ацетону согласно ICH (т.е. растворитель Класса 3, 5000 ppm).

Таблица 12. Растворимость насыпного Соединения А в органических растворителях, определённая визуально

Система растворителей	Визуальная растворимость Соединения А как свободного основания, S (масс.%)	Визуальная растворимость Соединения А как полумалеатной соли, S (масс.%)
Ацетон	$2,0 \leq S \leq 3,0$	$2,0 \leq S \leq 3,0$
DCM и MeOH 1:1	$1,5 \leq S \leq 2,0$	ND
EtOAc	$1,0 \leq S \leq 2,0$	ND
Этанол и ацетон 1:1	$1,5 \leq S \leq 2,0$	ND
Метанол и ацетон 1:1	$S < 1,5$	ND
DCM	ND	Не растворим
MeOH	ND	Не растворим
DCM и MeOH 80:20	ND	$10,0 \leq S \leq 12,0$
Этанол	ND	Не растворим

*ND = не определено

3.3. Растворимость в воде

[00227] Растворимость насыпных АФИ определяли в различных биорелевантных средах. Небольшие количества АФИ суспендировали в среде и непрерывно перемешивали при комнатной температуре в течение периода вплоть до 24 часов. Образцы центрифугировали для осаждения нерастворенных твердых веществ, отбирали пробы надосадочной жидкости, разбавляли и анализировали методом ВЭЖХ, используя сокращенный цикл анализа, адаптированный для исследований образцов на растворение. Результаты представлены ниже в Таблице 13. Обе формы показывают низкую растворимость в среде желудка, при этом малеатная соль демонстрирует на порядок большую растворимость в кишечных средах.

Таблица 13. Определение растворимости насыпного Соединения А в виде свободного основания и малеатной соли в биорелевантных средах методом ВЭЖХ

Материал	Среды	Растворимость (мкг/мл)
Соединение А FB (свободное основание)	0,1 н. HCl	<0,5
	FaSSIF, pH 6,8	1,4
Соединение А как малеатная соль	0,1 н. HCl	<0,5
	FaSSIF, pH 6,8	50,9

3.4. Определение характеристик АФИ струйного размола

[00228] Результаты струйного размола по-видимому не влияют на кристаллическую форму или термодинамические свойства Соединения А в виде свободного основания или малеатной соли (см. Фиг. 4 и 5). Микрофотографии SEM показывают явное уменьшение размеров частиц для обеих форм, как и данные PSD, которые демонстрируют как уменьшение распределения по размерам, так и устранение бимодального распределения (см. Фиг. 6-7 и Таблицу 14 ниже).

Таблица 14. PSD Соединения А как свободного основания и малеатной соли до и после струйного размола

Материал	Dx (10) (мкм)	Dx (50) (мкм)	Dx (90) (мкм)
Соединение А FB (свободное основание)	8,27	88,0	245,0
Соединение А как полумалеатная соль	3,25	18,4	213,0
Соединение А как свободное основание (струйного размола)	0,83	3,3	13,0
Соединение А как полумалеатная соль (струйного размола)	0,62	1,8	9,0

[00229] Показатели истинного (собственного) растворения АФИ струйного размола по сравнению с АФИ в поставленном виде проводили с целью определения любого прироста в растворении в результате уменьшения размеров частиц. На Фиг. 8 и в Таблице 15 ниже показаны результаты определений показателей истинного (собственного) растворения. Процесс струйного размола не повышал скорость собственного растворения (IDR, intrinsic dissolution rate) для любой формы АФИ, что указывает на то, что уменьшение размера частиц не является перспективным способом для повышения биодоступности Соединения А. Малеатная соль значительно превосходила свободное основание ввиду ее более высокой растворимости в среде растворения, т.е. в 0,5% водном растворе Tween 80.

Таблица 15. Данные определений истинной (собственной) растворимости Соединения А как свободного основания и малеатной соли до и после струйного размола

Образец	IDR (мкг/мин*см ²)	R ²
Соединение А как полумалеатная соль	2,63	0,99
Соединение А как полумалеатная соль (струйного размола)	2,44	1,00
Соединение А FB (свободное основание)	0,85	0,89
Соединение А как свободное основание (струйного размола)	0,57	0,96

3.5. Компьютерное моделирование (*In Silico*)

[00230] Для оценки специфических межлекарственных взаимодействий и взаимодействий между лекарством и полимером для Соединения А проводили молекулярное моделирование с использованием платформы Quadrant 2[®]. Методы моделирования варьировали от высокоуровневых квантово-механических расчетов до молекулярной механики и молекулярной динамики, используя набор программ. Цели этой работы заключались в исследовании на молекулярном уровне межлекарственных взаимодействий и взаимодействий между лекарством и полимером в случае Соединения А и фармакопейными полимерами класса GRAS (официально считающимися безопасными), чтобы обеспечить рациональное обоснование для выбора подходящих полимеров для включения в солюбилизированный интермедиат лекарственного продукта. Это обоснование основано на молекулярных дескрипторах и энергиях специфических взаимодействий лекарство-полимер.

3.5.1. Дескрипторы связывания

[00231] «Дескрипторы» связывания на молекулах лекарственного средства и полимера использовали для идентификации потенциальных участков межмолекулярных связующих взаимодействий типа лекарство-лекарство и лекарство-полимер. Типы используемых дескрипторов включали доноров водородных связей (HBD), акцепторов водородных связей (HBA), ароматические (AR) и гидрофобные (HPh) типы.

[00232] Для дальнейшего выяснения потенциальных участков межмолекулярных связующих взаимодействий типа лекарство-лекарство и лекарство-полимер проводили сравнение площадей поверхности низкоэнергетических конформаций. Этот метод обеспечивает возможность посредством дескриптора провести общую оценку площади поверхности, доступной для межмолекулярного связывания (например, связывания между молекулами лекарства и полимера).

[00233] Путем моделирования *In Silico* было определено, что Соединение А имеет благоприятные взаимодействия с HPMCAS, HPMC, PVP VA, HPMCP HP-55, PVP K30 и Eudragit L100-55. MDSC-анализ Соединения А показал соотношение T_m/T_g (K/K), равное 1,30. Соотношение T_m/T_g является сильным индикатором энергии кристаллической решетки молекулы и ее склонности к рекристаллизации, давая показатель проектного поля

для разработки составов, в котором SDI-дисперсия будет стабильной при определенном соотношении лекарства и полимера. Основываясь на историческом опыте анализа соотношений T_m/T_g и молекулярно-динамических взаимодействиях в системе In Silico, для оценки технической осуществимости производства SDI были предложены SDI-составы с содержанием АФИ 25 и 40%.

3.6. Направленный скрининг полимеров для твердых дисперсий

3.6.1. Производство составов распылительной сушки

[00234] Для скрининга пригодности были выбраны тринадцать прототипных дисперсионных составов Соединения А с полимерами (содержащих АФИ как в форме свободного основания, так и в форме соли). Эти составы подвергали распылительной сушке из растворов в чистом ацетоне, за исключением НРМС-содержащих SDI, которые подвергали распылительной сушке из растворов в смеси ацетона и H_2O в соотношении 89:11. Краткое описание SDI-составов и данные о выходах продуктов можно найти в Таблице 16 ниже.

Таблица 16. Краткое описание SDI-составов для оценки пригодности Соединения А

Состав (соотношение АФИ и вспомогательных веществ)	25:75 HPMCAS-L	25:70:5 HPMCAS-L, Vit E TPGS	40:60 HPMCAS-L	25:75 PVP-VA	25:70:5 PVP-VA, Vit E TPGS	40:60 PVP-VA	25:75 HPMCAS-M	40:60 HPMCAS-M	25:75 HPMCP	40:60 HPMCP	25:75 HPMC E3LV	25:75 PVP-VA	25:75 HPMC
Товарная партия № K9-983-	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Объем серии, сухое содержание (г)	8,04	8,06	5,05	8,09	8,07	5,09	8,12	5,03	8,01	5,07	7,9	5,3	5,3
Номер партии АФИ	ES7718-611-P1											ES7718-547-P1, ES7121-659-P1	
Форма АФИ	Свободное основание											Соль	
Растворитель для распыления	Ацетон										Ацетон-вода 89:11	Ацетон	Ацетон-вода 89:11
Распыляемый раствор (масс. % общего сухого содержания)	7	7	4,5	7	7	4,5	7	4,5	7	4,5	5	7	5
Выход влажного SDI-состава (%)	86,1	79,3	86,1	83,1	81,2	81,1	88,5	88,5	94,5	89,4	84,5	81,2	83,5
Выход сухого SDI- состава	83,6	78,0	83,9	80,5	79,2	78,6	86,4	86,2	91,4	86,5	82,3	79,0	82,1

3.6.2. Характеристика SDI-составов для оценки пригодности АФИ

[00235] Первоначально SDI-составы характеризовали с использованием методов рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), сканирующей электронной микроскопии (SEM), модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (MSDC), парофазной газовой хроматографии (GC-HS) и испытаний на растворение *in vitro*.

[00236] Метод GC-HS применяли для измерения остаточного ацетона, оставшегося в SDI-составе Соединения А после вторичной сушки. Остаточный растворитель во всех составах находился ниже предельно допустимого содержания ацетона (5000 ppm), установленного Международной конференцией по гармонизации (ICH). В Таблице 17 приведены результаты определений уровней остаточного ацетона для восьми составов.

Таблица 17. Краткое описание результатов парофазной газовой хроматографии по SDI-составам для оценки пригодности Соединения А после вторичной сушки (Предел количественного определения (LOQ)= 200 ppm)

Составы	Остаточный ацетон (ppm)
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 25:75»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 40:60»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 25:75»	<LOQ
SDI-состав «Соединение А, PVP-VA и TPGS 25:70:5»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 40:60»	<LOQ
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 25:75»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	Не обнаружено
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 25:75»	<LOQ
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 40:60»	<LOQ
SDI-состав «Соединение А и HPMC 25:75»	<LOQ
SDI-состав «Соль Соединения А и PVP-VA 28,3:71,7»	<LOQ
SDI-состав «Соль Соединения А и HPMC 28,3:71,7»	<LOQ

[00237] Термический анализ методом MDSC показал, что все дисперсии имеют одинаковую T_g (Фиг. 9 и 10), что указывает на очень хорошо и равномерно смешанную аморфную твердую дисперсию с хорошей гомогенностью (см. Таблицу 18), и ни для каких SDI-составов никаких событий плавления не наблюдали. Эти относительно высокие температуры стеклования указывают на хорошую физическую стабильность, т.е. на низкую склонность АФИ к перекристаллизации при длительном хранении. Чтобы обеспечить долгосрочную физическую стабильность, SDI-составы следует хранить при температурах

значительно ниже T_g и при таких условиях, чтобы подвижность лекарственного средства в стекловидной дисперсии была очень низкой.

Таблица 18. Данные MDSC-анализа по SDI-составам для оценки пригодности Соединения А

Составы	Измеренная T_g (°C)
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 25:75»	102
SDI-состав «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	87
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 40:60»	100
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 25:75»	110
SDI-состав «Соединение А, PVP-VA и TPGS 25:70:5»	94
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 40:60»	110
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 25:75»	101
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	99
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 25:75»	122
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 40:60»	118
SDI-состав «Соединение А и HPMC 25:75»	106
SDI-состав «Соль Соединения А и PVP-VA 28,3:71,7»	101
SDI-состав «Соль Соединения А и HPMC 28,3:71,7»	95

[00238] Первоначальные определения характеристик методом XRPD показывают, что SDI-составы представляют собой аморфные дисперсии, и на дифрактограммах SDI-составов не наблюдали никаких кристаллических пиков (см. Фиг. 11).

[00239] Поверхностная морфология частиц SDI-составов была охарактеризована методом сканирующей электронной микроскопии (фотоснимки SEM не предоставлены). Наблюдали типичную для SDI морфологию частиц, включающую целые и разрушенные сферы с гладкими поверхностями. Кристаллический материал ни в одном образце не наблюдали.

[00240] Показатели растворения SDI-составов для оценки пригодности и кристаллического Соединения А определяли в испытаниях на растворение в условиях недостаточного разбавления (см. Фиг. 12 и Таблицу 19). Данный эксперимент спроектировали таким образом, чтобы в итоге ранжировать составы и выбрать из них лидирующие (наиболее подходящие). Все SDI-составы обеспечивали увеличение растворения и устойчивости АФИ в кишечной среде, при этом SDI-состав «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5» показал наивысший прирост в перенасыщении, но сошел с дистанции в конечной временной точке. Растворимость в среде желудка была низкой среди всех SDI-составов, при этом не наблюдалось корреляции между уровнями растворения в

желудке и последующими уровнями растворения в кишечнике. Два SDI-состава с малеатной солью, хотя и превосходили насыпную малеатную соль, но имели значительно более низкие показатели среди прочих и не были отобраны для дальнейшей разработки.

Таблица 19. Данные по растворению в условиях недостаточного разбавления для SDI-составов для оценки пригодности Соединения А в сравнении с насыпным кристаллическим Соединением А

Составы	¹ C _{max} FaSSIF (мкгА/мл)	² C ₂₁₀ (мкгА/мл)	³ AUC ₃₅₋₂₁₀ FaSSIF (мин*мкгА/мл)
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 25:75»	88,3	88,3	13600
SDI-состав «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	332,2	78,3	41600
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-L 40:60»	94,7	94,7	14000
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 25:75»	119,5	51,0	15600
SDI-состав «Соединение А, PVP-VA и TPGS 25:70:5»	168,0	28,5	14000
SDI-состав «Соединение А и PVP-VA 40:60»	106,3	39,1	14100
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 25:75»	156,7	156,7	25600
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	130,3	130,3	20000
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 25:75»	328,0	47,9	38100
SDI-состав «Соединение А и HPMCP-HP55 40:60»	142,1	57,4	18900
SDI-состав «Соединение А и HPMC 25:75»	108,0	95,8	17200
SDI-состав «Соль Соединения А и PVP-VA 28,3:71,7»	124,0	59,4	17600
SDI-состав «Соль Соединения А и HPMC 28,3:71,7»	118,5	105,5	19300
Соединение А FB (свободное основание)	55,6	4,5	2100
Малеатная соль Соединения А	15,4	15,4	2300

¹C_{max} FaSSIF = максимальная концентрация лекарства после переноса в среду FaSSIF

²C₂₁₀ = концентрация лекарства через 180 минут после переноса в среду FaSSIF

³AUC₃₅₋₂₁₀ FaSSIF = площадь под кривой в интервале от 35 до 210 минут после переноса в среду FaSSIF

[00241] Лидирующие SDI-составы были выбраны главным образом по показателям растворения, а также принимая во внимание их физические свойства. Были выбраны пять SDI-составов, которые будут помещены на испытания стабильности в условиях ускоренного старения с контролем содержания АФИ и примесей методом ВЭЖХ, а также определением зависимости Tg от % относительной влажности. В число лидирующих SDI-составов вошли «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5», «Соединение А и PVP-VA 40:60», «Соединение А и HPMCAS-M 40:60», «Соединение А и HPMCP-HP55 25:75» и «Соединение А и HPMCP-HP55 40:60».

[00242] Подавление Tg для лидирующих SDI-составов оценивали путем измерения Tg при повышенной влажности (32,8%, 50% и 75,3% RH). Образцы хранили в условиях повышенной влажности в течение 18 часов при температуре окружающей среды, после чего

закрывали в герметичные тигли и анализировали методом MDSC. Результаты представлены в виде функции относительной влажности (RH) на Фиг. 13 и в Таблице 20. Все лидирующие SDI-составы (дисперсии с HPMCAS-H и PVP VA64) имеют величину Tg, которая является низкой в условиях повышенной влажности и предполагается, что потребует защищенной упаковки (т. е. наличия влагопоглотителя, уплотнительной прокладки из фольги и т.п.) для достижения достаточно долгосрочной физической стабильности указанных SDI. Чтобы гарантировать долгосрочную физическую стабильность в открытой упаковке при любых условиях согласно ICH, желательно, чтобы SDI-состав имел величину Tg выше 50°C при 75% RH, а в идеале выше 60°C при 75% RH.

Таблица 20. Tg как функция % относительной влажности (RH) для лидирующих SDI-составов Соединения А

Образец	Tg (°C) при относительной влажности		
	32,8% RH	50,0% RH	75,3% RH
SDI-состав «Соединение А FB, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	73	67	53
SDI-состав «Соединение А FB и PVP-VA 40:60»	89	76	53
SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60»	86	81	70
SDI-состав «Соединение А FB и HPMCP 25:75»	104	94	76
SDI-состав «Соединение А FB и HPMCP 40:60»	101	95	85

[00243] Анализ на количественное содержание АФИ и примесей для лидирующих SDI-составов проводили методом ВЭЖХ во временной точке t=0 с использованием методики ВЭЖХ, описанной в разделе 2.2. Все SDI-составы показывают аналогичные профили примесей по сравнению с насыпным АФИ, что указывает на отсутствие какого-либо минимального разложения в процессе распылительной сушки. Оба SDI-состава с содержанием HPMCP показали рано элюирующийся большой пик при RRT 0,27, относящийся к фталевой кислоте, см. Таблицу 21 и Фиг. 14.

Таблица 21. Данные по количественному определению АФИ и примесей для SDI-составов Соединения А в начальной временной точке t=0

Материал	Соед. А, свободное основание (FB)	Соед. А FB, НРМСАС-L и TPGS в соотн. 25:70:5	Соед. А FB и PVP-VA в соотн. 40:60	Соед. А FB и НРМСАС-M в соотн. 40:60	Соед. А FB и НРМСР НР55 в соотн. 25:75	Соед. А FB и НРМСР НР55 в соотн. 40:60
RRT						
0,27					1,17%	0,73%
0,32	0,05%	0,05%	0,05%	0,06%	0,06%	0,05%
0,49					Обнаружено, <0,05%	
0,52					Обнаружено, <0,05%	
0,74						Обнаружено, <0,05%
0,78		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,09%	Обнаружено, 0,05%	Обнаружено, 0,05%
0,80			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		
0,82				Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%
0,85		0,05%		Обнаружено, <0,05%	0,08%	Обнаружено, <0,05%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,07%	0,05%	0,05%
0,90					Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,92	Обнаружено, <0,05%			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,94		Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%
Всего	0,05%	0,11%	0,05%	0,22%	1,36%	0,84%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	25,2±0,1	39,5±0,1	38,7±0,0	24,6±0,2	39,7±0,0

3.6.3. Стабильность SDI-составов для оценки пригодности АФИ в условиях ускоренного старения

[00244] Для быстрой оценки физической и химической стабильности лидирующих SDI-составов Соединения А, дисперсии подвергали старению в течение 4 недель при 25°C и 60% RH в открытой упаковке и при 40°C и 75% RH в открытой и закрытой упаковке согласно протоколу исследований стабильности RD-ST-19-919. SDI-составы оценивали на физическую и химическую стабильность по внешнему виду, аморфному состоянию методом XRPD, количественному содержанию АФИ и примесей методом ВЭЖХ. На

основании данных 4-недельных исследований стабильности для дальнейших действий по выработке таблеток и мероприятий в рамках GMP был отобран состав «Соединение А и НPMCAS-M, 40:60», который затем был проанализирован во второй временной точке, т.е. через 10 недель старения только при 40°C и 75% RH в открытом и закрытом виде.

[00245] Испытания на внешний вид состаренных SDI-составов показали, что все они оставались практически белыми порошками на протяжении всех исследований стабильности, даже при повышенной влажности и температуре (см. Таблицу 22 ниже).

Таблица 22. Визуальная оценка внешнего вида лидирующих SDI-составов

Соединения А после 4-10 недель исследований стабильности

Образец	Условия хранения	Внешний вид
SDI-состав «Соединение А FB, НPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	T=0	Почти белый порошок
	4 недели/25°C/60% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок
SDI-состав «Соединение А FB и PVP-VA 40:60»	T=0	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок
SDI-состав «Соединение А FB и НPMCAS-M 40:60»	T=0	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок
	10 недель/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	10 недель/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок
SDI-состав «Соединение А FB и НPMCP-HP55 25:75»	T=0	Почти белый порошок
	4 недели/25°C/60% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок
SDI-состав «Соединение А FB и НPMCP-HP55 40:60»	T=0	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в открытом виде	Почти белый порошок
	4 недели/40°C/75% RH/в закрытом виде	Почти белый порошок

[00246] XRPD-анализ состаренных образцов SDI-составов показывает, что все SDI-составы остаются аморфными и не показывают наличия какого-либо обнаруживаемого кристаллического материала через 4 недели старения (см. Фиг. 15). Через 10 недель старения состав «Соединение А и НPMCAS-M 40:60» также оставался аморфной дисперсией (см. Фиг. 16).

[00247] Количественное содержание АФИ и анализ на примеси в состаренных SDI-образцах показали минимальный прирост в закрытых условиях, однако, в открытом

состоянии наблюдалось значительное разложение, указывающая на то, что, вероятно, лекарственному продукту потребуется влагозащитная упаковка (см. Фиг. 17-21 и Таблицы 23-27).

Таблица 23. Количественное содержание АФИ и анализ на примеси для SDI-состава «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»			
Условия	-	t=0	4 нед. при 25°C/60% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)
RRT					
0,33	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,07%
0,66				Обнаружено, <0,05%	
0,74				0,13%	
0,77		Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	
0,77				0,06%	
0,82			Обнаружено, <0,05%		
0,84				Обнаружено, <0,05%	
0,85	Обнаружено, <0,05%	0,05%	0,07%	0,33%	Обнаружено, <0,05%
0,86			Обнаружено, <0,05%		
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,06%	
0,89				Обнаружено, <0,05%	
0,90			Обнаружено, <0,05%	0,24%	
0,92			Обнаружено, <0,05%	0,12%	
0,93	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,94		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,11%	Обнаружено, <0,05%
0,99				0,11%	
Всего	0,05%	0,11%	0,12%	1,21%	0,07%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	25,2±0,1	24,8±0,0	24,4±0,3	25,4±0,1

Таблица 24. Количественное содержание АФИ и данные по примесям для SDI-состава «Соединение А и PVP-VA 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB и PVP-VA 40:60»		
Условия	-	t=0	4 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)
RRT				
0,33	0,05%	0,05%	0,05%	0,06%
0,77			0,05%	
0,77			Обнаружено, <0,05%	
0,78		Обнаружено, <0,05%		
0,80		Обнаружено, <0,05%		
0,82			Обнаружено, <0,05%	
0,85	Обнаружено, <0,05%		0,07%	Обнаружено, <0,05%
0,86			0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,88		Обнаружено, <0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,92			Обнаружено, <0,05%	
0,93	Обнаружено, <0,05%		0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,94			Обнаружено, <0,05%	
Всего	0,05%	0,05%	0,33%	0,06%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	39,5±0,1	38,5±0,1	39,6±0,3

Таблица 25. Количественное содержание АФИ и данные по примесям для SDI-состава «Соединение А и HPMCAS-M 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60»		
Условия	-	t=0	4 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)
RRT				
0,33	0,05%	0,06%	0,05%	0,05%
0,66			Обнаружено, <0,05%	
0,74			0,08%	

0,77			0,05%	
0,77		0,09%	0,06%	Обнаружено, <0,05%
0,80		Обнаружено, <0,05%		
0,82		Обнаружено, <0,05%	0,06%	Обнаружено, <0,05%
0,85	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,21%	0,06%
0,86			0,07%	Обнаружено, <0,05%
0,88		0,07%	0,10%	Обнаружено, <0,05%
0,89			0,05%	
0,90			0,14%	Обнаружено, <0,05%
0,92		Обнаружено, <0,05%	0,13%	Обнаружено, <0,05%
0,93	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	0,05%
0,93			Обнаружено, <0,05%	
0,94		Обнаружено, <0,05%	0,11%	0,05%
0,99			0,06%	
Всего	0,05%	0,22%	1,17%	0,21%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	38,7±0,0	37,7±0,5	38,2±1,1

Таблица 26. Количественное содержание АФИ и данные по примесям для SDI-состава «Соединение А и НРМСП-НР55 25:75» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB и НРМСП-НР55 25:75»			
Условия	-	t=0	4 нед. при 25°C/60% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)
RRT					
0,27 (фталевая кислота)		1,17%	1,01%	1,88%	1,09%
0,33	0,05%	0,06%	0,05%	0,05%	0,05%
0,50		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,52		Обнаружено, <0,05%			
0,53				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,53			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,63				Обнаружено, <0,05%	

0,66			Обнаружено, <0,05%	0,08%	
0,68			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,73				Обнаружено, <0,05%	
0,74			0,27%	0,53%	Обнаружено, <0,05%
0,76				0,10%	
0,77			0,05%	0,08%	Обнаружено, <0,05%
0,77-0,78		Обнаружено, <0,05%	0,07%	0,05%	
0,81			0,07%	0,23%	
0,81			Обнаружено, <0,05%		
0,82			0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,84			Обнаружено, <0,05%	0,07%	
0,85	Обнаружено, <0,05%	0,08%	0,28%	0,35%	0,07%
0,88		0,05%	0,16%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,89			0,06%	0,07%	
0,89				0,12%	
0,90		Обнаружено, <0,05%	0,23%	0,47%	Обнаружено, <0,05%
0,92		Обнаружено, <0,05%	0,22%	0,41%	Обнаружено, <0,05%
0,93	Обнаружено, <0,05%		0,11%		Обнаружено, <0,05%
0,94			0,19%	0,28%	0,09%
0,99			0,12%	0,45%	
Всего	0,05%	1,36%	2,95%	5,22%	1,31%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	24,6±0,2	23,5±0,1	23,0±0,1	24,7±0,1

Таблица 27. Количественное содержание АФИ и данные по примесям для SDI-состава «Соединение А и НРМСП-НР55 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 4 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB и НРМСП 40:60»		
Условия	-	t=0	4 нед. при 40°C/75% RH	4 нед. при 40°C/75% RH

			(в открытом виде)	(в закрытом виде)
RRT				
0,27 (фталевая кислота)		0,73%	0,95%	0,62%
0,33	0,05%	0,05%	0,06%	0,05%
0,50				Обнаружено, <0,05%
0,66			0,05%	
0,74		Обнаружено, <0,05%	0,35%	Обнаружено, <0,05%
0,76			0,06%	
0,77		Обнаружено, <0,05%	0,08%	Обнаружено, <0,05%
0,81			0,11%	
0,81			Обнаружено, <0,05%	
0,82		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,84			Обнаружено, <0,05%	
0,85	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,28%	0,08%
0,86				Обнаружено, <0,05%
0,88		0,05%	0,06%	Обнаружено, <0,05%
0,88			Обнаружено, <0,05%	
0,89			0,08%	
0,90		Обнаружено, <0,05%	0,32%	Обнаружено, <0,05%
0,92			0,26%	0,05%
0,93	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,93			Обнаружено, <0,05%	
0,94		Обнаружено, <0,05%	0,15%	0,08%
0,99			0,27%	
Всего	0,05%	0,84%	3,07%	0,87%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	39,7±0,0	37,8±0,5	39,5±0,2

[00248] Как упоминалось ранее, состав «Соединение А и НРМСАS-M 40:60» анализировали после 10 недель исследований стабильности на количественное содержание АФИ и примесей. Образцы в открытом состоянии показывают значительный прирост примесей, особенно заметно при RRT 0,85. Образцы в закрытом состоянии не показывают значительного прироста примесей, что указывает на путь разложения, опосредованный влагой, при этом термическое разложение представляет меньшую проблему (см. Таблицу 28 и Фиг. 22).

Таблица 28. Количественное содержание АФИ и данные по примесям для SDI-состава «Соединение А и НРМСАС-М 40:60» в сравнении с насыпным кристаллическим АФИ после 10 недель исследований стабильности

Материал	Соединение А как свободное основание (FB)	SDI-состав «Соединение А FB и НРМСАС-М 40:60»				
Условия	-	t=0	4 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	10 нед. при 40°C/75% RH (в открытом виде)	4 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)	10 нед. при 40°C/75% RH (в закрытом виде)
RRT						
0,33	0,05%	0,06%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,05%	0,06%
0,63				Обнаружено, <0,05%		
0,63				Обнаружено, <0,05%		
0,66			Обнаружено, <0,05%	0,06%		
0,74			0,08%	0,22%		Обнаружено, <0,05%
0,77			0,05%	0,08%		Обнаружено, <0,05%
0,77		0,09%	0,06%	0,12%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80		Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%		
0,81				Обнаружено, <0,05%		
0,82		Обнаружено, <0,05%	0,06%	0,09%	Обнаружено, <0,05%	0,05%
0,84				Обнаружено, <0,05%		
0,85	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,21%	0,51%	0,06%	0,09%
0,86			0,07%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,88		0,07%	0,10%	0,16%	Обнаружено, <0,05%	0,05%
0,89			0,05%	0,10%		
0,90			0,14%	0,32%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,92		Обнаружено, <0,05%	0,13%	0,27%	Обнаружено, <0,05%	0,05%
0,93	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	0,10%	0,05%	0,05%

0,93			Обнаружено, <0,05%			
0,94		Обнаружено, <0,05%	0,11%	0,19%	0,05%	0,08%
0,99			0,06%	0,19%		
Всего	0,05%	0,22%	1,17%	2,41%	0,21%	0,45%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	100,0	38,7±0,0	37,7±0,5	37,2±0,1	38,2±1,1	38,9±0,1

3.7. Демонстрационная серия SDI

3.7.1. Получение демонстрационной серии SDI

[00249] Основываясь на фармакокинетических показателях SDI-суспензий Соединения А, приготовленных из SDI-составов для оценки пригодности, а также на показателях растворения, полученных *in vitro*, и данных 4-недельных испытаний стабильности, состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60» был избран в качестве лидирующего SDI-состава для дальнейших действий по разработке таблеточных форм. Демонстрационная серия была изготовлена в соответствии с нормами GLP в опытно-промышленном масштабе.

3.7.2. Определение характеристик демонстрационной серии SDI-состава

[00250] Сухой демонстрационный SDI-состав характеризовали методами рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), сканирующей электронной микроскопии (SEM), модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (MSDC), парофазной газовой хроматографии (GC-HS) и определением количественного содержания АФИ и примесей методом ВЭЖХ. Определение количественного содержания АФИ и примесей методом ВЭЖХ также проводили для распыляемого раствора и влажного SDI-состава, чтобы увидеть любые признаки возможного химического разложения, происходящего в случае избыточного передерживания указанного раствора или влажного SDI-состава.

[00251] GC-HS-анализ применяли для измерения уровней остаточного ацетона, оставшегося в SDI-материале Соединения А после вторичной сушки, в образцах, отобранных до вторичной сушки, «влажного SDI», и в дополнительные временные точки для получения кривой сушки, показывающей процесс удаления ацетона из SDI-материала с течением времени. Остаточный растворитель находился ниже предельно-допустимого уровня, принятого ICH уже через 2 часа и не регистрировался через 18,5 часов. В Таблице

29 представлены результаты определений остаточного ацетона для демонстрационной серии SDI-состава.

Таблица 29. Сводка данных для построения кривой сушки, полученных методом GC-MS для демонстрационного SDI-состава Соединения А после вторичной сушки

Описание образца	Остаточный ацетон (ppm)
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», t=0	28000
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», t=2 ч	3200
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», t=9 ч	430
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», t=18,5 ч	<200
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», t=24 ч	
Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60», выгруженный примерно через 36 ч	

[00252] Термический анализ, проведенный методом MDSC, был выполнен на влажном SDI, как в герметичных, так и в негерметичных тиглях, чтобы наблюдать подавление T_g из-за остаточного содержания растворителя, действующего как пластификатор, а также на полностью высушенном материале и SDI-составе, собранном из камеры распылительной сушки. Результаты, полученные в герметичных условиях, показывают, что T_g была понижена до 80°C из-за остаточного ацетона, что не является проблемным уровнем для физической стабильности. Все другие образцы в ходе MDSC-анализа демонстрировали T_g , аналогичную предыдущим данным (см. Фиг. 23 и Таблицу 30 ниже).

Таблица 30. Данные MDSC-анализа для демонстрационной серии SDI Соединения А

Составы	Измеренная T_g (°C)
Влажный SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60» (в герметичном тигле)	80
Влажный SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60» (в негерметичном тигле)	99
Влажный SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60» (из циклонного сепаратора)	99
Влажный SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60» (из камеры)	99

[00253] Исследования методом XRPD также выполняли на влажном SDI-составе, чтобы видеть любые возможные признаки проблем с физической стабильностью при продолжительном воздействии высоких уровней ацетона. Результаты показывают, что демонстрационный SDI-состав оставался аморфной дисперсией и никаких кристаллических пиков не наблюдалось (Фиг. 24).

[00254] Морфологию поверхности частиц влажного SDI-состава демонстрационной серии исследовали методом сканирующей электронной микроскопии. Наблюдали

типичную для SDI морфологию частиц, включающую целые и разрушенные сферы с гладкими поверхностями. Ни в одном образце на протяжении построения всей кривой сушки не наблюдалось никакого кристаллического материала, что указывает на то, что в присутствии высоких уровней ацетона никакой низкоуровневой кристаллизации не происходит.

[00255] Исследования стабильности распыляемого раствора демонстрационной серии SDI-состава проводили по нескольким временным точкам при температуре окружающей среды. Через 8 суток исследований в распыляемом растворе никакого прироста содержания примесей не наблюдалось (см. Таблицу 31 ниже).

Таблица 31. Данные по стабильности распыляемого раствора демонстрационной серии SDI-состава Соединения А

Материал	Соединение А FB (свободное основание)	Распыляемый раствор состава «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60»			
Условия	RT	RT, t=0	RT, t=2 суток	RT, t=5 суток	RT, t=8 суток
RRT					
0,32	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,53	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,66	0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,71	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%		
0,77	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%		
0,77	Обнаружено, <0,05%				
0,80	Обнаружено, <0,05%				
0,85	Обнаружено, <0,05%				
0,88					
0,93	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
Всего	0,05%	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	99,8	1,8±0,0	1,9±0,0	1,9±0,1	1,9±0,0

[00256] Химическая стабильность влажного SDI-состава показала результаты, очень сходные с данными по распыляемому раствору, т.е. без наблюдаемого прироста содержания примесей в течение 7-суточного периода (см. Таблицу 32 ниже).

Таблица 32. Данные по стабильности демонстрационной серии влажного SDI-состава Соединения А.

Материал	Соединение А FB (свободное основание)	Влажный SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60»			
Условия	RT	RT, t=0	RT, t=1 сутки	RT, t=4 суток	RT, t=7 суток
-					
RRT					
0,32	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,53	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,66	0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,71	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		
0,77	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,77		Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,82					Обнаружено, <0,05%
0,85	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		0,05%	0,05%
0,86				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,93	Обнаружено, <0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,94				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
Всего	0,05%	0,10%	0,00%	0,09%	0,05%
Количественное содержание АФИ (масс. %)	99,8	37,0±2,9	39,0±0,3	39,3±0,1	39,5±0,0

[00257] Были собраны все характеристики сухой демонстрационной серии SDI-состава.

3.8. Разработка твердой дозированной лекарственной формы для перорального приема

3.8.1. Разработка прототипных таблеточных форм

[00258] Получали таблетки с содержанием АФИ 50 и 150 мг. Оптимизацию состава таблеток проводили с учетом варьируемых показателей рецептуры: % загрузки SDI, типа и концентрации разрыхлителя, присутствия связующего, типа используемого наполнителя и класса используемой МСС. Показатели качества таблеток, совершенствуемые в процессе оптимизации продукта, включали прочность таблеток на раздавливание, время полного распада, формуемость и прессуемость таблеток.

[00259] В Таблице 33 вкратце представлен состав таблеточных форм для смесей, оцениваемых на пригодность.

Таблица 33. Таблеточные формы Соединение А FB: HPMCAS-M*

Товарная партия № K9-983-	22-F1	24-F3	24-F4	26-F5	26-F6	28-F7	29-F8
Компонент	Содержание (масс./масс. %)						
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	55,00	55,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00
МСС (PH-105)	19,50	20,50	15,50	15,50	16,50	-	11,50
МСС (PH-101)	-	-	-	-	-	15,50	-
Маннит (Pearlitol 100 SD)	19,50	20,50	15,50	-	-	-	-
Лактоза (Flow Lac 90)	-	-	-	15,50	16,50	15,50	15,50
Ac-Di-Sol	4,00	2,00	2,00	2,00	-	2,00	2,00
Cab-O-Sil	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Стеарилфумарат натрия	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPC Nisso SSL SFP	-	-	-	-	-	-	4,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

*При производстве товарной партии K9-983-22-F2 была допущена ошибка расчета по формулам, поэтому эти данные не включены.

[00260] Чтобы исследовать эффект добавления внегранулярно фракции Ac-Di-Sol, смесь из партии № K9-983-26-F5 дополнительно перерабатывали в смеси партий K9-983-33-1 и K9-983-34-2 (Таблица 34) при загрузке 65% и 55% SDI. Для партии K9-983-33-1 наблюдали более низкую тенденцию к зависимости прочности таблеток на раздавливание от давления прессования, аналогичную партиям с более высоким (65%) содержанием SDI, равно как и более быстрые времена распада. При сравнении % истираемости этих серий обнаружили, что таблетки с более высоким содержанием SDI имели более высокие потери в испытаниях

на истираемость (~20%) при более низких усилиях прессования. Эти результаты в совокупности подразумевали, что увеличение содержания SDI в таблетках приводило к получению таблеток с более слабыми силами связывания. Таким образом, содержание SDI в 55% было определено как наиболее оптимальное для данной лекарственной формы. В составах партий К9-983-37 и К9-983-38 исследовали полное внутригранулярное добавление Ac-Di-Sol и добавление Kollidon CL-F в качестве разрыхлителя. Замена содержания Ac-Di-Sol до полного внутригранулярного добавления приводила к сопоставимому времени распада, однако замена разрыхлителя на Kollidon CL-F приводила к непропорциональному увеличению времен распада при увеличении усилия прессования, при этом таблетка, спрессованная под давлением 300 МПа, вообще не распадалась.

Таблица 34. Прототипные таблеточные формы составов «Соединение А FВ и HPMCAS-M»

Товарная партия № К9-983-	33-1	34-2	37	38
Компонент	Содержание (масс./масс. %)			
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	65,00	55,00	55,00	55,00
MCC (PH-105)	11,50	16,50	16,50	16,50
FlowLac 90	15,50	20,50	20,50	20,50
Ac-Di-Sol	1,00	1,00	2,00	-
Kollidon CL-F	-	-	-	2,00
Cab-O-Sil	1,00	1,00	1,00	1,00
SSF	0,50	0,50	0,50	0,50
Всего внутригранулярно	94,50	94,50	95,50	95,50
MCC (PH-200)	4,00	4,00	4,00	4,00
Ac-Di-Sol	1,00	1,00	-	-
SSF	0,50	0,50	0,50	0,50
Всего внегранулярно	5,50	5,50	4,50	4,50
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

3.8.2. Масштабирование технологии и производство демонстрационной серии лидирующей лекарственной формы

[00261] Исходя из результатов, полученных на сериях для оценки пригодности, рецептурная смесь К9-983-37 была отобрана для более масштабного производства на роторном прессе. Полная блок-схема технологического процесса для производства демонстрационной серии способом общей грануляции представлена на Фиг. 25.

[00262] Анализ размеров частиц для смеси на стадии грануляции и конечной смеси приведен в Таблице 35, откуда видно, что конечная смесь содержала 19,18% мелких фракций. Процесс сухого гранулирования улучшал реологические свойства смесей за счет снижения индекса Хауснера с 1,81 до 1,38 и уплотнения смеси за счет увеличения насыпной плотности с 0,32 до 0,58 г/см³ (см. Таблицу 36). Исходя из характеристик конечной смеси, определили, что она является подходящей для прессования таблеток.

Таблица 35. Внутрипроизводственные данные по распределению частиц по размерам в демонстрационной серии с содержанием Соединения А 220 мг/г в процессе общей грануляции

Меш / мкм	Мельница 2 (гранулирование) % удержания	Смесь 3 (конечная смесь) % удержания
18/1000	0,39	0,41
20/841	0,79	0,41
30/595	19,72	18,37
40/420	20,07	17,14
60/250	16,84	16,33
120/125	11,83	13,88
200/74	9,07	14,29
Нижний поддон	21,29	19,18
Всего	100,00	100,01

Таблица 36. Внутрипроизводственные характеристики смеси демонстрационной серии с содержанием Соединения А 220 мг/г в процессе общей грануляции

Стадия	Партия	Стадия процесса	Насыпная плотность (г/куб. см)	Плотность после уплотнения (г/куб. см)	Индекс Хауснера
Смесь 2	K9-983-53	Внутригранулярная смесь	0,32	0,58	1,81
Мельница 2	K9-983-53	Гранулирование	0,55	0,80	1,45
Смесь 3	K9-983-56	Конечная смесь	0,58	0,80	1,38

[00263] Промышленный регламент для составов таблеток приведен ниже в Таблице 37.

Таблица 37. Промышленный регламент для таблеток с содержанием Соединения А 50 мг и 150 мг. Партии: K9-983-58, 62

		Прототипная и демонстрационная серия	Серия GMP
Компонент	Фармакопейный класс	масс./масс. %	масс./масс. %
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	Лекарственное вещество (Patheon ORP)	55,00	55,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-105)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	16,50	16,50
Лактозы моногидрат (Flow Lac 90)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	20,50	20,50
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	1,00	2,00
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	2,00	1,00
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	0,50	0,50
Всего внутригранулярно			95,50
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-200)	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	4,00	4,00
Стеарилфумарат натрия	Фарм. США/НФ, Евр. фарм.	0,50	0,50
Всего внегранулярно			4,50
Всего в таблетке			100,00

[00264] Серии увеличенного масштаба были произведены до демонстрационной серии, чтобы выработать профили прессования таблеток для каждой дозировки таблеток. На Фиг. 26 представлены различные графики, демонстрирующие профили прессования для таблеток обеих дозировок в сравнении с профилем прессования, построенным для лидирующей серии из использованных при оценке пригодности АФИ (150 мг). Прессуемость - это способность смеси к уменьшению объема под действием давления. Как видно из Фиг. 26А, наблюдается устойчивое снижение пористости таблеток как для таблеточных составов, используемых при масштабировании производства, так и для серии, используемой для оценки пригодности, до давления прессования 200 МПа, что говорит о хорошей прессуемости смесей. С другой стороны, формуемость - это способность смеси под давлением давать компакт определенной прочности. Как видно из Фиг. 26В, для таблеток с дозировкой 150 мг, таблетки серии, используемой для оценки пригодности, при более низкой прочности на раздавливание являются немного более пористыми, чем таблетки серии, используемой при масштабировании производства. Это может быть связано с различиями в производственном оборудовании, используемом для получения

серий, например, переход от однопуансонного пресса (с одной пресс-станцией) в случае серии, используемой для оценки пригодности, к роторному прессу в случае демонстрационной серии может привести к более прочному компакт за счет устранения воздушных карманов, более качественного перераспределения частиц и более тесной их упаковки. Линии на графике таблетированности, отображающие значения прочности таблеток на раздавливание в зависимости от увеличения давления прессования (Фиг. 26С), для серии, используемой для оценки пригодности, и для демонстрационной серии совмещаются в случае таблеток с дозировкой 150 мг.

[00265] Время распада для таблеток, произведенных на роторном прессе (для таблеток обоих размеров), возросло по сравнению с таблетками, произведенными на однопуансонном прессе (с одной пресс-станцией). Различия в наблюдаемом времени распада можно объяснить изменением оснастки под таблетки большего размера, а также различиями в таблетировочных прессах.

[00266] На основании полученных профилей прессования для производства таблеток обеих дозировок было выбрано давление прессования 150 МПа. Таблетки контролировали по массе (г), толщине (мм) и прочности на раздавливание (кПа) через каждые 5 минут в течение всего процесса. Отбор образцов сыпного продукта проводили в конце производства серии для определения % истираемости и распадаемости.

[00267] Общая характеристика (Таблица 38) таблеток 50 мг (К9-983-58) показала, что прессование под давлением сжатия 150 МПа приводит к таблеткам со временем распада ~1 минута, прочностью на раздавливание 10-13 кПа и истираемостью 0,00%. Диапазон давлений прессования 125-175 МПа позволял получить таблетки с приемлемыми свойствами. Для таблеток 150 мг было определено, что время распада таблеток чувствительно к изменению в давлении прессования, при этом снижение времени распада (до ~ 1 мин) наблюдалось при прессовании таблеток под давлением около 125 МПа. Прессование таблеток в диапазоне давлений прессования 150-175 МПа давало таблетки с приемлемыми таблеточными свойствами. Эти таблетки имели время распада 1-2 минуты, прочность на раздавливание 23-26 кПа и истираемость 0,029%.

Таблица 38. Комплексные испытания таблеток Соединения А, полученных в демонстрационном производственном процессе, партия 50 мг: К9-983-58 и партия 150 мг: К9-983-61

Дозировка таблеток, партия №	Прочность таблетки на раздавливание (кПа)	Время распада (мм:сс) (n = 6)		% истираемости
		Время первой	Время последней	
50 мг, К9-983-58	9,8-13,4	00:40	01:02	0,00
150 мг, К9-983-61	23,3-26,4	01:02	01:41	0,029

3.9. Аналитическое исследование таблеток Соединения А

[00268] Прототипные таблеточные формы исследовали на растворение в условиях недостаточного разбавления. Показатели растворения прототипных таблеток проверяли в испытаниях на растворение в условиях недостаточного разбавления (см. Фиг. 27 и Таблицу 39). Все таблетки показывали значительно более низкие уровни растворения по сравнению с их исходными SDI-составами, особенно таблетки с дозировкой 50 мг, что говорит о том, что таблеточная лекарственная форма не дает возможности полного высвобождения и последующего растворения SDI-состава, содержащегося в таблетке.

Таблица 39. Данные по растворению в условиях недостаточного разбавления для прототипных таблеток Соединения А при 100 об/мин

Образец	Партия №	Общее содержание АФИ $C_{\max GB}$ (мкгА/мл)	Общее содержание АФИ $C_{\max FaSSIF}$ (мкгА/мл)	Общее содержание АФИ $AUC_{35-210 FaSSIF}$ (мин*мкгА/мл)	Общее содержание АФИ C_{210} (мкгА/мл)
Прототипная таблетка SDI-состава Соединения А, 50 мгА	К9-983-45	2	67,4	8200	67,4
Прототипная таблетка SDI-состава Соединения А, 150 мгА	К9-983-47	8	108,5	15000	108,5
SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	К9-983-12	91	130,3	20000	130,3

[00269] В попытке увеличить высвобождение АФИ во время испытаний на растворение в условиях недостаточного разбавления, скорость лопастной мешалки увеличивали до 150 об/мин, а на 210-минутной отметке включали турбо-режим вращения («infinity spin») на 250 об/мин (см. Фиг. 28 и Таблицу 40 ниже). Это увеличение скорости вращения лопастной мешалки обеспечило очень схожий профиль растворения для таблеток 150 мг, однако,

растворение для таблеток 50 мг все еще оставалось довольно низким, без какого-либо наблюдаемого эффекта от использования турбо-режима «infinity spin».

Таблица 40. Данные по растворению в условиях недостаточного разбавления для прототипных таблеток Соединения А при 150 об/мин и 250 об/мин

Образец	Партия №	Общее содержание АФИ $C_{\max GB}$ (мкгА/мл)	Общее содержание АФИ $C_{\max FaSSIF}$ (мкгА/мл)	Общее содержание АФИ $AUC_{35-210 FaSSIF}$ (мин*мкгА/мл)	Общее содержание АФИ C_{210} (мкгА/мл)
SDI-состав «Соединение А FB и HPMCAS-M 40:60»	D-19-046	72	124,4	19000	124,4
Прототипная таблетка SDI-состава Соединения А, 50 мгА	K9-983-45	16	78,6	10500	78,6
Прототипная таблетка SDI-состава Соединения А, 150 мгА	K9-983-47	22	112,0	18000	109,7

[00270] SDD-дисперсии обеспечивали хорошую пероральную экспозицию у яванских макак. См. Таблицу 41 и Фиг. 29.

Таблица 41. Пероральное воздействие SDD-дисперсий у яванских макак

Группа	Время	Концентрация (нг/мл)					AUC_{0-24} (нг*ч/мл)
		Животное 1*	Животное 2	Животное 3	Среднее	SD	
SDD1 «Соединение А, HPMCAS-L и TPGS 25:70:5»	0,25	44,8	70,6	65,3	60	14	27658
	0,5	167	183	175	175	8	
	1	982	325	417	575	356	
	2	1600	664	949	1071	480	
	4	3430	1450	1850	2243	1047	
	8	2120	912	2980	2004	1039	
	12	986	494	1880	1120	703	
	24	292	480	618	463	164	
SDD2 «Соединение А и HPMCAS-M 40:60»	0,25	48,2	21,7	15,7	29	17	24055
	0,5	205	138	131	158	41	
	1	1130	397	378	635	429	
	2	1980	870	1250	1367	564	
	4	3080	2460	2350	2630	394	
	8	1890	1190	1510	1530	350	
	12	1060	691	791	847	191	
	24	393	250	250	298	83	
SDD3 «Соединение А и HPMC	0,25	75,6	25,3	28,2	43	28	15221
	0,5	233	161	99	164	67	
	1	651	354	354	453	172	

25:75»	2	719	601	732	684	72	
	4	3540	1570	1410	217	1186	
	8	1380	800	765	982	345	
	12	720	331	348	466	220	
	24	233	57,7	96,2	129	92,1	
SDD4 «Соединение А и HPMC 40:60»	0,25	27,5	9,54	10,9	16	10	16297
	0,5	105	36,4	61,5	68	35	
	1	282	164	194	213	61	
	2	1290	394	509	731	488	
	4	1610	1610	1280	1500	191	
	8	1070	1360	667	1032	348	
	12	924	716	363	668	284	
	24	505	189	130	275	202	

4. Выводы

[00271] Исходя из данных физико-химических исследований и проверки показателей растворения *in vitro*, SDI-составы и таблетки Соединения А должны обеспечивать существенно более высокое воздействие *in vivo* по сравнению с кристаллическим АФИ. Были успешно произведены таблетки как на 50 мг, так и на 150 мг АФИ, содержащие SDI-состав «Соединение А и HPMCAS-M 40:60», в виде таблеток с немедленным высвобождением. Для оценки эффективности лекарственных форм будут проведены дальнейшие исследования *in vivo* и клинические испытания.

Пример 2: Доклинические исследования, демонстрирующие активность и эффективность Соединения А как самого по себе, так и в комбинации с ингибитором PDx

Доклиническая фармакология

Фармакология *in vitro*

[00272] Для определения эффективности и механизма действия Соединения А проводили серию клеточных анализов в клеточных линиях и в первичных иммунных клетках.

Активность соединения А *in vitro* в клеточных линиях мышей и крыс

[00273] Способность Соединения А ингибировать AHR-зависимую экспрессию гена Cyp1A1 изучали *in vitro* путем измерения изменений ферментативной активности Cyp1A1 в 2 клеточных линиях гепатомы грызунов после стимуляции агонистом AHR. Клетки

мышью HEPA1.6 и крысиной H411E гепатомы обрабатывали агонистами AHR, а именно VAF347 и L-кинуренином, соответственно, в присутствии Соединения А в нескольких концентрациях в течение 24 часов. После этого оценивали ингибирование экспрессии гена Cyp1A1 путем измерения ферментативной активности Cyp1A1 с использованием аналитической тест-системы P450-Glo. В мышинных клетках Hepa1.6, обработанных 2 мкМ VAF347, Соединение А ингибировало AHR-зависимую экспрессию Cyp1A1 концентрационно-зависимым образом со средним значением IC₅₀ равным 36 нМ. В клетках крысиной гепатомы H411E, обработанных 100 мкМ L-кинуренином, Соединение А ингибировало AHR-зависимую экспрессию Cyp1A1 концентрационно-зависимым образом со средним значением IC₅₀ равным 151 нМ.

Активность Соединения А и его метаболитов *in vitro* в клеточной линии человека

[00274] Для изучения ингибирующей активности Соединения А в отношении AHR-опосредованной транскрипционной активации в линии репортерных клеток HepG2 DRE-Luc проводили эксперименты в условиях *in vitro*. Эта клеточная линия гепатомы человека стабильно экспрессирует репортерный ген люциферазы под контролем AHR-чувствительных энхансерных элементов DRE (Han, 2004). Для активации AHR репортерные клетки HepG2 DRE-Luc обрабатывали 80 нМ VAF347. Соединение А ингибировало VAF347-стимулируемую экспрессию люциферазы концентрационно-зависимым образом со средним значением IC₅₀ равным 91 нМ (n=2).

[00275] Ингибирующую активность человеческих метаболитов Соединения А, а именно Соединения В и Соединения С, также определяли в клеточной линии HepG2 DRE-Luc. Репортерные клетки стимулировали действием 80 нМ VAF347 и каждого метаболита в нескольких концентрациях. Было показано, что оба метаболита Соединения А эффективно ингибируют AHR-зависимую экспрессию люциферазы концентрационно-зависимым образом. IC₅₀ для Соединения В составила 23 нМ, а для Соединения С IC₅₀ составила 213 нМ (n=2 для обоих).

Активность Соединения А в мононуклеарных клетках периферической крови яванских макак *in vitro*

[00276] Влияние Соединения А на экспрессию AHR-зависимого гена оценивали в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) яванских макак для оценки его активности у не относящихся к грызунам токсикологических видов. Клетки PBMC

яванского макака обрабатывали *ex vivo* Соединением А, а генную экспрессию АНР-зависимых генов CYP1B1 и самого АНР количественно определяли с использованием специализированных заказных панелей реактивов Quantigene Plex (QGP). Соединение А ингибировало гены Cyp1B1, являющиеся мишенями для АНР, и сам АНР концентрационно-зависимым образом со средним значениями IC₅₀, равными 6 и 30 нМ, соответственно, демонстрируя ингибирование АНР в клетках PBMC у отличных от человека видов приматов.

Активность Соединения А *in vitro* в Т-клетках и цельной крови человека

[00277] Рецептор АНР играет ключевую роль в иммунных клетках, и для обращения иммунной супрессии и активации Т-клеток предложено его ингибирование. Способность Соединения А ингибировать АНР-зависимую экспрессию CYP1A1 и выработку цитокинов оценивали в первичных Т-клетках человека. АНР непосредственно регулирует экспрессию иммуносупрессорного цитокина IL-22. Т-клетки человека, выделенные из PBMC здоровых доноров, активировали тетрамером CD3/CD28 и инкубировали в течение 24 часов с Соединением А. Клеточные конгломераты перерабатывали с целью выделения РНК и проведения анализа на CYP1A1 с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Для анализа на количественное содержание цитокинов CD3/CD28-активированные Т-клетки обрабатывали Соединением А, и через 48 часов собирали культуральные супернатанты для анализа на уровни IL-22 с использованием планшетов V-plex IL-22 от Meso Scale Discovery. Соединение А ингибировало АНР-зависимую экспрессию генов в активированных Т-клетках человека путем снижения экспрессии CYP1A1 концентрационно-зависимым образом. Было определено, что IC₅₀ составляет 63 нМ. Соединение А также ингибировало секрецию IL-22 активированными Т-клетками концентрационно-зависимым образом со значением IC₅₀ равным 7 нМ.

[00278] Для дальнейшего изучения влияния Соединения А на базальную и лиганд-активируемую АНР-зависимую экспрессию генов в иммунных клетках человека образцы крови от 2 здоровых человеческих доноров подвергали *ex vivo* воздействию Соединения А в присутствии или в отсутствие 20 мкМ L-кинурина для активации АНР. Через 24 часа клетки оценивали на экспрессию генов CYP1B1. В образцах цельной крови без АНР-активации базальные уровни экспрессии CYP1B1 подавлялись при обработке Соединением А у обоих доноров (см. Фиг. 30А). Соединение А также ингибировало индуцированный

лигандом AHR, а именно L-кинуренином, ген CYP1B1 в обработанной цельной крови от 2 различных доноров (см. Фиг. 30B). У обоих доноров концентрации Соединения А >0,5 мкМ ингибировали экспрессию гена CYP1B1 более чем на 50% в базальных и лиганд-активированных условиях.

Фармакология *in vivo*

[00279] Активация AHR кинуренином или другими лигандами изменяет экспрессию множественных иммуномодулирующих генов, приводя к иммуносупрессии как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе (Opitz, 2011). Эта AHR-опосредованная иммуносупрессия играет роль при раке, поскольку его активность препятствует распознаванию и атаке иммунными клетками растущих опухолей (Murray, 2014; Xue, 2018; Takenaka, 2019). Для демонстрации целевого ингибирования AHR в фармакодинамических исследованиях и в TGI проводили исследования *in vivo* на нескольких моделях опухолей с Соединением А в качестве единственного агента и в комбинации с ингибитором контрольных точек анти-PD-1.

Фармакодинамика Соединения А в печени и селезенке мышей

[00280] Фармакодинамическое действие Соединения А на ингибирование AHR-зависимой экспрессии генов в печени и селезенке исследовали на мышах C57BL/6. В данном исследовании AHR активировали путем перорального введения мышам VAG539, являющегося пролекарством для активного агониста VAF347 (Hauben, 2008).

[00281] Самкам мышей C57BL/6 через желудочный зонд вводили носитель или агонист AHR VAG539 в дозе 30 мг/кг. У некоторых мышей пероральное введение Соединения А в дозах 5, 10 и 25 мг/кг сразу же сопровождалось введением VAG539. Мышей умерщвляли через 4 и 10 часов после введения дозы, экстрагировали РНК и количественно определяли экспрессию гена CYP1A1 и мышинной глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы гена домашнего хозяйства. Уровни экспрессии мРНК гена CYP1A1 для каждой группы дозирования в тканях печени и селезенки нормализовали относительно контрольной группы.

[00282] После введения 30 мг/кг только одного VAG539 экспрессия AHR-зависимого CYP1A1 в печени повышалась в 895 раз через 4 часа и в 132 раза через 10 часов после обработки. При совместном введении с Соединением А повышенная экспрессия мРНК CYP1A1 в печени подавлялась дозозависимым образом (Фигура 2). Полное подавление

прироста мРНК CYP1A1, индуцированного действием VAG539, наблюдали при дозе Соединения А в 25 мг/кг. Индукция экспрессии CYP1A1 посредством VAG539 в селезенке мыши была ниже, показывая увеличение в 12,9 раза через 4 часа и в 1,8 раза через 10 часов после обработки. Совместное введение Соединения А и VAG539 приводило к дозозависимому ингибированию индукции мРНК CYP1A1 в селезенке, причем полное ингибирование достигалось через 4 часа в случае, когда мышам вводили 25 мг/кг Соединения А (Фигура 31). Данное исследование демонстрирует дозозависимое и целевое ингибирование АНР Соединением А в печени и селезенке мыши.

Активность Соединения А в комбинации с антителом анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) в модели ортотопической мышинной меланомы B16-IDO1

[00283] Влияние обработки Соединением А самим по себе и в комбинации с антителом анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) на рост опухоли определяли на мышинной сингенной модели ортотопической меланомы C57Bl/6. Опухолевые клетки меланомы мышей B16-F10 были получены генной инженерией для сверхэкспрессии гена IDO1, который известен тем, что катаболизирует триптофан в кинуренин, тем самым активируя АНР (Holmgaard, 2015).

[00284] Самкам мышей C57Bl/6 внутрикожно инокулировали опухолевые клетки B16-IDO1. После развития опухолей, животных обрабатывали носителем, Соединением А, антителом анти-PD-1 или комбинацией антитела анти-PD-1 и Соединения А. Соединение А (25 мг/кг) вводили перорально один раз в сутки (QD) в течение 12 суток, в то время как антитело анти-PD-1 (250 мкг/мышь) вводили внутривентрально (в/б) каждые 3 суток, в общей сложности 5 доз.

[00285] Введение антитела анти-PD-1 приводило к TGI 51,4% ($p=0,025$) по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Комбинация соединения А и антитела анти-PD-1 приводила к значительному TGI порядка 86% ($p=0,0001$) по сравнению с носителем и порядка 71,2% ($p=0,0109$) по сравнению с группой монотерапии антителом анти-PD-1, которая приводила к 1 CR (полному ответу) (см. Фиг. 32). Эти данные демонстрируют комбинированный эффект Соединения А и антитела анти-PD-1 на TGI в мышинной модели меланомы.

Влияние Соединения А самого по себе и в комбинации с антителом анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) на рост опухоли и выживаемость хозяина у мышей, несущих модель колоректального мышинного рака CT26.WT

[00286] Влияние Соединения А самого по себе и Соединения А в комбинации с антителом анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) на TGI и выживаемость опухоли оценивали в сингенной модели колоректального рака CT26.WT. Самкам мышей Balb/cJ подкожно инокулировали опухолевые клетки и через 4 дня после инокуляции перорально в режиме QD (один раз в сутки) вводили Соединение А (10 мг/кг или 25 мг/кг) или носитель, в общей сложности 53 дозы. Одновременно дважды в неделю в/б вводили антитело анти-PD-1 (10 мг/кг), в общей сложности 5 доз.

[00287] Соединение А, применяемое само по себе, приводило к значительному TGI по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Пероральное введение 10 и 25 мг/кг Соединения А приводило к TGI равному 39,8% ($p=0,0061$) и 40,9% ($p=0,0015$), соответственно, по сравнению с мышами, получавшими носитель. Введение в/б антитела анти-PD-1 приводило к TGI порядка 72,1% ($p \leq 0,0001$) по сравнению с мышами, получавшими носитель. Комбинация 10 мг/кг или 25 мг/кг Соединения А и антитела анти-PD-1 приводила к значительному TGI порядка 72,9% ($p \leq 0,0001$) и 86,5% ($p \leq 0,0001$), соответственно, по сравнению с мышами, получавшими носитель (см. Фиг. 33). Комбинация 25 мг/кг Соединения А с антителом анти-PD-1 приводила к полным ответам (CR) у 7 из 10 мышей (повторное внесение опухоли начинали через >95 дней после определения CR), тогда как антитело анти-PD-1 в качестве монотерапии приводило к 4 случаям CR. Следовательно, комбинация 25 мг/кг Соединения А с антителом анти-PD-1 продемонстрировала преимущество в выживаемости по сравнению с монотерапией антителом анти-PD-1 (Фиг. 34). Комбинация 10 мг/кг Соединения А с антителом анти-PD-1 также привела к случаям CR у 2 мышей.

[00288] Через ≥ 95 дней после появления CR у мышей, получавших комбинацию Соединения А и антитела анти-PD-1, животным, у которых наблюдали –ответ, повторно вводили клетки CT26.WT. В качестве положительного контроля образования опухоли клетки CT26.WT также вводили пяти наивным мышам. Через двадцать один день после клеточной инокуляции у всех наивных мышей были опухоли, однако у мышей CR из группы, получавшей только антитело анти-PD-1, или из групп, получавших Соединение А в дозе 10 мг/кг и антитело анти-PD-1, роста опухоли обнаружено не было. В группе получавших 25 мг/кг Соединения А и антитело анти-PD-1 1 мышь CR имела небольшую опухоль ($>104 \text{ мм}^3$), а 6 из 7 мышей CR не имели какого-либо обнаруживаемого роста

опухоли, что демонстрировало наличие клеточной памяти у Т-клеток в отношении клеток СТ26.WT.

[00289] Эти исследования показывают, что противоопухолевая активность Соединения А проявляет синергизм и усиливает активность ингибиторов блокады иммунных контрольных точек.

Пример 3. Открытое исследование Фазы 1 с нарастанием доз и применением максимальной переносимой дозы в расширенной популяции в отношении Соединения А, перорального ингибитора арил-гидрокарбонового рецептора (AHR), у пациентов с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями и уротелиальной карциномой

1. Цели:

Первичные:

- Определить максимально переносимую дозу (MTD) и охарактеризовать дозолимитирующую токсичность (DLT) Соединения А
- Оценить дополнительную безопасность и переносимость Соединения А, включая острую и хроническую токсичность, при определении дозы Соединения А, рекомендуемой для Фазы 2 (RP2D)

Вторичные:

- Оценить и охарактеризовать ФК Соединения А и любых его основных активных метаболитов
- Оценить реакцию на заболевание при лечении Соединением А
- Оценить фармакодинамические иммунные эффекты Соединения А в отобранных парных биопсиях опухоли

Исследовательские:

- Оценить фармакодинамические эффекты Соединения А на экспрессию целевого гена AHR в парных пробах крови и парных биопсиях опухоли
- Оценить фармакодинамические эффекты Соединения А на периферические иммунные клетки и хемокин/цитокин в парных пробах крови
- Оценить потенциальные базовые биомаркеры в опухоли или крови для лучшего понимания взаимосвязи между лечением Соединением А и ответом или резистентностью.

2. Конечные результаты:

Первичные:

- Идентификация дозы, которая считается приемлемой в соответствии с дизайном исследований на модифицированный интервал вероятности токсичности (mTPI-2)
- Конечные результаты по безопасности: Частота нежелательных явлений (AE) в целом, по степени тяжести, связь с исследуемым препаратом, время возникновения, продолжительность явлений, продолжительность разрешения и принимавшиеся сопутствующие препараты

Вторичные:

- Определение ФК параметров Соединения А, включая период полувыведения ($t_{1/2}$), площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC) и максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме (C_{max})
- Предварительные конечные результаты по противоопухолевой активности согласно RECIST 1.1: частота объективного ответа (ORR), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), продолжительность лечения (DOT), частота контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DOR). Для пациентов с уротелиальной карциномой, по усмотрению исследователя, дополнительные конечные результаты по противоопухолевой активности включают оценку в соответствии с iRECIST
- Иммунные фармакодинамические конечные результаты: включают, но не ограничиваются ими, характеристику инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-клеток в биопсиях опухоли, собранных до и во время лечения Соединением А

Исследовательские:

- Изменения экспрессии гена-мишени AHR в клетках крови и опухолевых тканях после лечения исследуемым препаратом
- Изменения типов иммунных клеток, включая, но не ограничиваясь, циркулирующие хелперные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки и регуляторные моноциты, после лечения исследуемым препаратом
- Корреляция базовых биомаркеров опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, экспрессию белка AHR, IDO1 и TDO2, экспрессию целевого гена AHR и определение профиля генной экспрессии при иммунном ответе

Дизайн клинических исследований

[00290] Это несравнительное (неконтролируемое) исследование, с нарастанием доз и применением максимальной переносимой дозы в расширенной популяции, впервые проводимое на человеке (FII) для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности Соединения А, вводимого перорально пациентам с распространенными солидными опухолями и уротелиальной карциномой. Включение в исследование пациентов и непрерывная оценка безопасности будут осуществляться в соответствии с дизайном mTPI-2 (Guo, 2017). Решения об увеличении и снижении дозы будут приниматься Комитетом по анализу безопасности (SRC), в состав которого входят включенные в исследование врачи-исследователи и Спонсор. Для оценки доказательств предварительной противоопухолевой активности используется 2-ступенчатый дизайн Саймона (Simon, 1989).

[00291] За 28-дневным базовым Скрининговым периодом (от Дня -28 до Дня -1, включая 14-дневный Скрининговый период для оценок данных сканирования опухоли и, в некоторых случаях, предварительной биопсии) следует Подготовительный период введения однократной дозы (до 7 дней) для оценки ФК Соединения А без пищи (натошак). Для целей Подготовительного периода введения однократной дозы, если иное не указано особо или не обсуждалось со Спонсором, состояние натошак считается как факт отсутствия твердой пищи или жидкостей, за исключением воды и лекарственного средства, с полуночи, предшествующей приему однократной дозы, и до завершения 2-часового периода с момента приема Соединения А. Во время Периода лечения пациентам перед ежедневным приемом Соединения А рекомендуется употреблять пищу, содержащую ≥ 6 граммов жиров, в противном случае они должны придерживаться нормальной диеты. Группа лечения включает ежедневное пероральное введение Соединения А после еды. В этом расписании не запланированы какие-либо перерывы. Тем не менее, для целей проведения различных оценок по ходу исследования, 3 недели лечения (т.е. каждый 21 день) будут соответствовать 1 циклу терапии. Пациенты могут продолжать лечение вплоть до ситуации прогрессирования заболевания, случаев неприемлемой токсичности или отзыва согласия. После последнего приема исследуемого препарата должны производиться как минимум 30-дневный и 90-дневный Визиты контрольного наблюдения у врача через 30 дней и 90 дней (± 7 дней) соответственно. Если в течение этого периода предусмотрено начало

альтернативной терапии, Визиты контрольного наблюдения 30-го и/или 90-го дня следует проводить до приема первой дозы альтернативного лекарственного средства.

[00292] Архивная опухолевая ткань может быть собрана для исследования ядерной локализации опухолевого AHR в качестве прогностического биомаркера реакции заболевания на Соединение А у пациентов с уротелиальной карциномой. Пациенты с уротелиальной карциномой могут дать согласие на оценку ядерной локализации AHR до начала Скринингового периода. Предпочтение отдается пациентам с положительной оценкой. В течение доскринингового периода каких-либо ограничений по времени (например, окна) для данной оценки нет. Архивную опухолевую ткань следует использовать в течение 1 года с момента регистрации в архиве, если иное не согласовано со Спонсором.

[00293] Токсичность оценивается в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (AE) Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs)) (NCI-CTCAE v5.0). События дозолимитирующей токсичности (DLT) определены в настоящем документе. Будут оцениваться все AE, и для оценки безопасности и переносимости Соединения А будут получены лабораторные показатели (биохимический анализ крови, гематология, коагуляция, функция щитовидной железы и анализ мочи, как это указано в настоящем документе), основные показатели состояния организма и трёхкратная регистрация электрокардиограмм (ЭКГ) в 12 отведениях.

[00294] Для увеличения и подтверждения дозы с целью определения RP2D Соединения А применяется дизайн исследований на модифицированный интервал вероятности токсичности (mTPI-2) (Guo, 2017) с целевой нормой DLT приблизительно равной 30%. Исследуют несколько уровней доз Соединения А, запланированных от 200 мг QD (один раз в сутки) до 1600 мг ежедневно. Сниженные дозы Соединения А также доступны, если начальная доза сочтена непереносимой. Все решения о снижении и уменьшении доз будут базироваться на наличии событий DLT, происшедших при данной дозе в течение первого 21-дневного периода (Цикла 1), и будут приниматься SRC. В любой момент, когда события DLT превышают неприемлемый порог токсичности, дозу Соединения А снижают для всех пациентов, получающих лечение с данным уровнем дозы. Если пациент получает пользу и не имеет серьезных нежелательных явлений, возникших в результате лечения (TEAE),

этому пациенту может быть разрешено получать дополнительные дозы Соединения А в той же дозировке после обсуждения, проведенного между врачами-исследователем и Спонсором.

[00295] В ходе стадии увеличения дозы требуется по меньшей мере по 3 пациента на каждую увеличенную дозу. В зависимости от коэффициента накопления и частоты возникновения событий DLT на каждую новую дозу могут быть переведены 3, 4, 5 или 6 пациентов вплоть до момента, пока последний из этих пациентов не завершит 21-дневный период оценки DLT. Согласно дизайну mTPI-2 количество пациентов, включенных в исследование дозы, но еще не полностью проанализированных с целью оценки DLT, не может превышать количество оставшихся пациентов, находящихся под риском развития DLT до того, как доза будет официально считаться неприемлемо токсичной. В целом, в исследование при заданном уровне дозы могут быть включены от 3 до 14 пациентов. Введение Соединения А первым 2 пациентам в каждой новой дозовой когорте происходит ступенчато с промежутком по меньшей мере 15 часов. В любой момент времени, когда концентрация Соединения А в плазме крови приближается или превышает уровни, составляющие 75% от C_{max} равной 11200 нг/мл или AUC равной 188000 нг*ч/мл, при которых у приматов отмечено увеличение интервала QTc (т.е. при C_{max} 8400 нг/мл или при AUC 141000 нг*ч/мл), приращения дозы ограничивают величиной 50% от предыдущей дозы.

[00296] Увеличение дозы и расширение когорты подтверждения безопасности заканчиваются после того, как 14 пациентов получили лечение в любой из выбранных доз, признанных приемлемыми. До того, как доза будет выбрана для будущего исследования, рассматривается вся совокупность данных, и график нарастания доз можно корректировать на основании данных по фармакокинетике, фармакодинамике и безопасности, получаемых на протяжении всего исследования, для определения RP2D.

[00297] Популяция пациентов, используемая для определения MTD, включает пациентов, которые соответствовали минимальным требованиям оценки безопасности, установленным для исследования, и/или которые перенесли событие DLT.

[00298] Для изучения ФК Соединения А и его основных активных метаболитов в плазме крови отбирают последовательные образцы крови. Первоначальная стратегия отбора проб основана на прогнозируемой ФК этого соединения у человека. Если в ходе оценки ФК будет

установлено, что альтернативная схема отбора проб была бы более информативной, то эта альтернативная схема отбора проб может быть реализована, если общее количество крови и образцов крови, полученных для ФК, не повысится. Кроме того, общее количество проб может быть уменьшено в любое время, если первоначальная схема отбора проб будет сочтена излишне интенсивной.

[00299] Поскольку ожидается, что начальная доза и любая более высокая доза будут приближаться или попадать в фармакологически активный диапазон, необходимо, чтобы у каждого пациента имелись взятые пробы крови и биопсии опухоли для вторичных и исследовательских фармакодинамических конечных точек. Образцы крови и опухолевой ткани используют для подтверждения вовлеченности мишени АНР. Отдельные пациенты могут быть освобождены от требования отбора биопсии опухоли после обсуждения и предварительного согласия Спонсора. Первоначальная стратегия отбора проб базируется на прогнозируемой фармакодинамике этого соединения у человека. Если в ходе оценки фармакодинамики будет установлено, что альтернативная схема отбора проб была бы более информативной, то эта альтернативная схема отбора проб может быть реализована, если общее количество крови, образцов крови и биопсий опухоли, полученных для исследований фармакодинамики, не увеличится. Кроме того, общее количество проб может быть уменьшено в любое время, если первоначальная схема отбора проб будет сочтена излишне интенсивной.

[00300] Хотя первичными конечными результатами данного исследования являются безопасность и переносимость, предварительную противоопухолевую активность, которая может быть связана с Соединением А, оценивают путем измерения изменений размера опухоли методами компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценку опухоли проводят после завершения каждые 8 недель лечения в течение первых 6 месяцев с использованием Критериев оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST 1.1), если нет прогрессирования, определяемого, исходя из клинических признаков и/или симптомов. Для пациентов с уротелиальной карциномой по усмотрению врача-исследователя могут выполняться дополнительные оценки опухоли по иммунологическим критериям RECIST (переработанная версия). У пациентов, получающих терапию в течение более 6 месяцев, оценку опухоли проводят регулярно после завершения каждые 12 недель лечения.

[00301] Для оценки доказательств предварительной противоопухолевой активности у пациентов с уротелиальной карциномой используется 2-ступенчатый дизайн Саймона (Simon, 1989). Ожидается, что от 11 до 14 пациентов из 14 пациентов, получавших лечение предварительно определенной дозой RP2D, будут иметь уротелиальную карциному, однако, к ним при необходимости могут быть подключены и дополнительные пациенты, чтобы обеспечить минимум 11 пациентов с уротелиальной карциномой, пригодных для оценки эффективности дозы. У этих 11-14 пациентов с уротелиальной карциномой должен быть по меньшей мере 1 ответ, чтобы перейти ко второй стадии исследований, на которой будут подключены дополнительные пациенты с уротелиальной карциномой для окончательного комплектования когорты из 28 пациентов. В общей сложности 4 ответа среди этих 28 пациентов будут означать гарантированное дальнейшее исследование препарата на основании данного дизайна, в данной популяции пациентов, при $\alpha=0,05$, 1-стороннее, исключающее нулевую гипотезу о частоте ответа 0,05 или менее. Ожидаемая частота ответа составляет 0,20. Статистическая мощность исследования для данного дизайна составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. Исходя из ожидаемых норм включения, Спонсор может принять решение не приостанавливать процесс включения между Стадией 1 и Стадией 2.

Основные критерии включения:

[00302] 1. Пациенты в возрасте ≥ 18 лет.

[00303] 2. Пациенты с гистологически подтвержденными солидными опухолями, имеющими местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание, которое прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, какие только лечащий врач посчитал подходящими, или пациенты, которые не являются кандидатами на стандартное лечение.

[00304] 3. Чтобы включить пациентов с уротелиальной карциномой в фазу терапии дозой, определенной во время фазы повышения доз как максимально переносимой, в расширенной популяции, пациенты должны иметь гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и иметь нерезектабельное местно-рецидивирующее или метастатическое заболевание, которое прогрессирует на фоне или после всех стандартных методов лечения, какие только лечащий врач посчитал подходящими (например, схемы лечения, включающей препараты платины и ингибитор иммунных контрольных точек), или

не являться кандидатами на стандартное лечение. Ограничений на количество предшествующих схем лечения не предусмотрено.

[00305] 4. Пациент имеет поддающееся измерению заболевание согласно RECIST v1.1 по оценке местного врача-исследователя или рентгенолога. Поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются измеримыми, если в таких поражениях было продемонстрировано прогрессирование.

[00306] 5. В опухоль можно безопасно проникать для неоднократной трепан-биопсии, и пациент готов предоставить ткань из имеющихся архивных и недавно полученных биопсий до и во время лечения, если иное не согласовано со Спонсором.

[00307] 6. Время с момента получения последней дозы предшествующей терапии для лечения основного злокачественного новообразования (включая другую исследуемую терапию):

[00308] а. Системная цитотоксическая химиотерапия: $\geq$ продолжительности самого последнего цикла предыдущей схемы лечения (минимум 2 недели для всего, за исключением 6 недель для системной нитрозомочевины или системного митомицина-С);

[00309] б. Биологическая терапия (например, антитела): ≥ 3 недель;

[00310] в. Терапия маломолекулярными препаратами: $\geq 5 \times$ период полувыведения.

[00311] 7. Показатель общего состояния по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) составляет 0 к 1.

[00312] 8. Адекватное функционирование органов по следующим показателям. Образцы должны быть отобраны в пределах 7 дней до начала приема исследуемого препарата.

[00313] а. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$;

[00314] б. Гемоглобин >8 г/дл;

[00315] в. Количество тромбоцитов $>80000/\text{мкл}$;

[00316] д. Уровень креатинина в сыворотке $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN) или клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин у пациентов с уровнем креатинина $>1,5 \times$ институциональный ULN (по формуле Кокрофта-Голта);

[00317] е. Общий билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или прямой билирубин $\leq \text{ULN}$ для пациентов с уровнями общего билирубина $>1,5 \times \text{ULN}$;

[00318] f. Аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (или $\leq 5 \times$ ULN при наличии метастазов в печени);

[00319] g. Коагуляция: $\leq 1,5 \times$ ULN, если пациент не получает антикоагулянтную терапию, при условии, что РТ или аРТТ находятся в пределах терапевтического диапазона для предполагаемого применения антикоагулянтов.

[00320] 9. Высокоэффективная контрацепция для пациентов как мужчин, так и женщин, если существует возможность зачатия.

[00321] 10. Пациент способен и желает предоставить письменное информированное согласие соблюдать протокол исследования и запланированные хирургические процедуры.

Основные критерии исключения

[00322] 1. Клинически нестабильные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) или метастазы в головном мозге (допускаются стабильные и/или бессимптомные метастазы в ЦНС).

[00323] 2. Пациенты, которые не восстановились до ≤ 1 -й степени или исходного уровня после всех АЕ, связанных с предыдущей терапией (пациенты с нейропатией ≤ 2 -й степени могут быть допущены к участию после обсуждения со Спонсором).

[00324] 3. Пациент имеет активное аутоиммунное заболевание, потребовавшее системного лечения в течение последних 2 лет с использованием модифицирующих течение болезни препаратов, кортикостероидов или иммунодепрессантов; разрешаются нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID).

[00325] 4. Любое состояние, требующее непрерывного системного лечения либо кортикостероидами (>10 мг эквивалентов преднизона ежедневно), либо другими иммунодепрессантами в пределах 2 недель до приема первой дозы исследуемого препарата (разрешены ингаляционные или местные стероиды и физиологические заместительные дозы до 10 мг эквивалента преднизона в сутки при отсутствии активного клинически значимого [т.е. тяжелого] аутоиммунного заболевания).

[00326] 5. Любое другое сопутствующее противоопухолевое лечение или исследуемый препарат, за исключением разрешенного местного облучения пораженных участков для паллиативного лечения (следует рассматривать как нецелевые пораженные участки после лечения) и гормональной абляции.

[00327] 6. Неконтролируемое или опасное для жизни симптоматическое сопутствующее заболевание (включая известный симптоматический вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), симптоматический активный гепатит В или С или активный туберкулез).

[00328] 7. Пациенту проведена тяжелая операция в пределах 3 недель после начала лечения в рамках исследования, или у него имеет место недостаточное заживление или выздоровление от послеоперационных осложнений до начала лечения в рамках исследования.

[00329] 8. Пациент получал предшествующую лучевую терапию в пределах 2 недель после начала лечения в рамках исследования. Пациенты должны восстановиться от всех связанных с лучевой терапией токсических эффектов, им не потребовались кортикостероиды, и у них не было лучевого пневмонита. Для паллиативного облучения [$\leq$ 2 недель лучевой терапии] в случае заболеваний, не связанных с ЦНС, разрешается 1-недельное вымывание.

[00330] 9. Предварительное лечение ингибитором АНР без разрешения Спонсора.

[00331] 10. Потенциально угрожающее жизни второе злокачественное новообразование, требующее системного лечения в течение последних 3 лет или препятствующее оценке ответа на лечение.

[00332] 11. Медицинская проблема, ограничивающая пероральное проглатывание, или нарушение функции желудочно-кишечного тракта, которые, как ожидается, значительно снизят абсорбцию Соединения А.

[00333] 12. Клинически значимое (т.е. активное) сердечно-сосудистое заболевание: острое нарушение мозгового кровообращения/инсульт сосудов головного мозга (за <6 месяцев до включения в исследование), инфаркт миокарда (за <6 месяцев до включения в исследование), нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность ($\geq$ Класса II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или наличие любого состояния, которое может увеличить проаритмический риск (например, гипокалиемия, брадикардия, блокада сердца), включая любую новую, нестабильную или серьезную сердечную аритмию, требующую медикаментозной терапии, или другую аритмию базисного уровня, которая может препятствовать интерпретации электрокардиограмм в исследовании (например, блокада ножки пучка Гиса). Исключаются пациенты с QTcF >450

мс для мужчин и >470 мс для женщин на скрининговой ЭКГ. Любые пациенты с блокадой ножки пучка Гиса будут исключены при величине интервала QTcF >450 мс. Мужчины, получающие стабильные дозы сопутствующего препарата с известным удлинением интервала QTcF (например, селективные антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонина), исключаются только при величине интервала QTcF >470 мс.

[00334] 13. Пациенты, принимающие сильные ингибиторы CYP3A4/5 (например, апрепитант, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, телитромицин, верапамил и вориконазол) или индукторы CYP3A4/5 (например, фенитоин, рифампин, карбамазепин, препараты зверобоя, бозентан, модафинил и нафциллин), исключаются из исследования, если они в течение ≥ 5 периодов полувыведения этих препаратов не могут быть переведены на другие препараты до введения исследуемой дозы. В исследовании следует избегать одновременного применения препаратов, которые являются сильными ингибиторами или индукторами CYP3A.

[00335] 14. Пациенты, принимающие сопутствующие лекарственные препараты, которые метаболизируются исключительно через CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, р-гликопротеин или транспортеры белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) или являются их чувствительными субстратами и имеют узкое терапевтическое окно (например, репаглинид, варфарин, фенитоин, алфентанил, циклоспорин, диерготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, эфавиренз, бупропион, кетамин, метадон, пропофол, трамадол и такролимус), должны быть осторожны в отношении их применения и по возможности получать приемлемые альтернативы.

[00336] 15. Пациент имеет активную инфекцию, требующую системной терапии.

[00337] 16. Женщина с детородным потенциалом (WOCBP), имеющая положительный тест на беременность до начала лечения.

[00338] 17. Пациент (женщина) ведет грудное вскармливание или ожидает зачатия или пациент (мужчина) планирует отцовство детей в течение прогнозируемой продолжительности исследования, начиная со Скринингового визита и завершая 120 днями после приема последней дозы исследуемого препарата.

Число пациентов (планируемое):

[00339] Ожидается, что в исследование будут включены приблизительно 50 пациентов. Общий размер выборки для этого исследования зависит от наблюдаемых профилей DLT

Соединения А. Для фазы увеличения дозы запланирован целевой объем выборки из 26 пациентов, который включает по 3 пациента на каждый из четырех уровней доз, а по достижении пятой запланированной дозы, планируется подключить еще 14 пациентов для подтверждения RP2D.

[00340] Ожидается, что от 11 до 14 пациентов из 14 пациентов, получивших лечение предварительно определенной дозой RP2D, будут иметь уротелиальную карциному (однако к ним могут быть подключены и дополнительные пациенты, чтобы обеспечить минимум 11 пациентов с уротелиальной карциномой, пригодных для оценки эффективности дозы. Объем выборки для первой ступени 2-ступенчатого дизайна Саймона будет исходить из подмножества пациентов с уротелиальной карциномой, которые в фазе увеличения дозы, получали лечение дозой RP2D. Общий объем выборки согласно 2-ступенчатому дизайну Саймона составит 28 пациентов.

[00341] Пациенты, которые были исключены из процесса лечения в течение периода DLT по причинам, отличным от нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, будут заменены.

Группы и продолжительность лечения:

Подготовительный период введения однократной дозы

[00342] Во время Подготовительного периода введения однократной дозы субъекты получали однократную дозу Соединения А натощак в назначенном размере до начала Периода лечения. Для целей Подготовительного периода введения однократной дозы, если иное не указано особо или не обсуждалось со Спонсором, состояние натощак считается как факт отсутствия твердой пищи или жидкостей, за исключением воды и лекарственного средства, с полуночи, предшествующей приему однократной дозы, и до завершения 2-часового периода с момента приема дозы. Как указано в Расписании мероприятий (SoE), для сравнения результатов введения Соединения А после приема пищи и натощак проводят отбор образцов для оценки фармакокинетики.

Период лечения

[00343] Цикл лечения определяется как каждые 3 недели (q3w).

[00344] Соединение А, начиная с дозы 200 мг QD (один раз в сутки), первоначально вводят перорально (п/о) в состоянии после приема пищи (т.е. в течение 30 минут после приема пищи, содержащей ≥ 6 грамм жира, перед ежедневным приемом Соединения А, но

в противном случае следует придерживаться нормальной диеты, если не требуется ее изменений для устранения нежелательных явлений (АЕ), таких как диарея, тошнота или рвота). Предварительные последовательные уровни доз Соединения А, подлежащие исследованию, включают 400 мг QD, 800 мг QD, 1200 мг QD и 1600 мг, вводимые по 800 мг один раз в 12 ч (q12h) ежедневно. Ожидается, что дозы выше 1200 мг будут вводиться в режиме q12h, так что общая доза будет равномерно разделена на две дозы (например, доза 1600 мг будет представлена как две дозы по 800 мг q12h). Если возникают вопросы приемлемости (например, трудности с проглатыванием количества таблеток) или фармакокинетика указывает на непропорциональное увеличение уровней Соединения А, дозы могут быть разделены на два приема в сутки (BID или q12h), 3 приема в сутки (TID или q8h) или четыре приема в сутки (QID или q6h). Для любого пациента, которому требуется снижение дозы Соединения А ниже уровня 50 мг QD, лечение будет прервано. Если непрерывное лечение считается непереносимым, могут быть рассмотрены альтернативные схемы (например, 2 недели лечения и 1 неделя перерыва или 3 недели лечения и 1 неделя перерыва).

[00345] Если оценка клинической фармакокинетики, фармакодинамики, приемлемости (например, превышения максимального количества таблеток, которые можно принимать внутрь за один раз) или безопасности Соединения А предполагает, что может быть желательно давать частоту введения, отличную от одного раза в сутки (QD), то может быть подключена новая когорта пациентов, чтобы исследовать новую, оцененную на текущий момент, наивысшую общую суточную дозу Соединения А, которая меньше или равна MTD. В этой новой когорте пациентов ту же общую дозу, которую вводили через 24 часа, вводят в три приема за сутки (TID или q8h) или в четыре приема за сутки (QID или q6h), в зависимости от имеющихся данных фармакокинетического профиля (например, дозу 1200 мг можно давать как 400 мг TID или q8h). Если это разделение дозы переносится хорошо, то повышение дозы можно возобновить с этим же разделением дозы для всех новых пациентов, включенных в исследование. В любое время введение доз по схеме BID можно заменить для новых пациентов на введение доз по схеме q12h, или схему TID на схему q8h, или схему QID на схему q6h, в том числе в ранее запланированных дозах.

[00346] Пациенты изначально не будут получать профилактическое лечение противорвотными средствами. Однако противорвотные средства могут быть применены

для лечения тошноты и/или рвоты, которые, как установлено, связаны с приемом Соединения А, до определения события DLT. Диарею 1-й или 2-й степени можно лечить лоперамидом в стандартной дозе.

[00347] Связанное с приемом Соединения А воспаление не будет лечиться системными кортикостероидами, если не будет доказано, что оно является дозолимитирующим.

[00348] Дополнительной план корректировки дозы и мониторинга описан в протоколе.

[00349] Продолжительность исследования для каждого пациента будет включать Скрининговый период для включения в исследование, Подготовительный период введения однократной дозы для оценки влияния пищи на Соединение А в течение до 7 дней и не менее чем за 2 дня до начала Периода лечения, курсы лечения Соединением А циклами, повторяемые каждые 3 недели (т.е. 21 день), Визит контрольного наблюдения через 30 дней после завершения лечения и Визит контрольного наблюдения через 90 дней после завершения лечения (Визит по окончании исследования). Пациенты могут продолжать лечение вплоть до ситуаций прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва согласия, после чего последуют Визиты контрольного наблюдения через 30 дней и 90 дней после последнего приема исследуемого лекарственного средства. Лечение после прогрессирования заболевания с использованием критериев iRECIST доступно для пациентов с уротелиальной карциномой по усмотрению врача-исследователя.

[00350] Ожидаемый период включения составляет 29 месяцев до конца Стадии 1 (увеличение дозы) и 30 месяцев до конца Стадии 2 (предварительная оценка противоопухолевого эффекта).

[00351] Дата завершения исследования определяется как дата, когда все пациенты либо полностью прошли все 16 недель лечения, либо прекратили прием исследуемого лекарственного средства. Субъекты, которые продолжают демонстрировать клиническую пользу, вправе получать лечение Соединением А вплоть до ситуации прогрессирования заболевания или добровольного выхода из исследования. Прием исследуемого лекарственного средства прекращается после 2 лет приема препарата, независимо от наличия ситуации прогрессирования заболевания или добровольного выхода из исследования. Прием исследуемого препарата может быть продолжен через продление исследования, проведение дополнительного исследования, требующего одобрения

ответственного органа здравоохранения и комитета по этике, или посредством другого механизма по усмотрению Спонсора.

Статистические аспекты:

[00352] Определение объема выборки:

[00353] Общий объем выборки для данного исследования зависит от наблюдаемых DLT-профилей Соединения А. Планируется целевой объем выборки в 26 пациентов для стадии увеличения дозы и 67 пациентов для стадии расширения когорты, получающей установленную максимальную переносимую дозу.

[00354] Объем выборки для первой стадии согласно 2-ступенчатому дизайну Саймона исходит из подмножества пациентов с уротелиальной карциномой, принимавших участие в фазе увеличения дозы, которые получали лечение выбранной максимально переносимой дозой согласно 2-ступенчатому дизайну Саймона. По меньшей мере 14 пациентов с уротелиальной карциномой включены в исследование на стадии лечения выбранной максимально переносимой дозой с расширением когорты. Общий размер выборки согласно 2-ступенчатому дизайну Саймона составляет 28 пациентов с уротелиальной карциномой.

[00355] Говоря конкретнее, необходимо, чтобы был по меньшей мере 1 ответ у исходных 11-14 пациентов с уротелиальной карциномой и в целом 4 ответа среди всех 28 пациентов, чтобы определить дальнейшее исследование препарата на основании данного дизайна, в данной популяции пациентов, при $\alpha=0,05$, 1-стороннее, исключающее нулевую гипотезу частоты ответа 0,05 или менее. Ожидаемая частота ответа составляет 0,20. Статистическая мощность исследования для данного дизайна составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. Исходя из ожидаемых норм включения, Спонсор может принять решение не приостанавливать процесс включения между Стадией 1 и Стадией 2.

Результаты

[00356] Когорты по величине дозы, включающие по три (3) пациента каждая, в состоянии после приема пищи, с дозами 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1200 мг (QD или один раз в сутки) Соединения А, были укомплектованы без каких-либо серьезных нежелательных явлений (SAE), связанных с приемом лекарственного средства.

[00357] Межкогортную фармакокинетику оценивали на исходном препарате (Соединение А) и его двух активных метаболитах (Соединение В и Соединение С). Повышенное содержание в анализах с увеличением дозы наблюдалось для всех трех

анализируемых веществ (Соединение **A**, Соединение **B**, Соединение **C**). ФК оказывается выше, чем дозопропорциональная, в День 1 Цикла 2 (C2D1) для всех трех анализируемых веществ. ФК в равновесном состоянии была достигнута для всех трех анализируемых веществ к Дню 8. Соотношение метаболитов Соединения **B** увеличивается на C2D1 в когортах с дозами свыше 200 мг. Накопление Соединения **B** наблюдалось при повторном введении доз свыше 200 мг. AUC (площадь под кривой) для Соединения **B** больше, чем для Соединения **A**, при повторных введениях доз 2/3 пациентам в когортах с дозировками по 400 и 800 мг. Не желая быть связанными или ограниченными какой-либо теорией, отметим, что скорость выведения ограничивала кинетику, вероятно, способствуя накоплению Соединения **B** посредством целевого ингибирования CYP1A1.

[00358] Отношение Соединения **B** к Соединению **A** на C2D1 при дозах 800 мг и дозах 400 мг было почти идентичным (1,3-1,4х исходное соединение). Отношение Соединения **C** к Соединению **A** при дозах 800 мг также было аналогичным тому, что наблюдалось при дозах 400 мг (AUC 15-20% от исходного соединения)

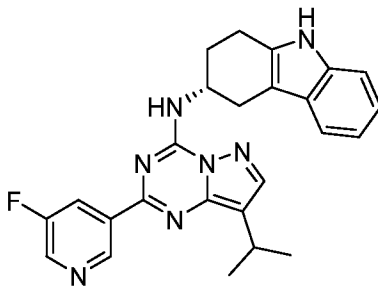
[00359] Исходя из этих результатов, Соединение **B** и Соединение **C** можно рассматривать как «активные» метаболиты, исходя из их уровней воздействия и активности (в дополнение к Соединению **A**). AUC 0-24 или уровень содержания через 24 часа для Соединения **B** является аналогичным или большим, чем исходное соединение, т.е. Соединение **A**. IC₅₀ для Соединения **B** примерно в 4 раза больше, чем для исходного соединения, т.е. Соединения **A**.

[00360] Фармакодинамическую (ФД) модуляцию целевых генов AHR исследовали в анализах цельной крови. Надежное ингибирование экспрессии целевого гена AHR, т.е. CYP1B1, наблюдалось у всех пациентов в когортах 200 мг, 400 мг и 800 мг.

[00361] Хотя в описании настоящего изобретения приведен ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, очевидно, что объем настоящего изобретения определяется описанием заявки и формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые приведены лишь в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Промежуточный состав распылительной сушки (SDI-состав), содержащий Соединение **A**,



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер.

2. SDI-состав по п. 1, содержащий Соединение **A** в виде свободного основания.
3. SDI-состав по п. 1, содержащий Соединение **A** в виде полумалеата.
4. SDI-состав по любому из пп. 1-3, в котором фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP-VA, HPMC, HPMCP-55, HPMCAS-M, TPGS, HPMCAS-L и MCC.
5. SDI-состав по любому из пп. 1-4, содержащий примерно 25 - 40 масс. % Соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.
6. SDI-состав по любому из пп. 1-5, в котором фармацевтически приемлемый полимер составляет примерно 60 – 75 масс. %
7. SDI-состав по любому из пп. 1-6, содержащий Соединение **A** в виде свободного основания и HPMCAS-M в соотношении 40:60 (масс. %).
8. Единичная дозированная лекарственная форма, содержащая SDI-состав по любому из пп. 1-7.

9. Единичная дозированная лекарственная форма по п. 8, в которой SDI-состав составляет примерно 55-65 масс. % от общей массы единичной дозированной лекарственной формы.
10. Единичная дозированная лекарственная форма по п. 8 или 9, которая представляет собой таблетку с немедленным высвобождением (IR).
11. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-10, дополнительно содержащая наполнитель, выбранный из маннита и лактозы.
12. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-11, дополнительно содержащая разрыхлитель Ac-Di-Sol.
13. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-12, дополнительно содержащая загуститель Cab-O-Sil.
14. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-13, дополнительно содержащая стеарилфумарат натрия.
15. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-14, дополнительно содержащая связующее HPC Nisso SSL SFP.
16. Единичная дозированная лекарственная форма по любому из пп. 8-15, которая обеспечивает полное высвобождение примерно через 3 минуты при испытаниях в условиях достаточного разбавления.
17. Способ лечения ракового заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества SDI-состава по любому из пп. 1-7, или единичной дозированной лекарственной формы по любому из пп. 8-16.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из гемобластоза, лимфомы, миеломы, лейкоза, неврологического рака, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака легкого, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака кости, рака почки и рака сосудов.

19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из:

уротелиальной карциномы, например, рака мочевого пузыря или переходноклеточной карциномы;

плоскоклеточной карциномы головы и шеи;

меланомы, например, увеальной меланомы;

рака яичника, например, серозного подтипа рака яичника;

почечно-клеточной карциномы, например, светлоклеточного подтипа почечно-клеточной карциномы;

рака шейки матки;

рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), например, рака желудка;

немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), например, распространенного и/или метастатического NSCLC;

острого миелоидного лейкоза (AML) и

рака пищевода.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту примерно 200-1600 мг (например, примерно 200 мг, примерно 400 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг, примерно 1000 мг, примерно 1200 мг или примерно 1600 мг) Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно.

21. Применение терапевтически эффективного количества SDI-состава по любому из пп. 1-7 или единичной дозированной лекарственной формы по любому из пп. 8-16 для лечения ракового заболевания у пациента.

22. Применение по п. 21, отличающееся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из гемобластоза, лимфомы, миеломы, лейкоза, неврологического рака, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака легкого, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака кости, рака почки и рака сосудов.

23. Применение по п. 21, отличающееся тем, что указанное раковое заболевание выбрано из:

уротелиальной карциномы, например, рака мочевого пузыря или переходноклеточной карциномы;

плоскоклеточной карциномы головы и шеи;

меланомы, например, увеальной меланомы;

рака яичника, например, серозного подтипа рака яичника;

почечно-клеточной карциномы, например, светлоклеточного подтипа почечно-клеточной карциномы;

рака шейки матки;

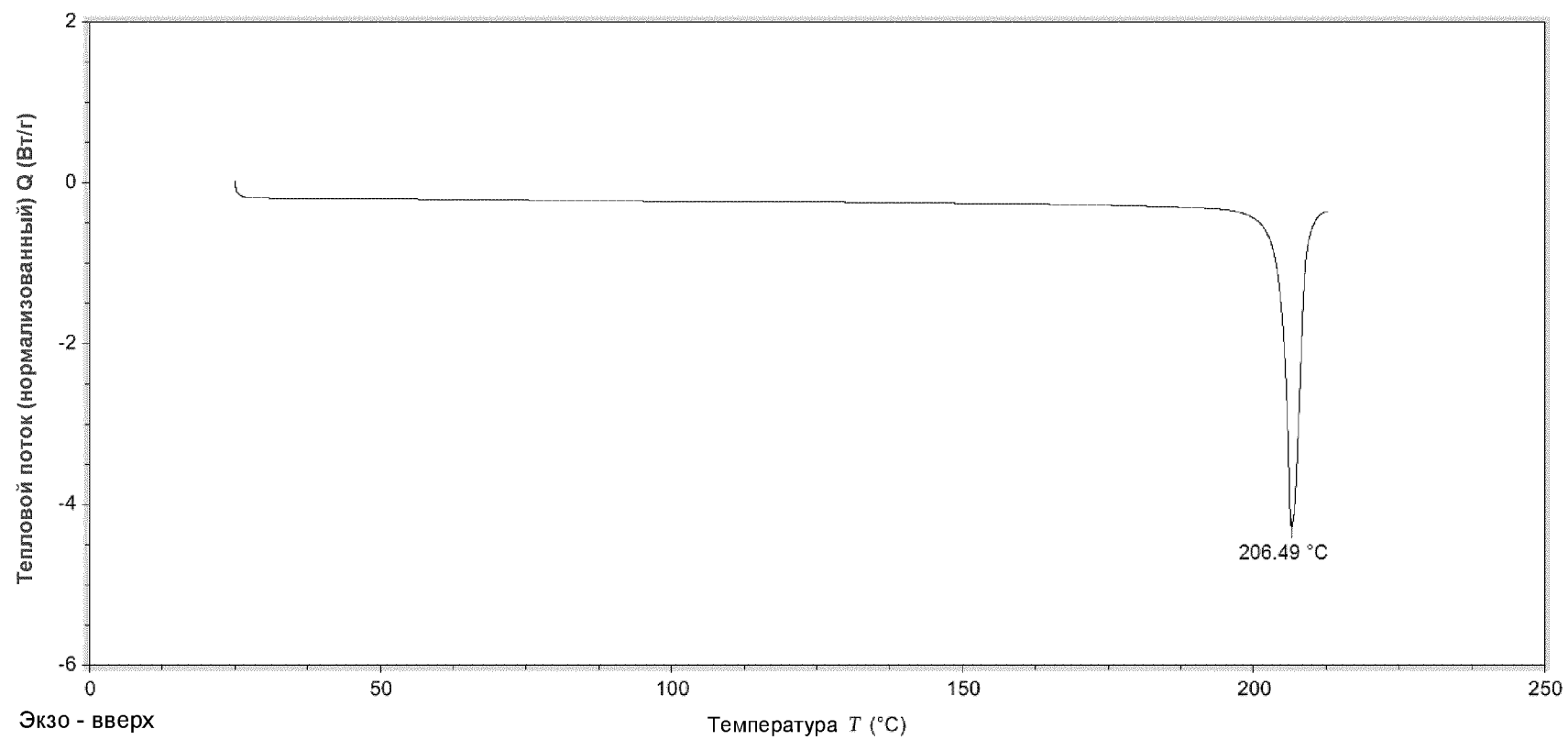
рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), например, рака желудка;

немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), например, распространенного и/или метастатического NSCLC;

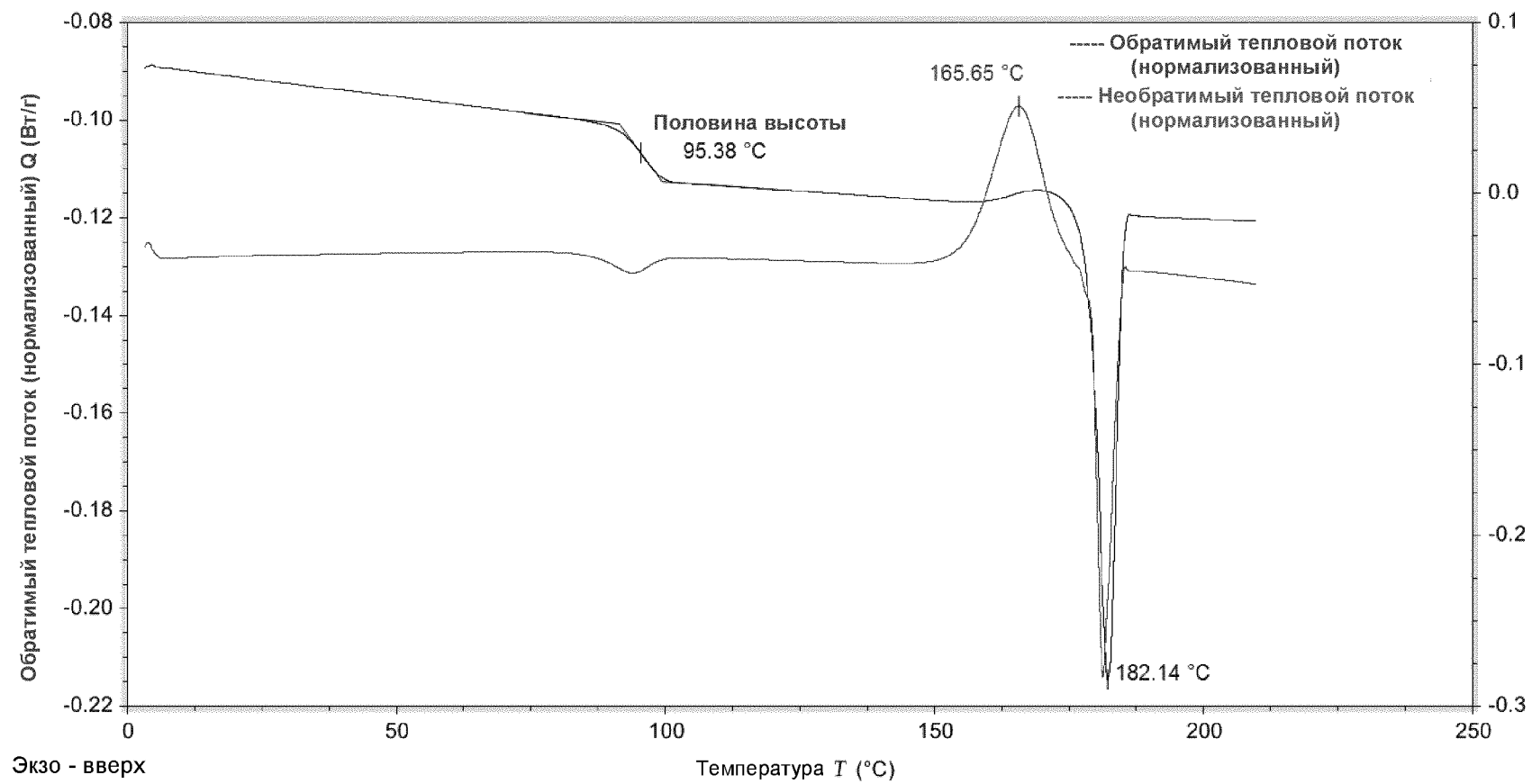
острого миелоидного лейкоза (AML) и

рака пищевода.

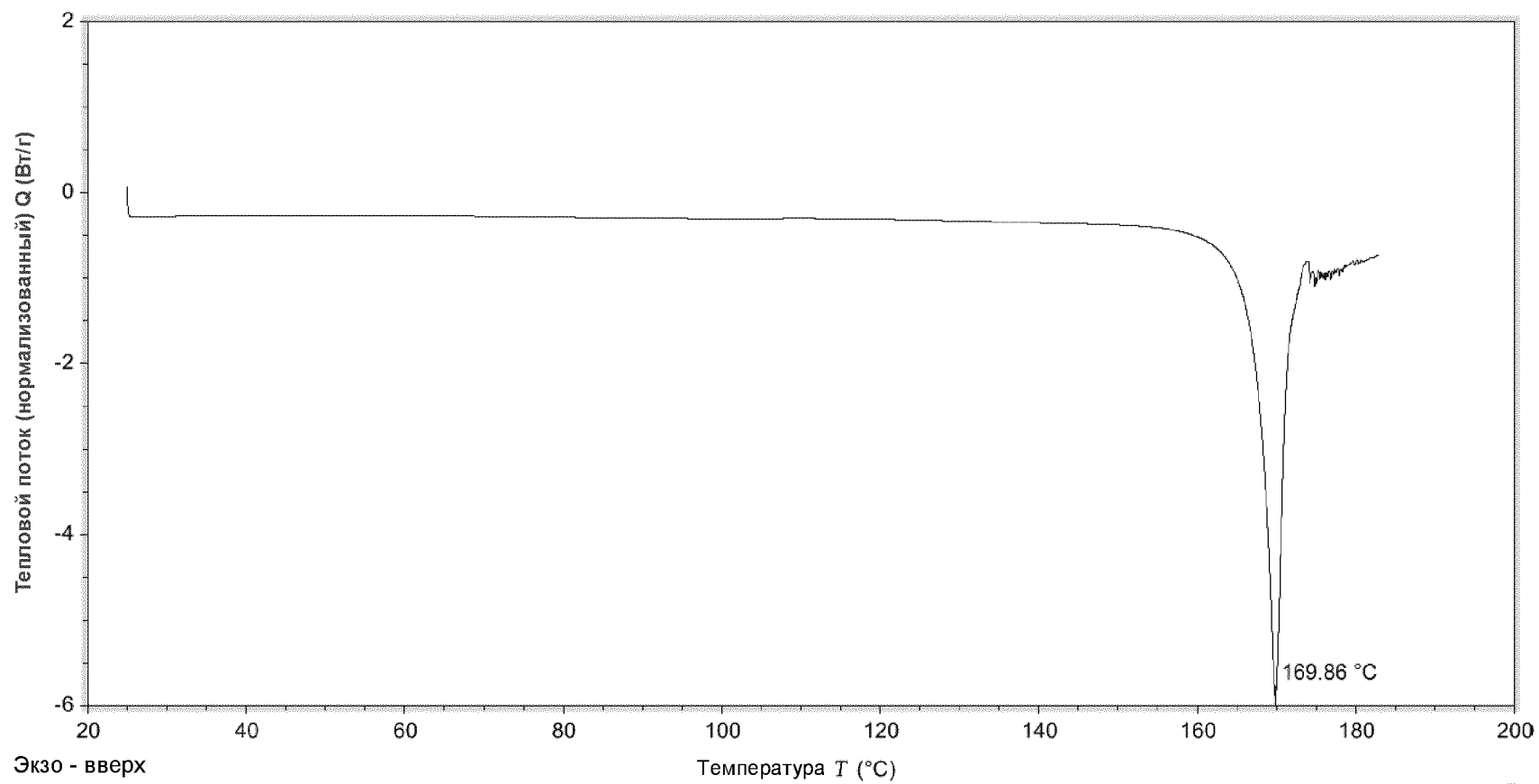
24. Применение по любому из пп. 21-23, отличающееся тем, что указанный SDI-состав или указанная единичная дозированная лекарственная форма содержит примерно 200-1600 мг (например, примерно 200 мг, примерно 400 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг, примерно 1000 мг, примерно 1200 мг или примерно 1600 мг) Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и вводится ежедневно.



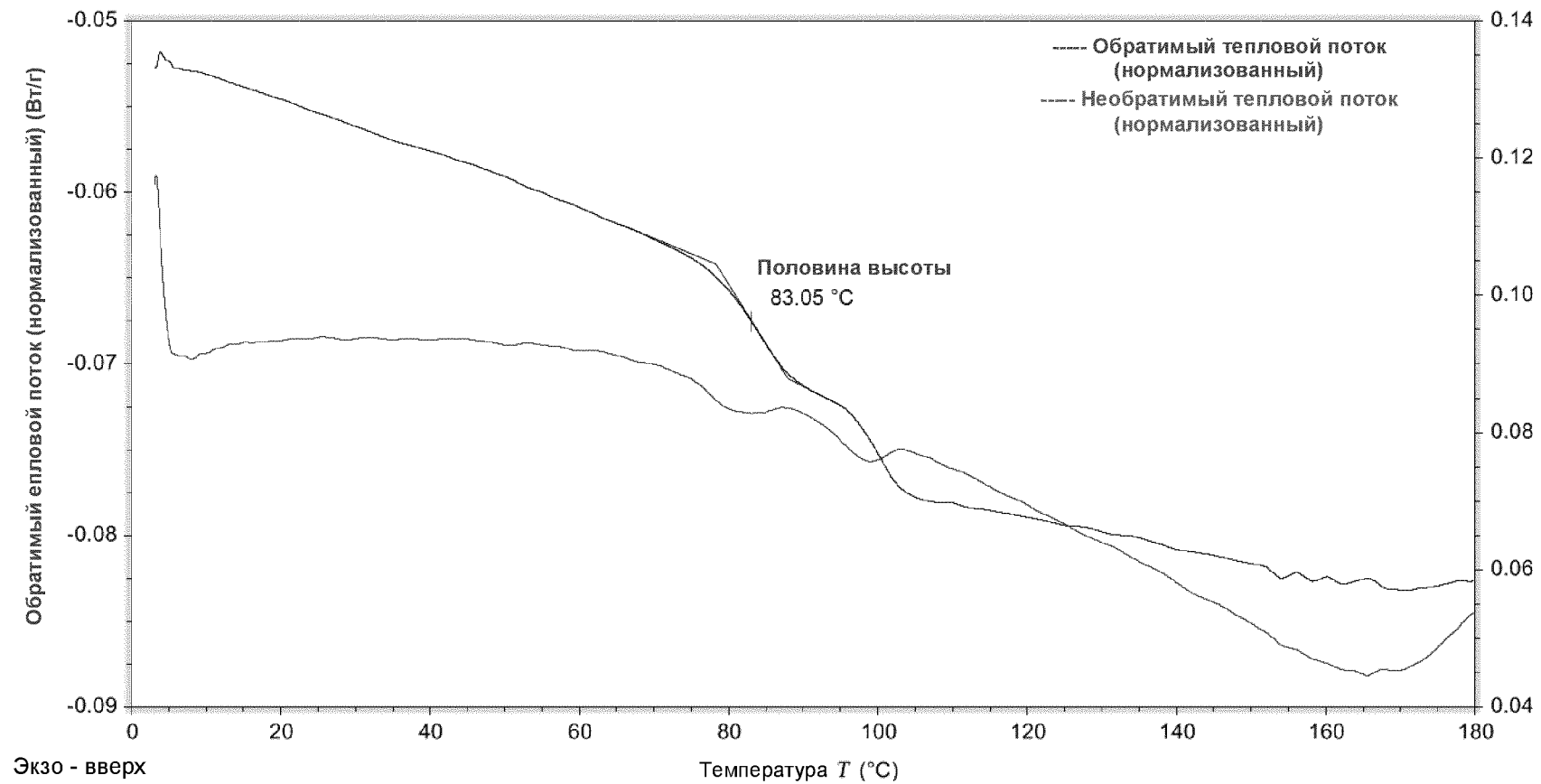
ФИГ. 1



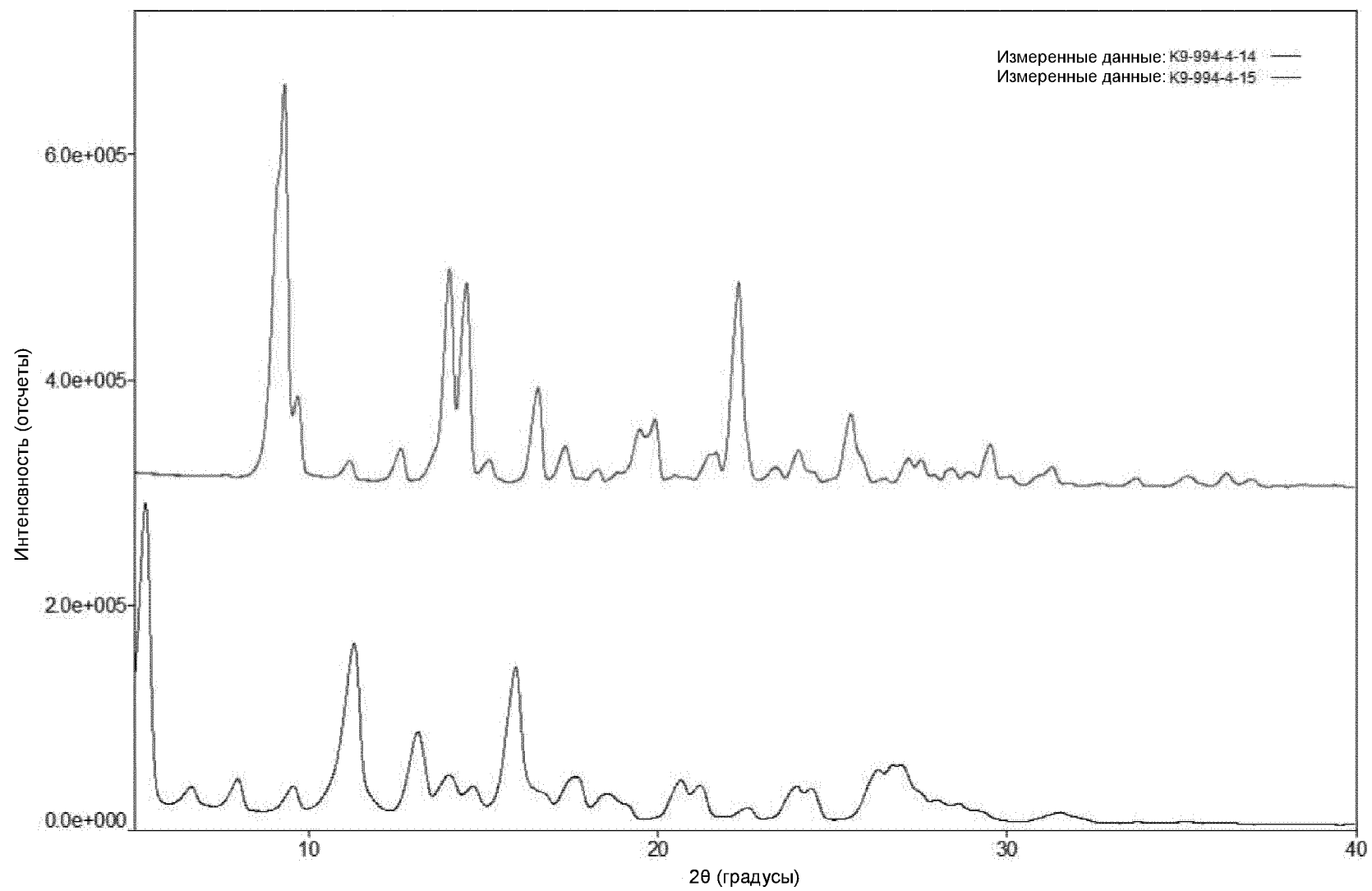
ФИГ. 1 (продолжение)



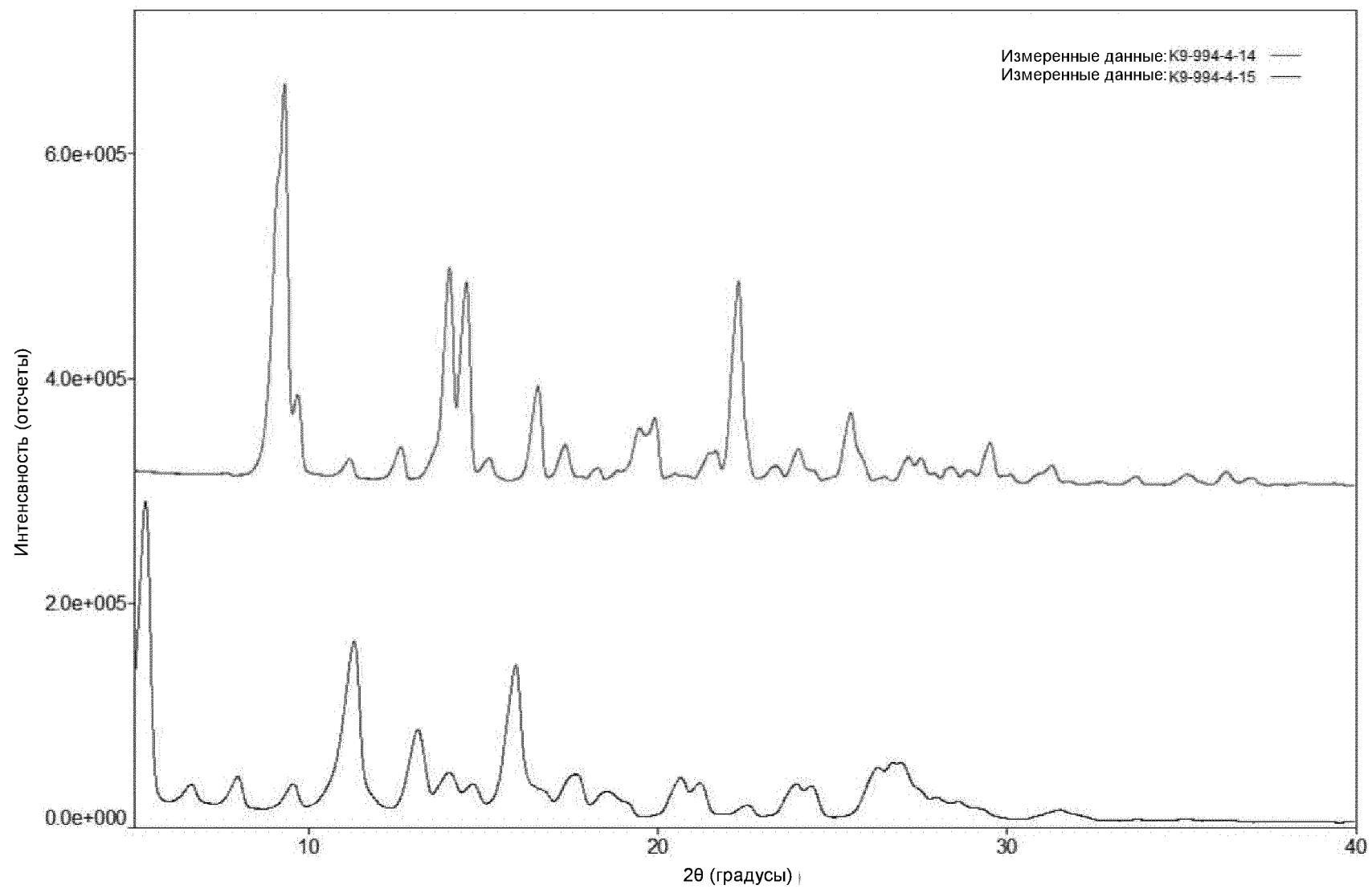
ФИГ. 2



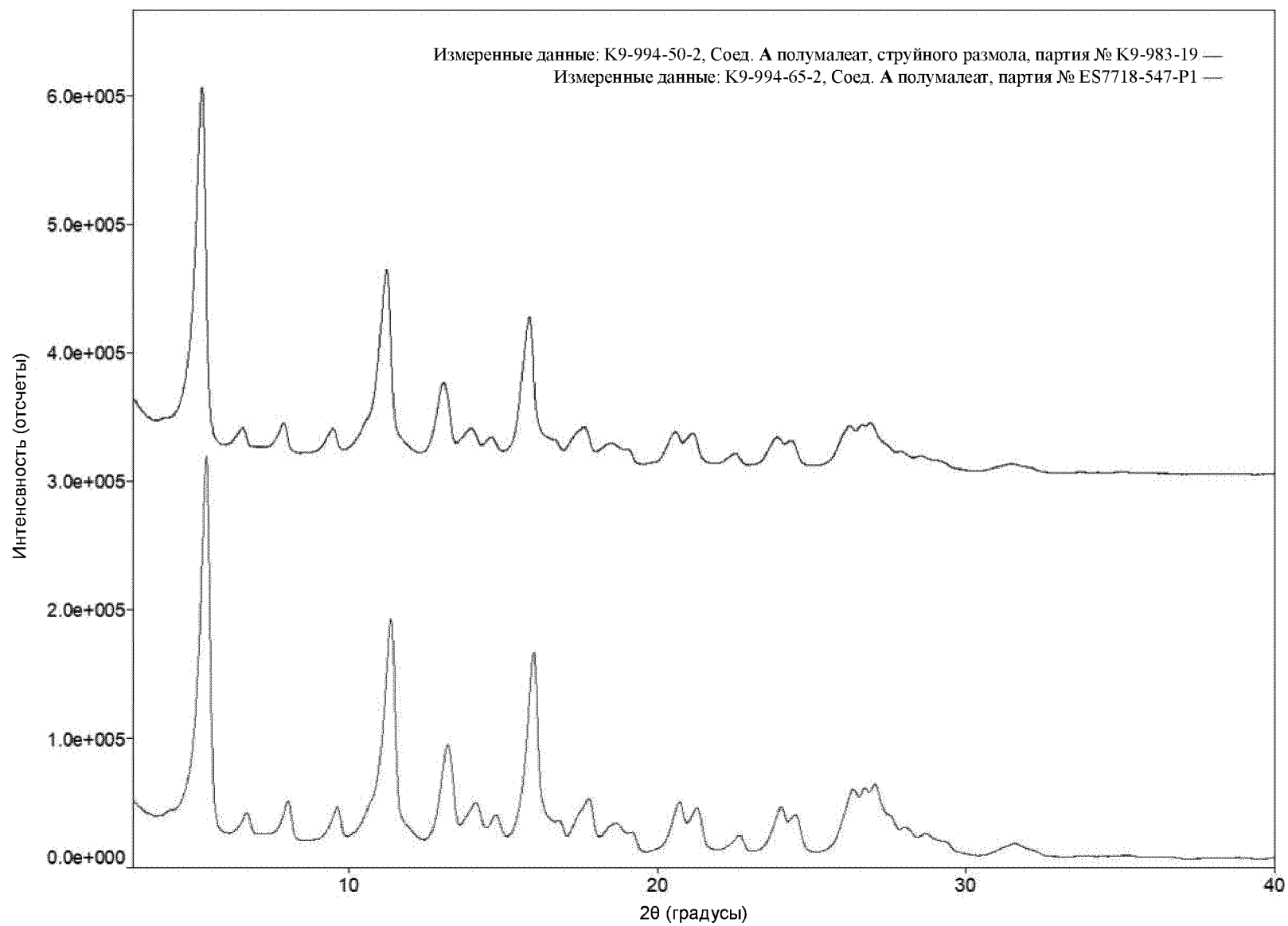
ФИГ. 2 (продолжение)



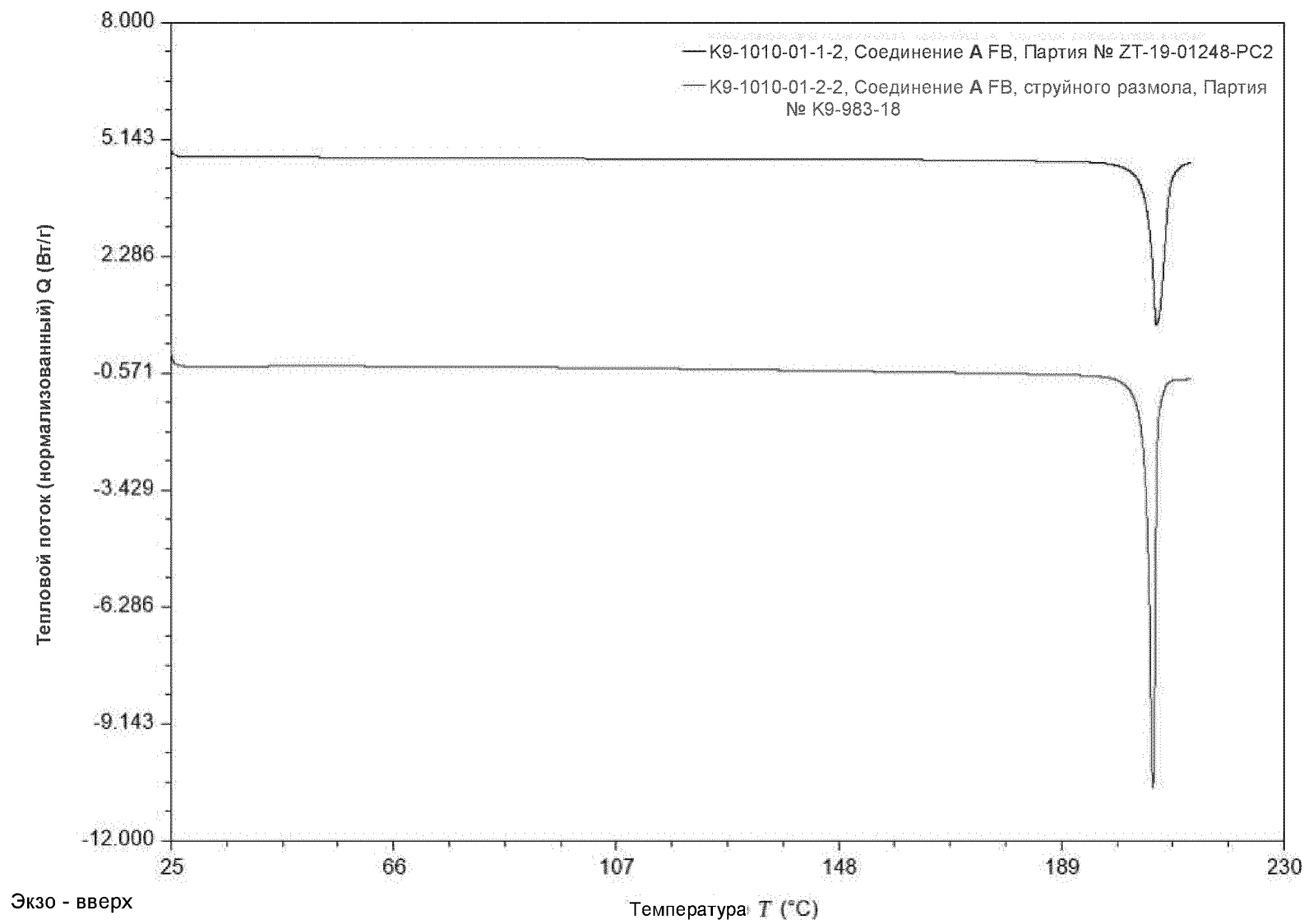
ФИГ. 3



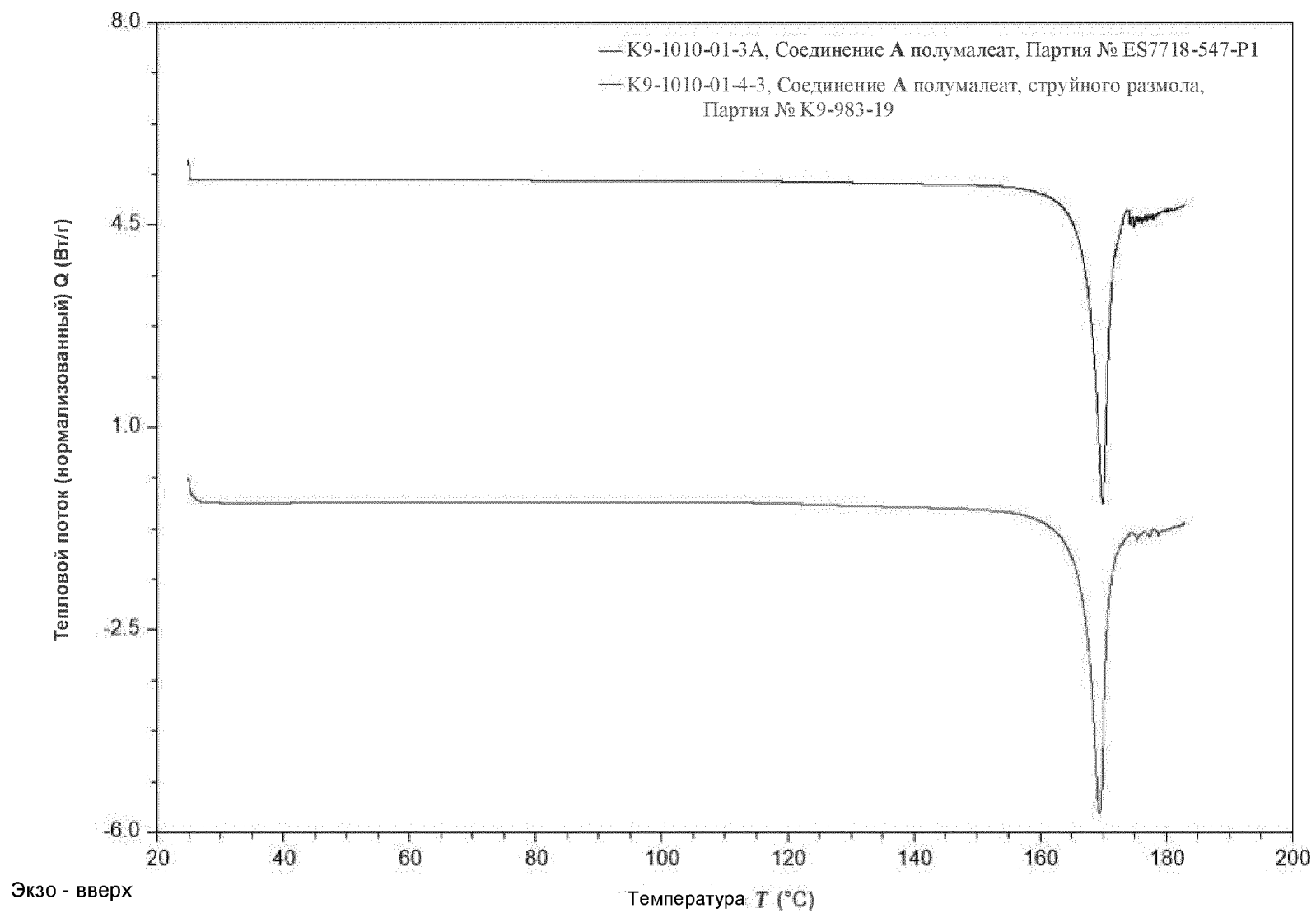
ФИГ. 4



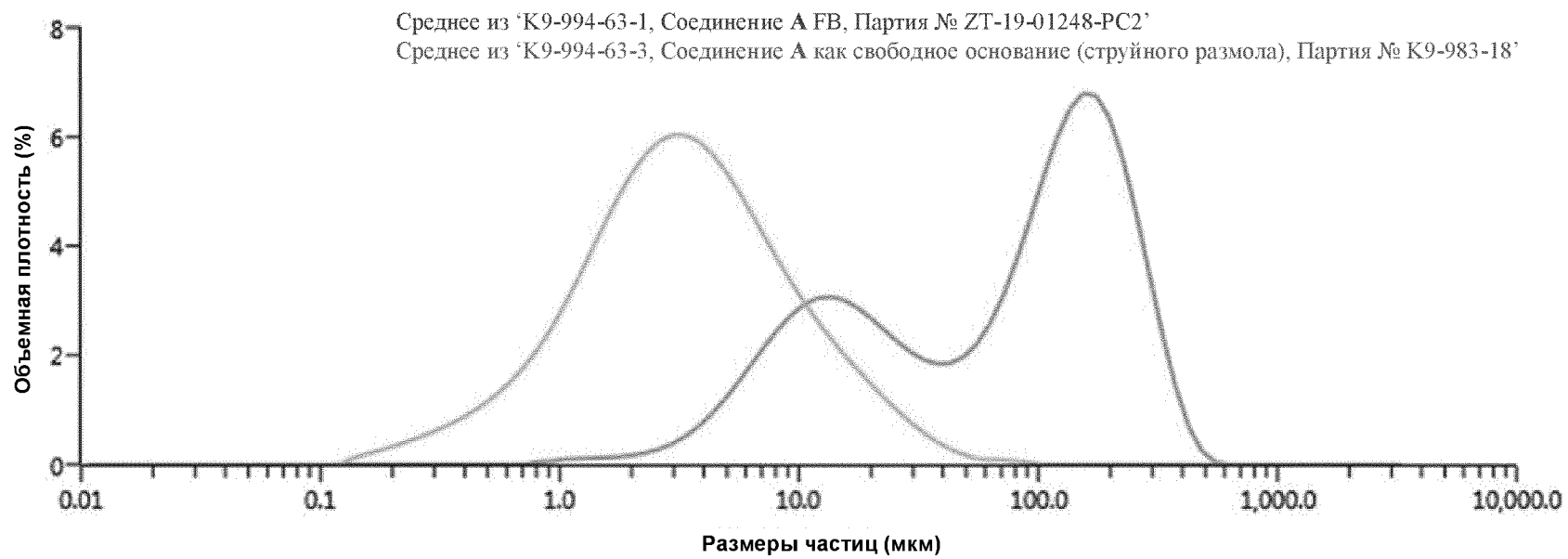
ФИГ. 4 (продолжение)



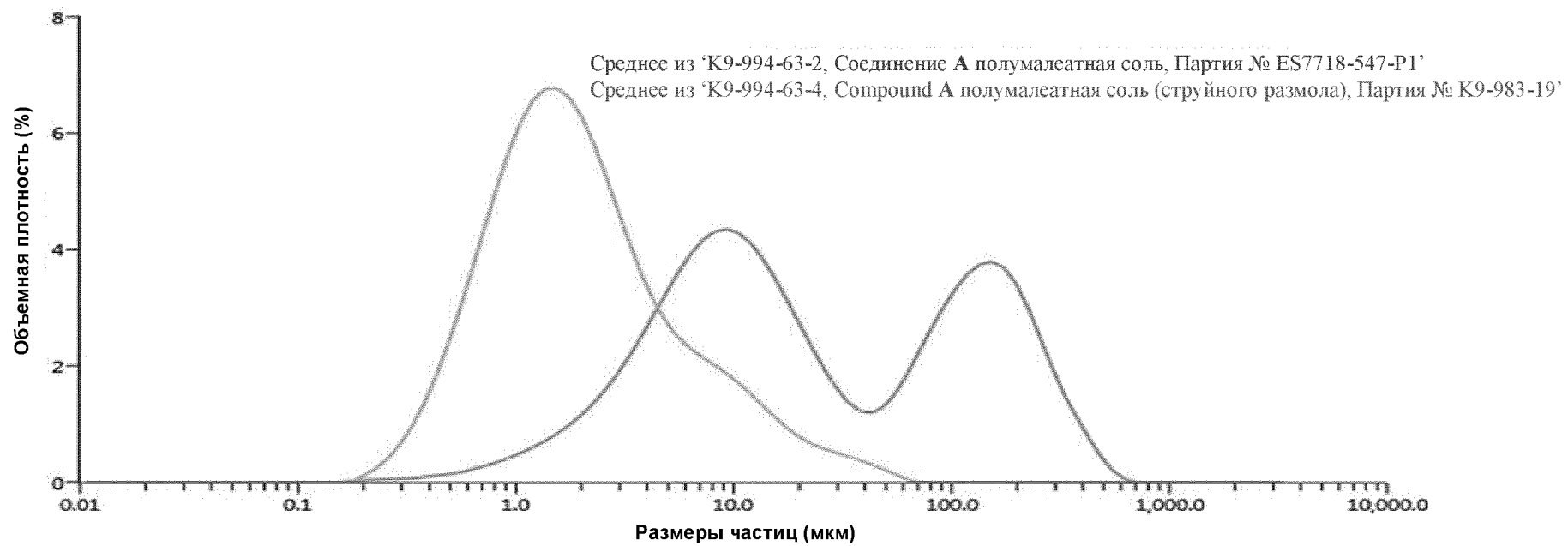
ФИГ. 5



ФИГ. 5 (продолжение)

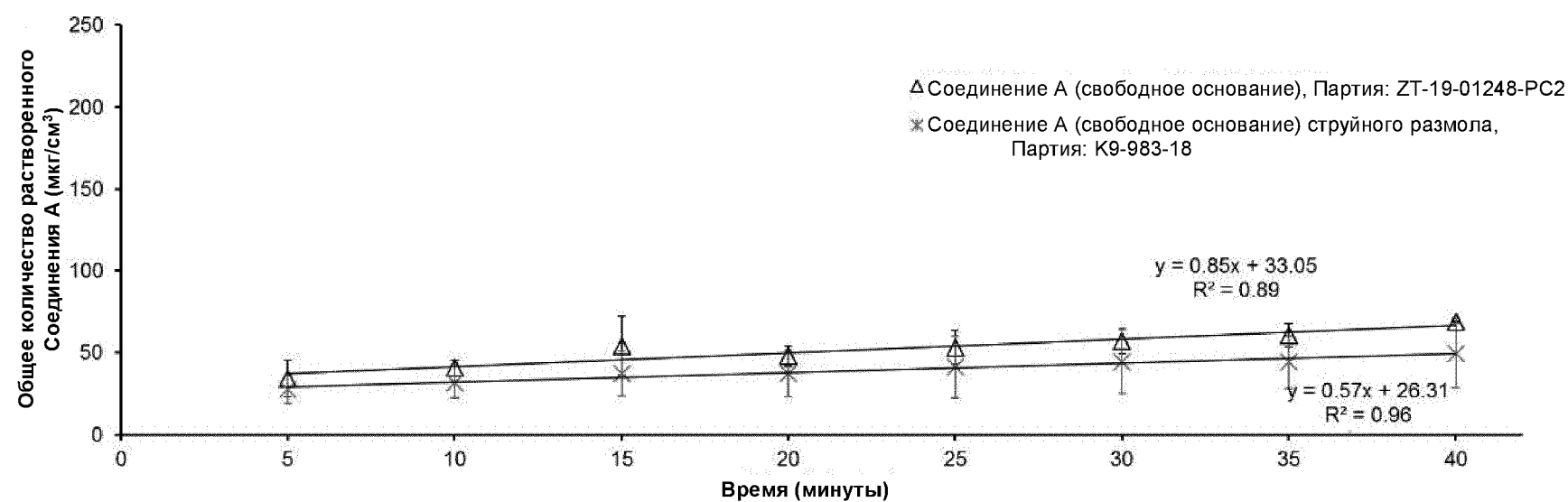


ФИГ. 6

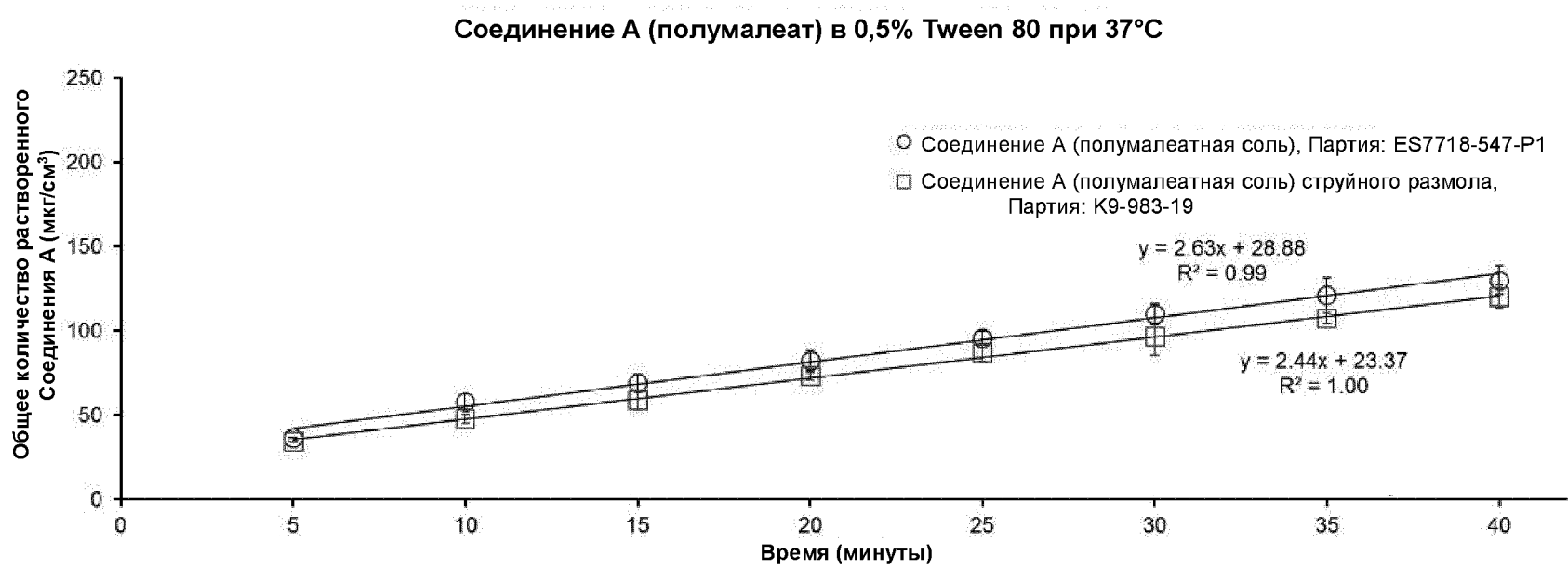


ФИГ. 7

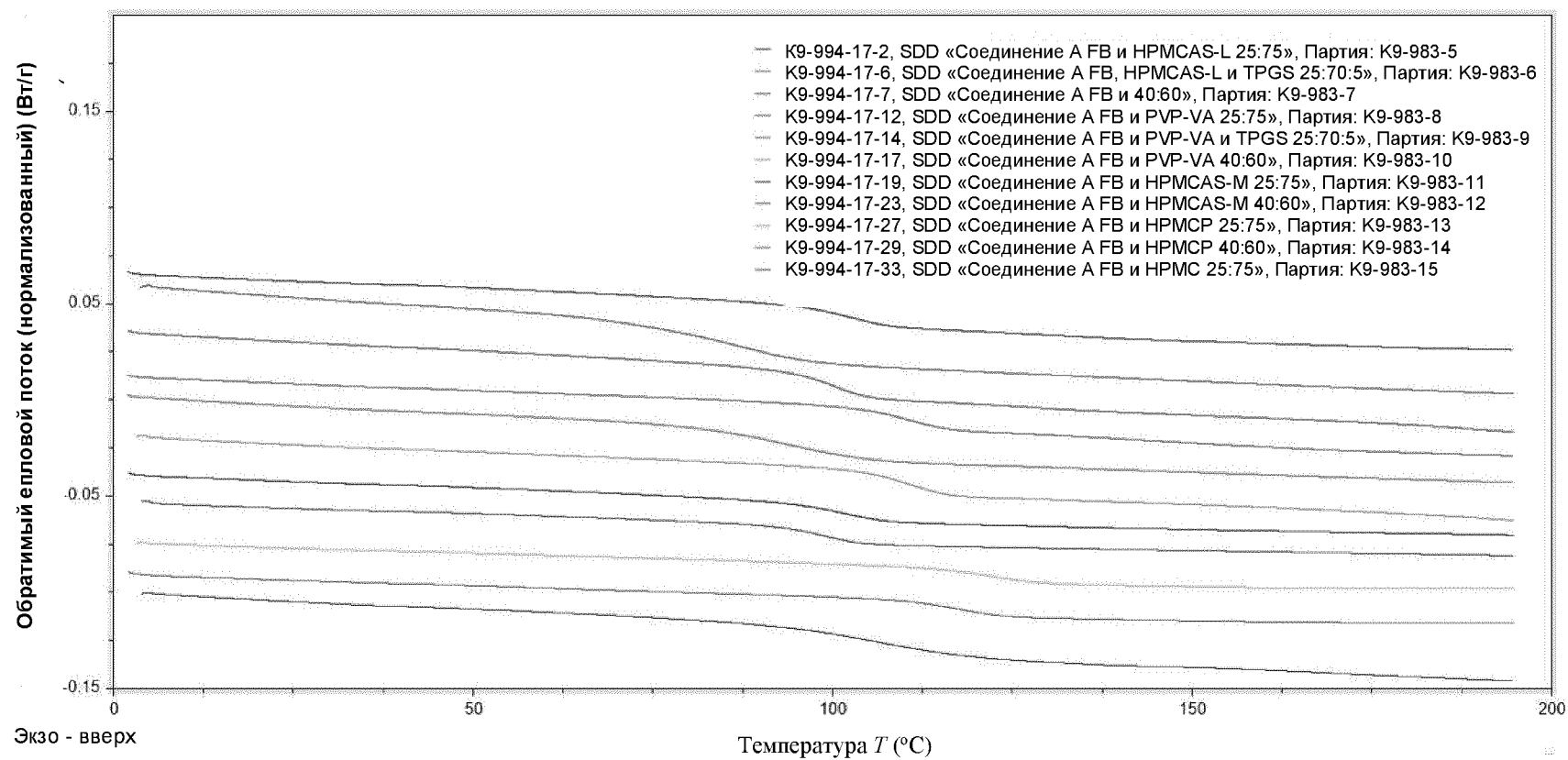
Соединение А (свободное основание) в 0,5% Tween 80 при 37°С



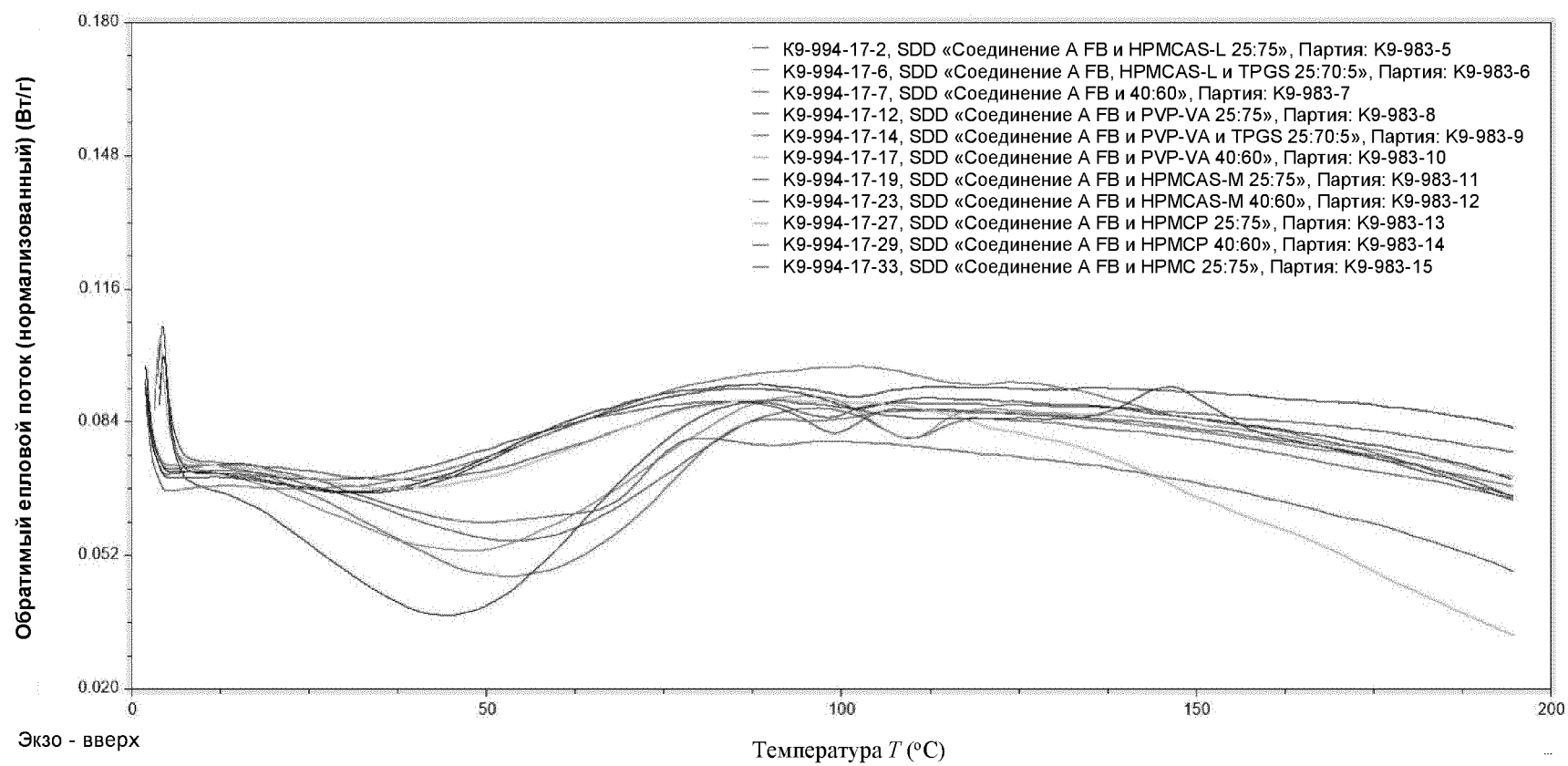
ФИГ. 8



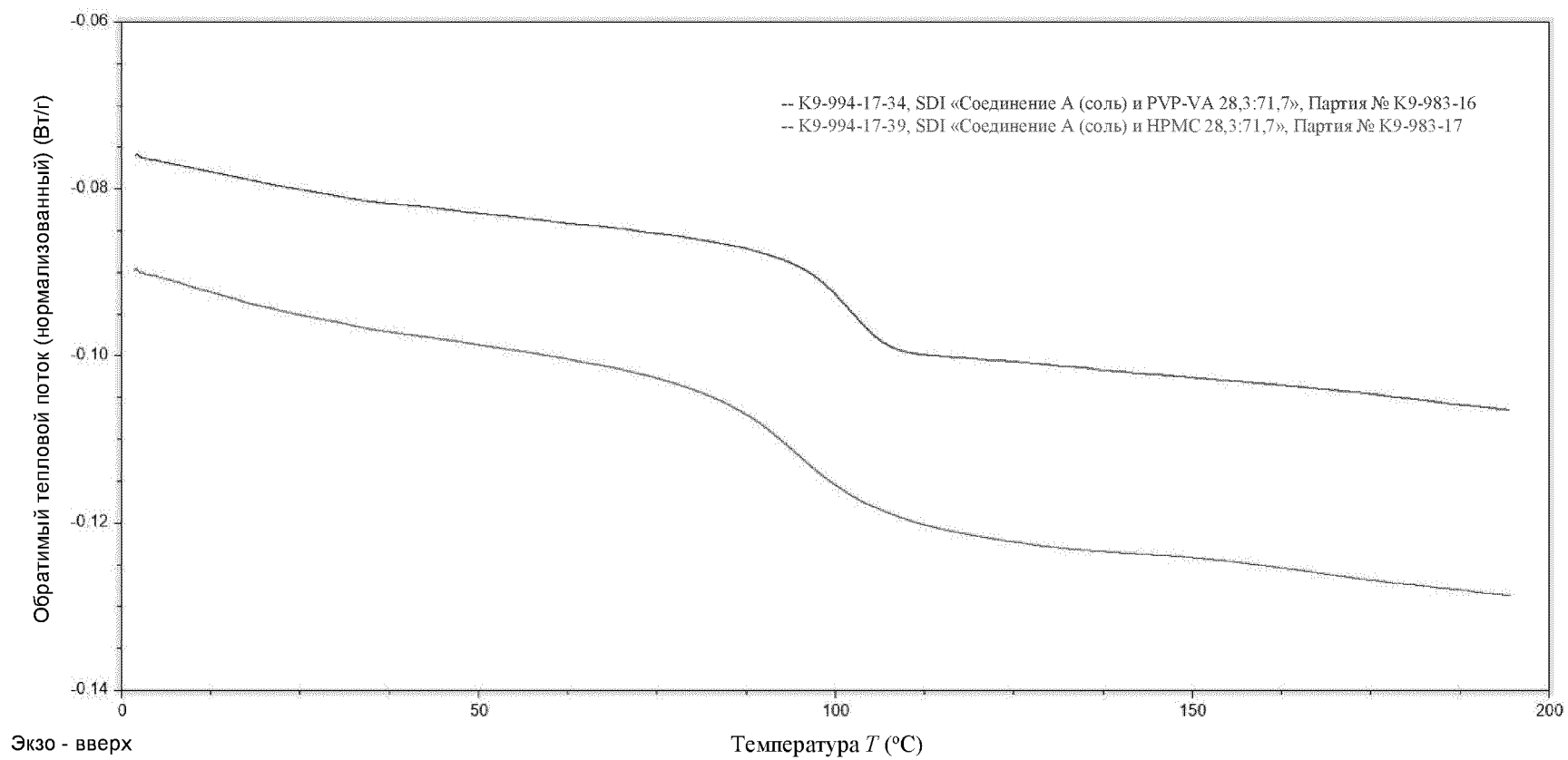
ФИГ. 8 (продолжение)



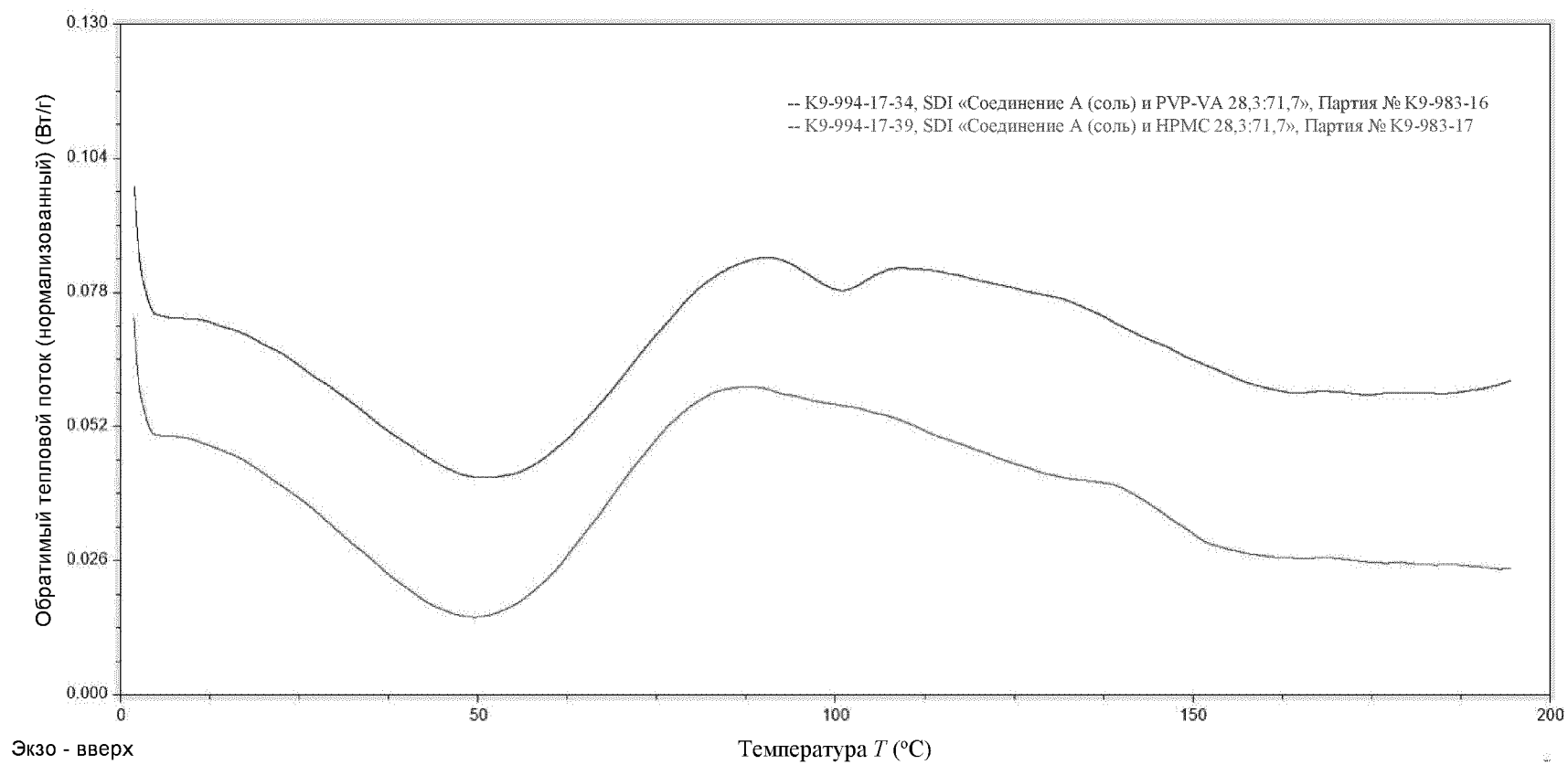
ФИГ. 9



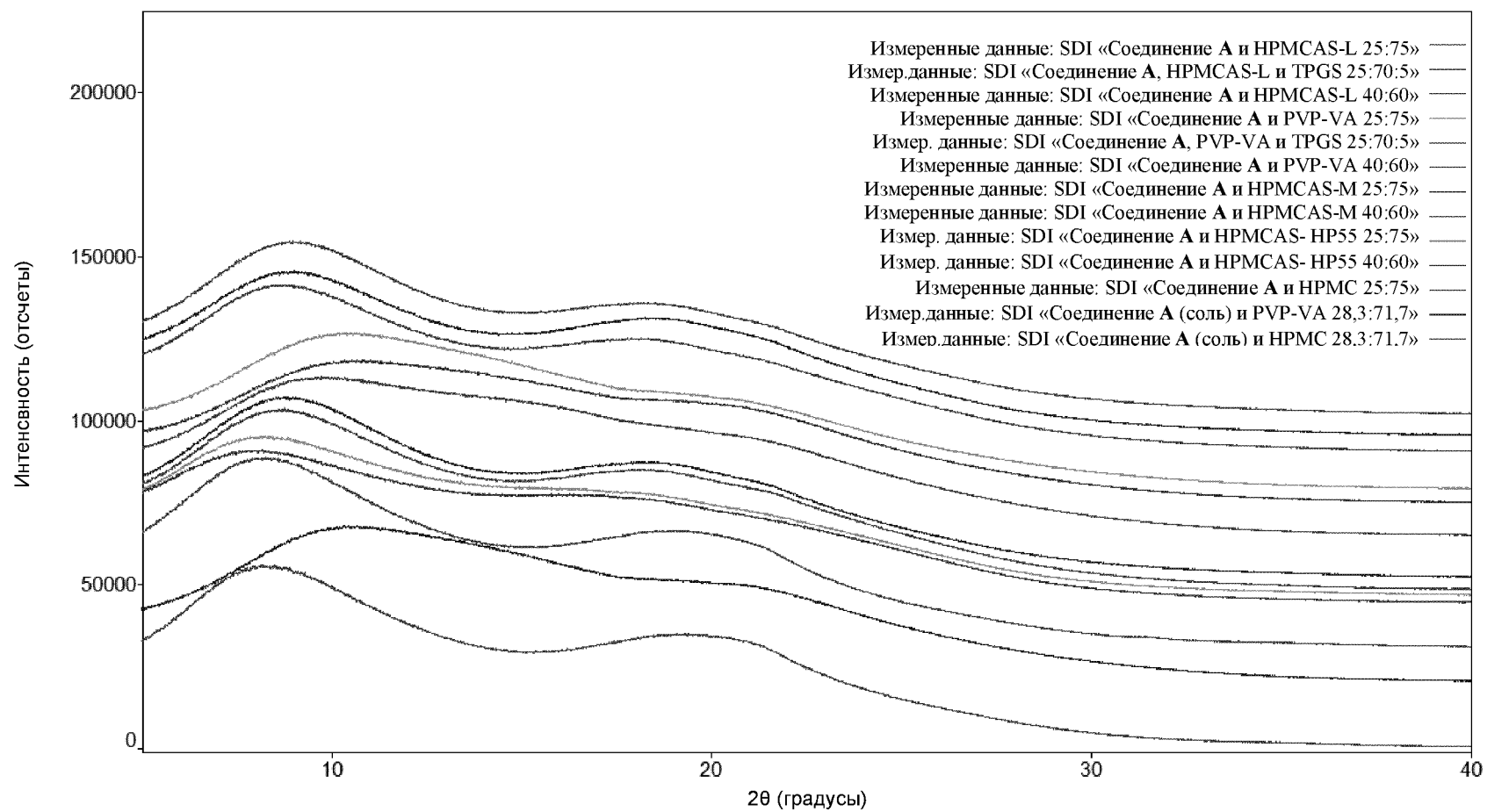
ФИГ. 9 (продолжение)



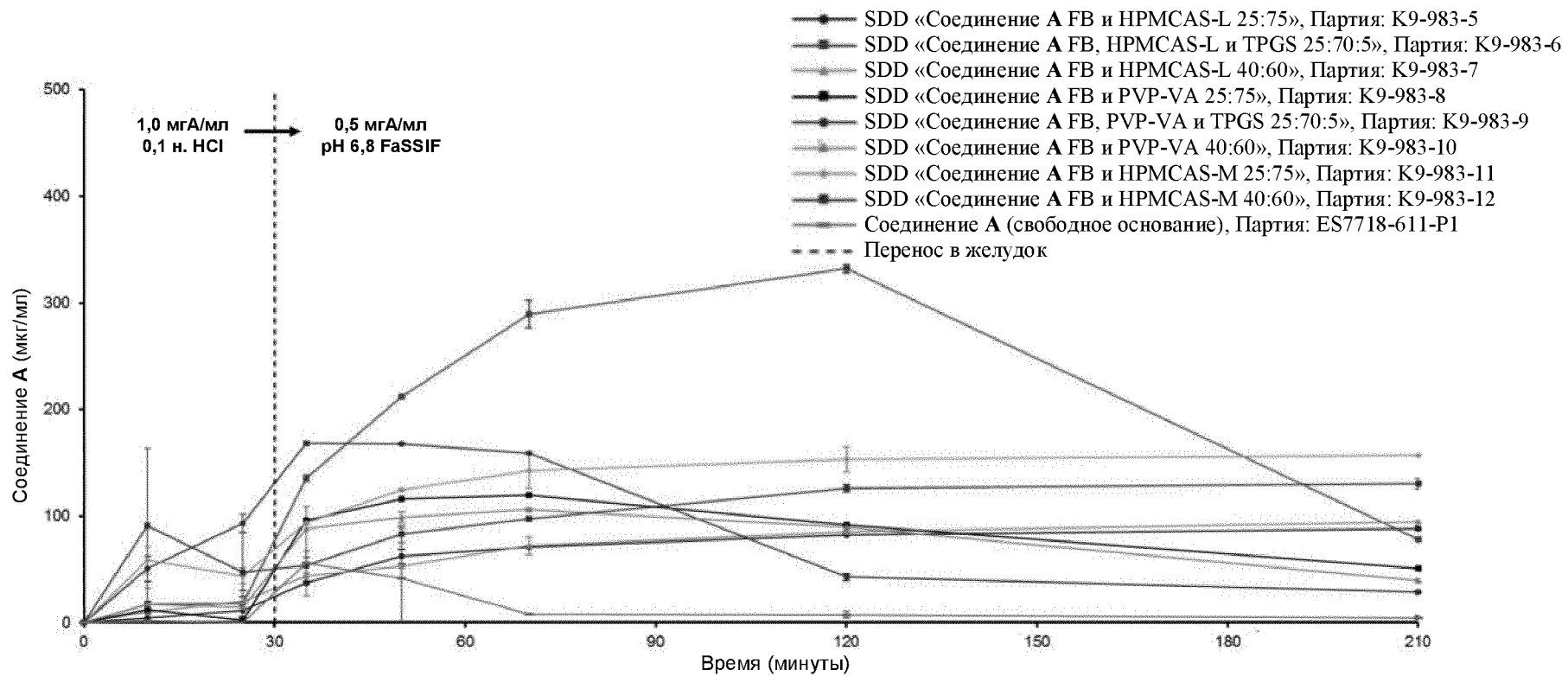
ФИГ. 10



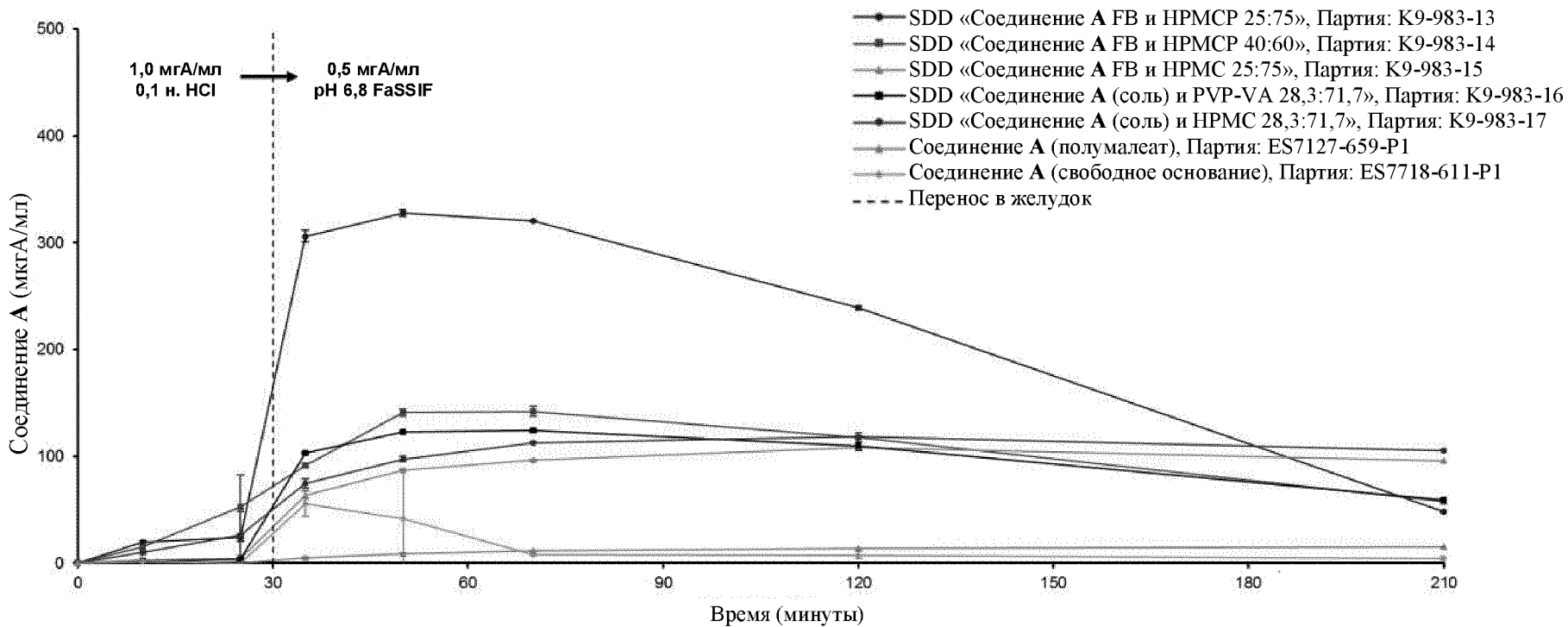
ФИГ. 10 (продолжение)



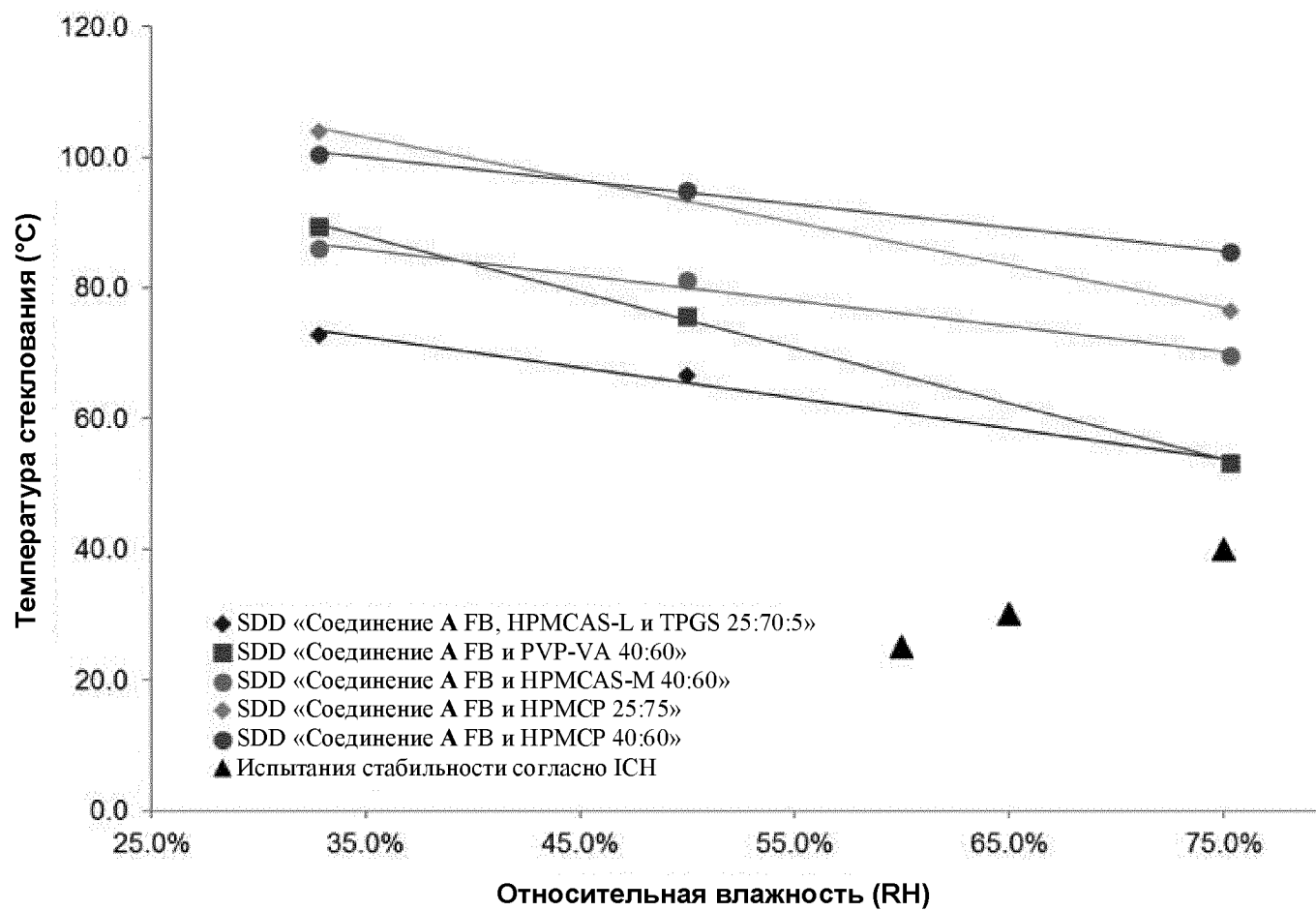
ФИГ. 11



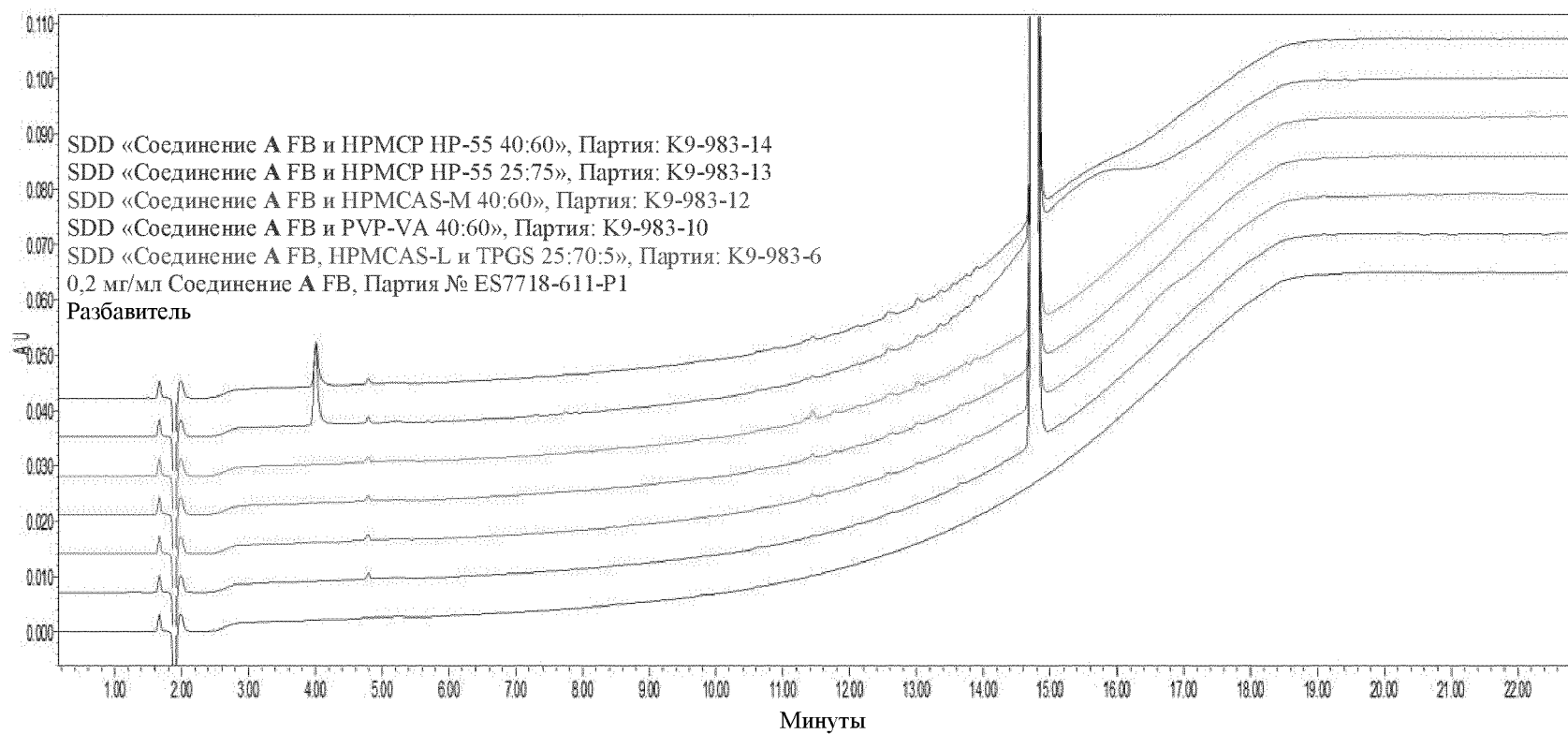
ФИГ. 12



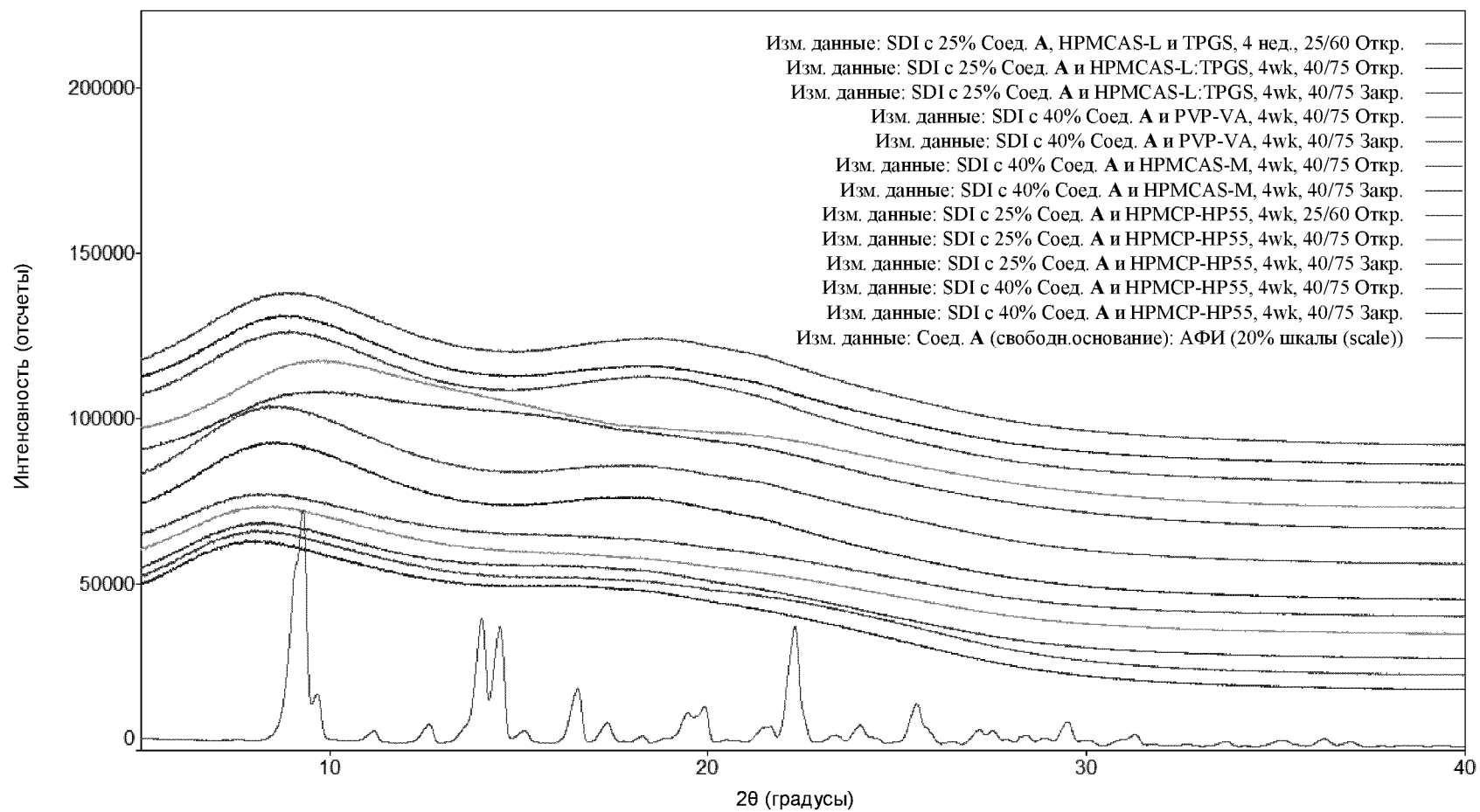
ФИГ. 12 (продолжение)



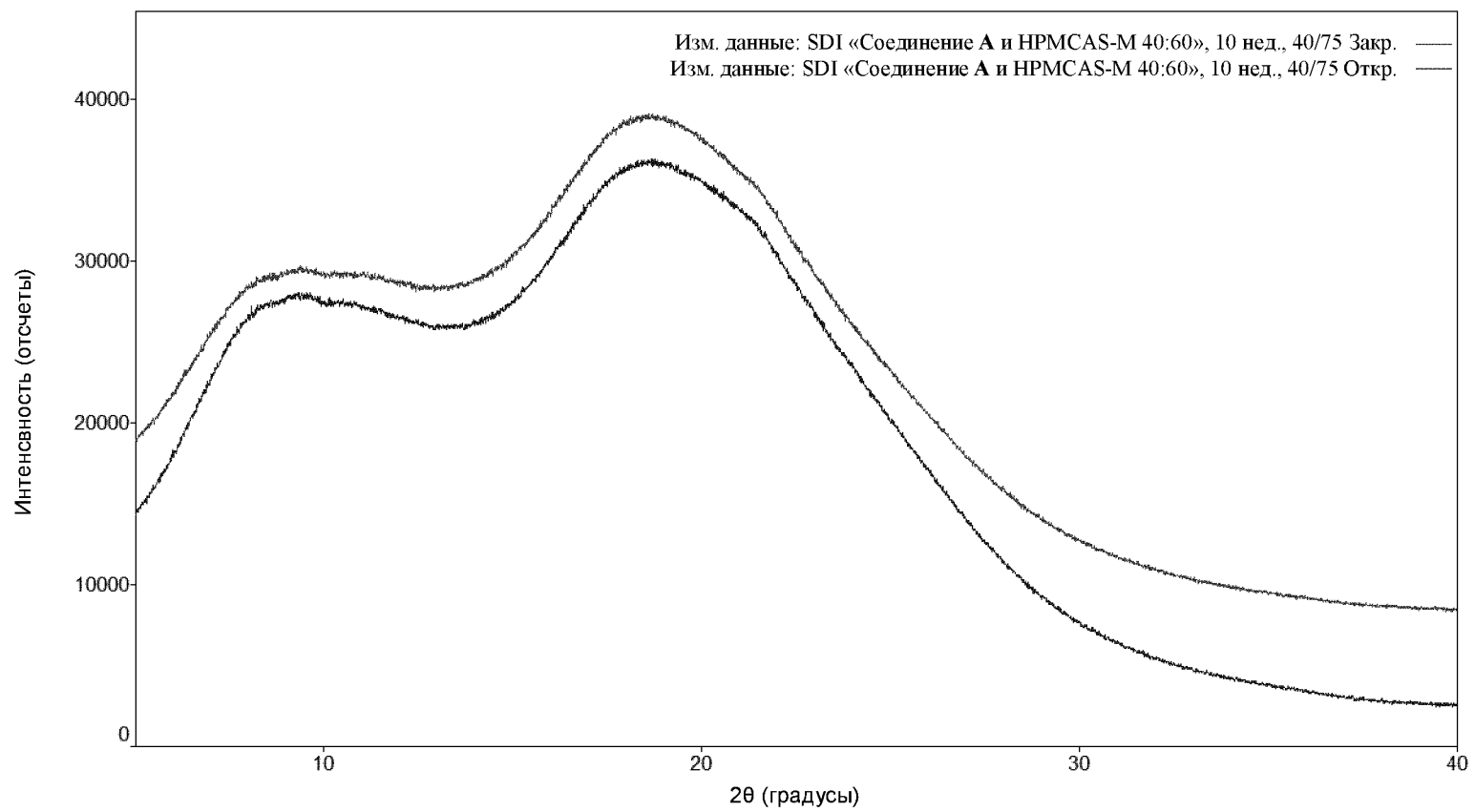
ФИГ. 13



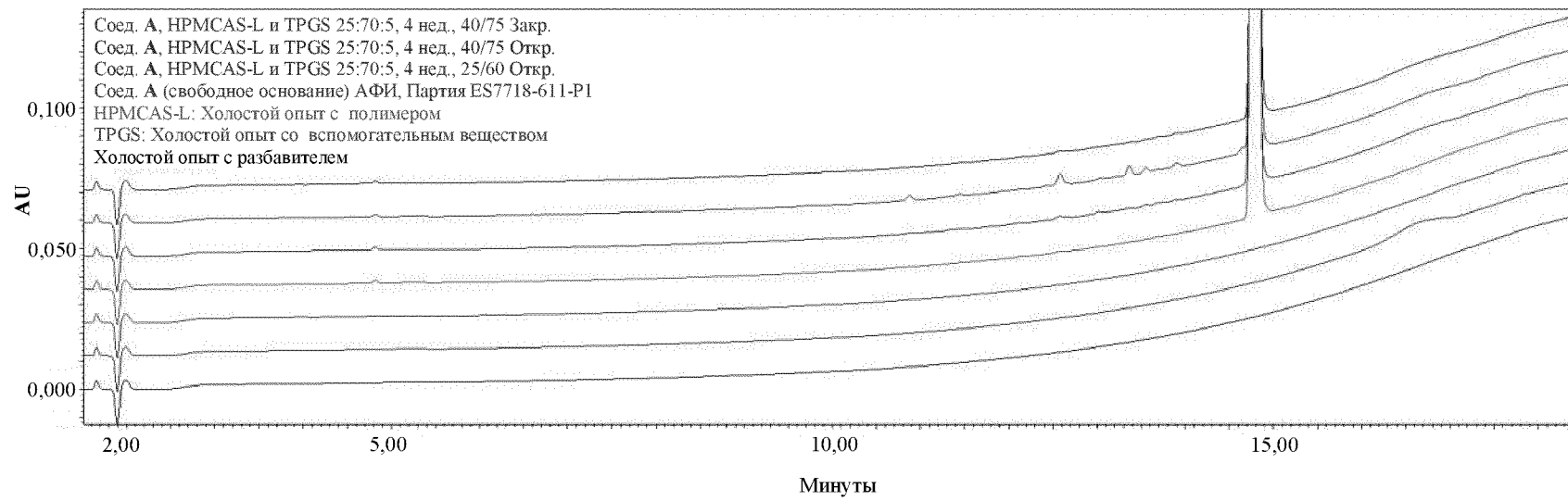
ФИГ. 14



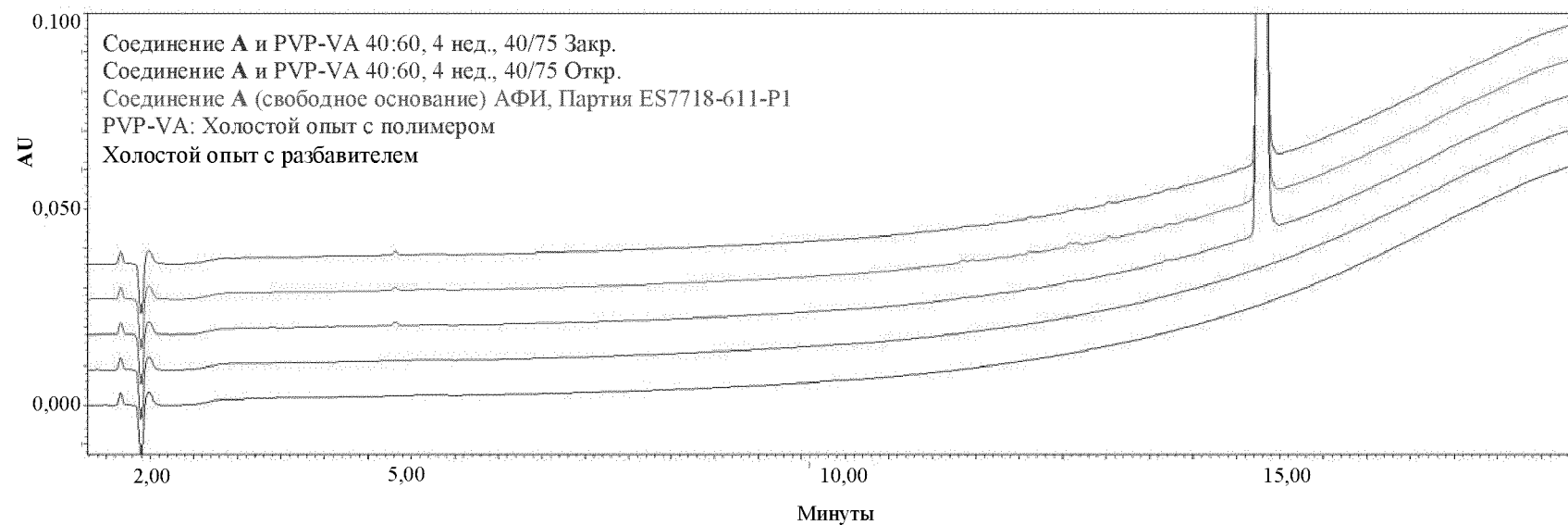
ФИГ. 15



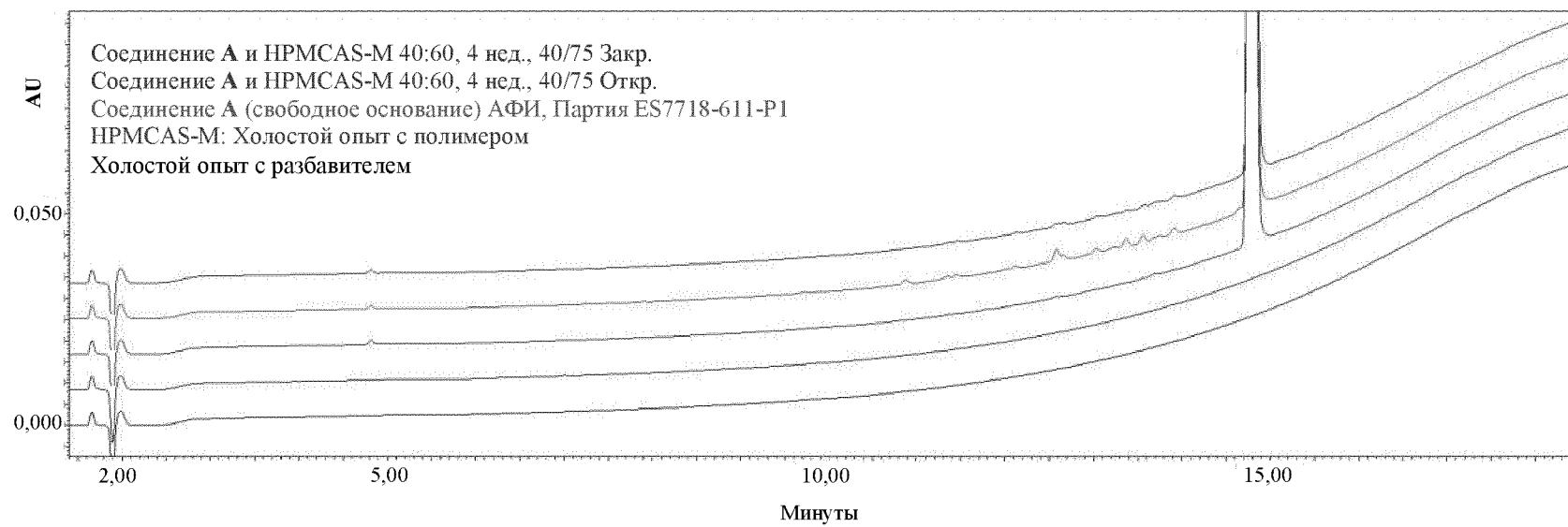
ФИГ. 16



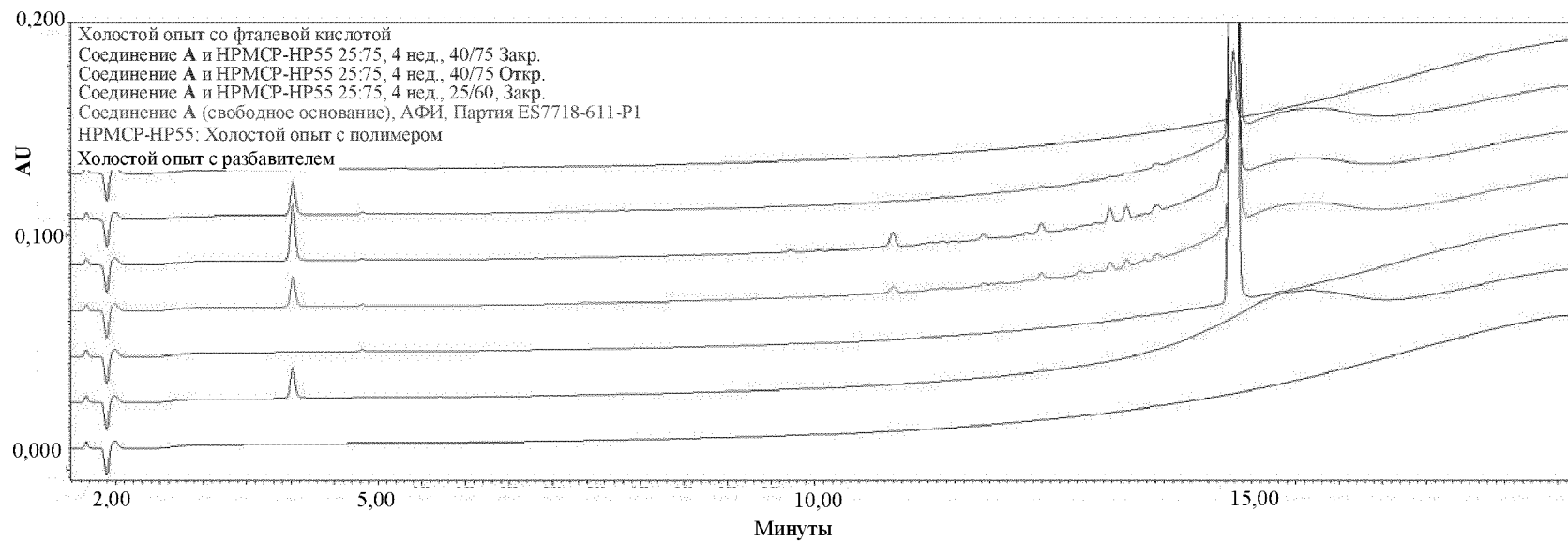
ФИГ. 17



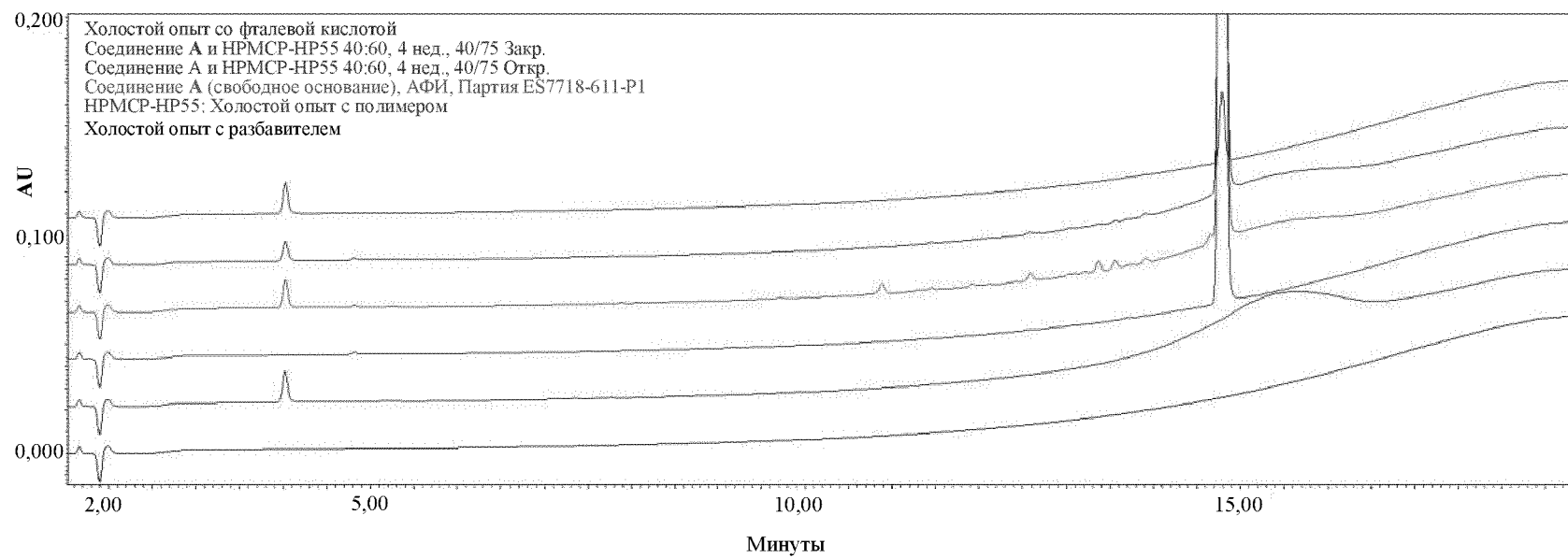
ФИГ. 18



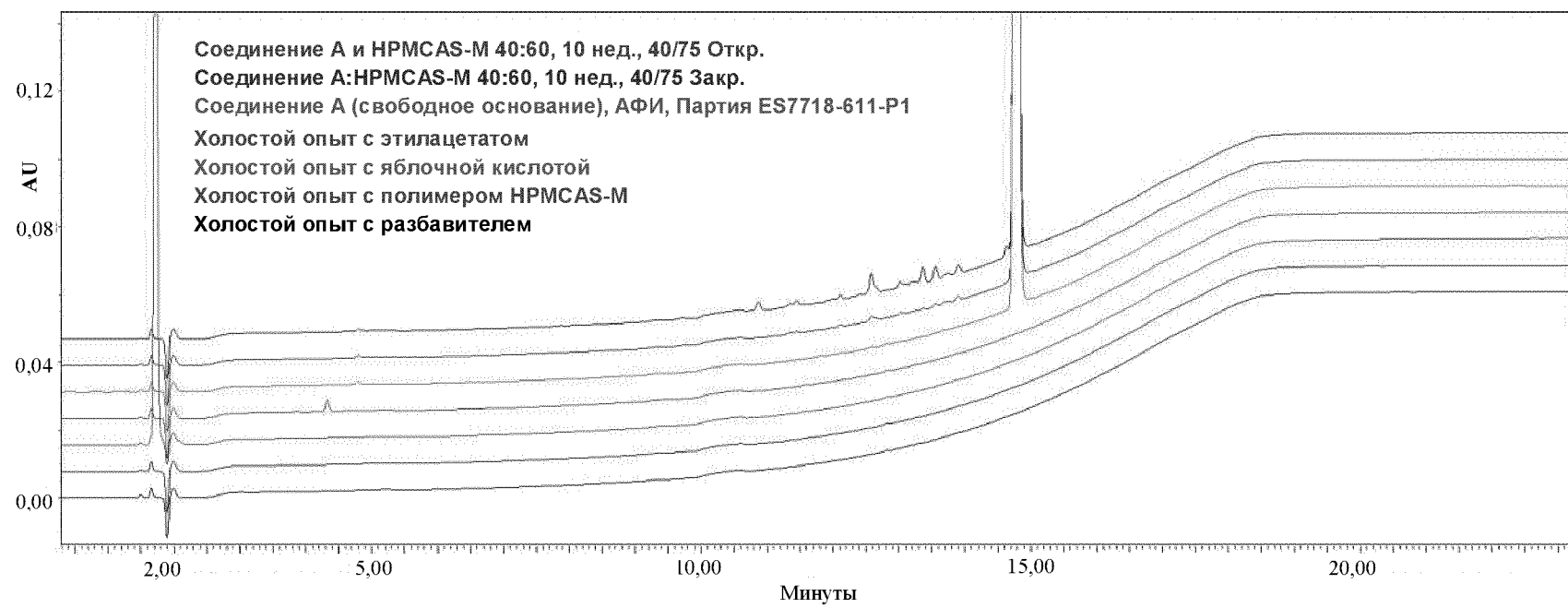
ФИГ. 19



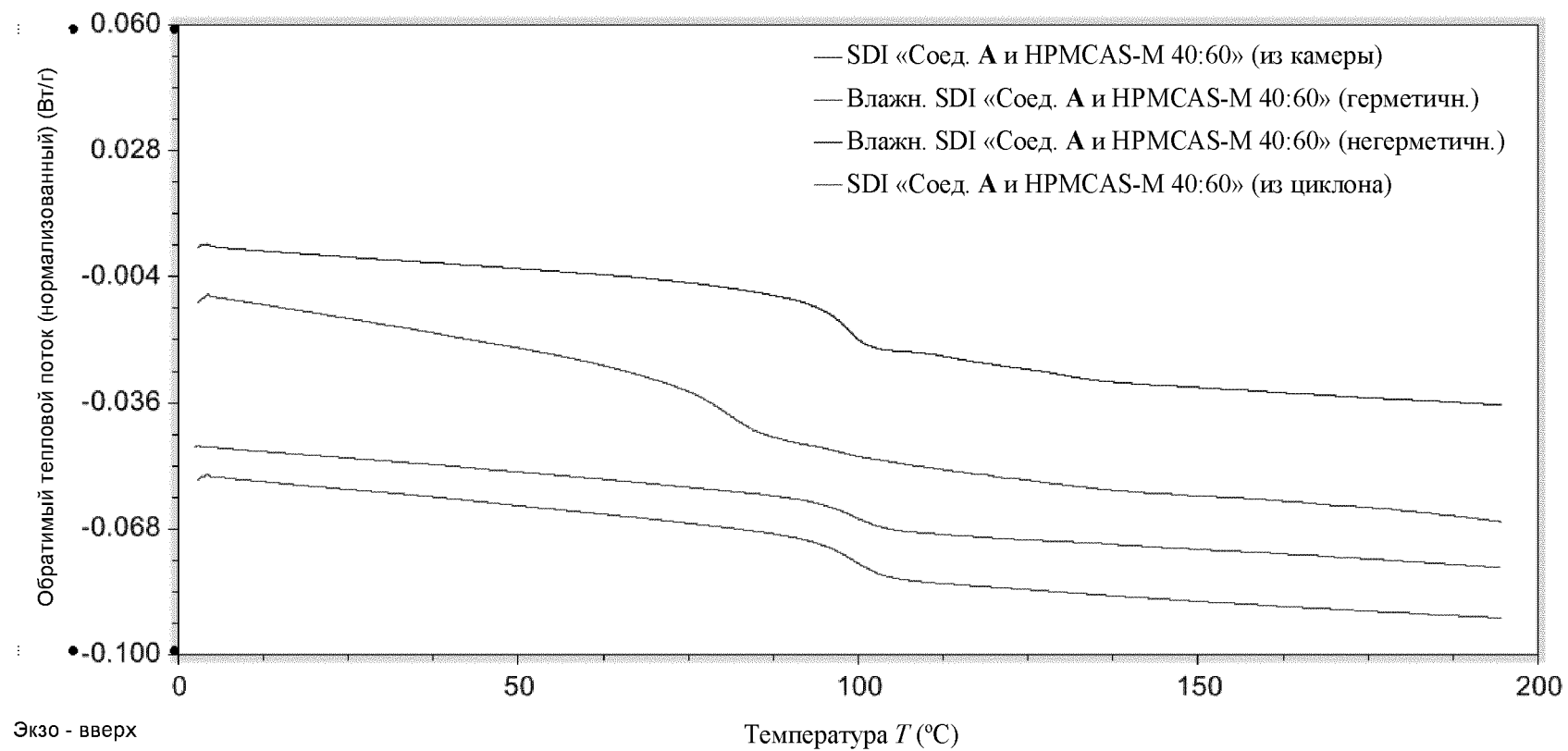
ФИГ. 20



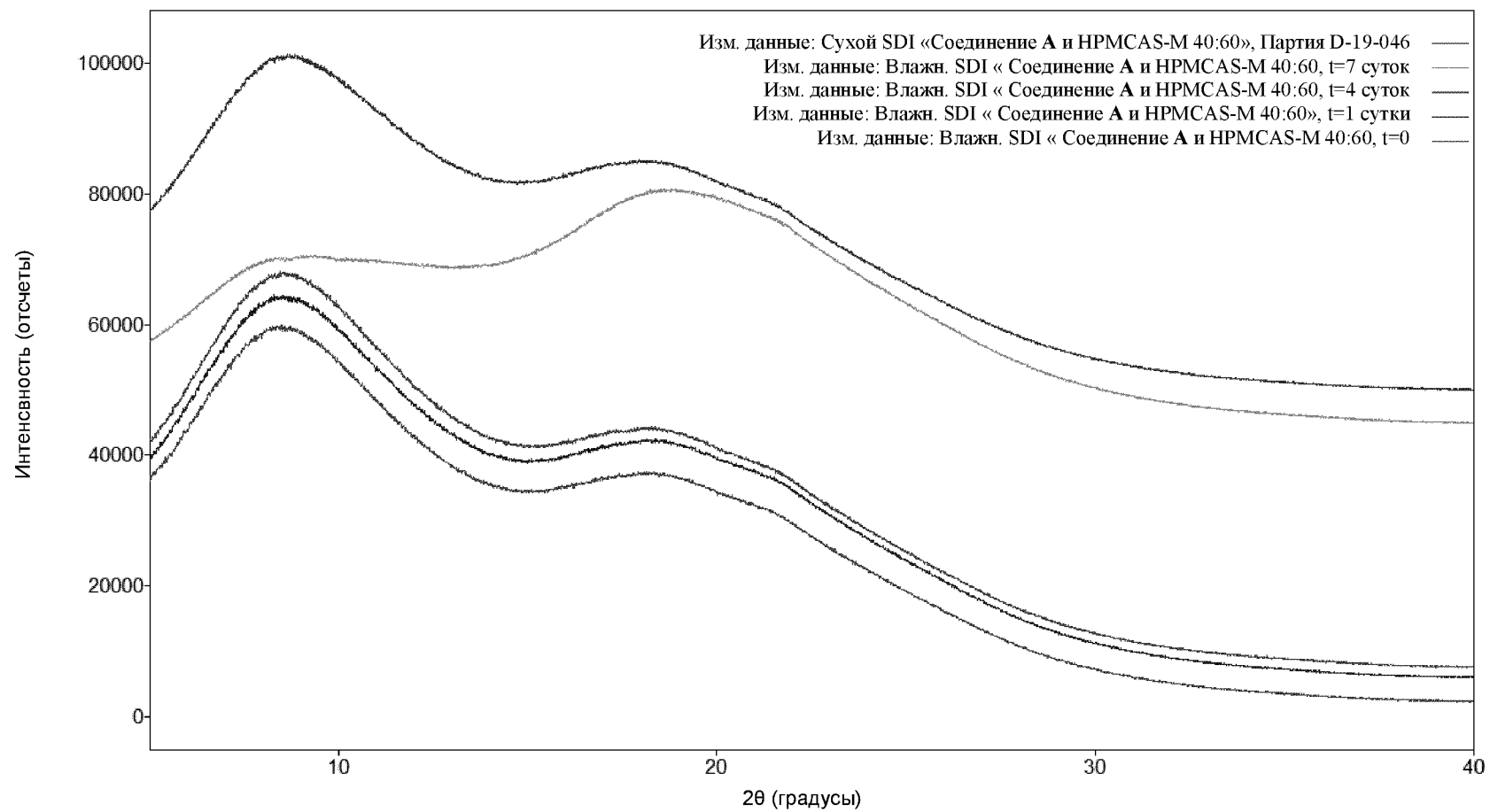
ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23

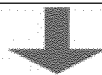


ФИГ. 24

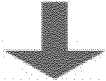
Стадии техпроцесса	Важные технологические параметры (СРР)	Примечания
1) Подразделение компонентов а. SDI «Соединение А и НРМСАС-М 40:60» б. Avicel PH-105 в. FlowLac 90 г. Ac-Di-Sol д. Cab-O-Sil е. Avicel PH-200 ж. PRUV	Общий объем серии 2,26 кг	SDI «Соединение А и НРМСАС-М 40:60» Количественное содержание АФИ: 40,00%



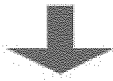
2) Смесь 1 (Общая смесь) а. Бункерный смеситель	• Скорость смесителя: 20 об/мин • Вкладыш смесителя: 15 л • Время смешивания: 10 минут • Число оборотов: 216 • Порядок добавления 1. Avicel PH-105, смешивать 1 минуту при 20 об/мин ~20 оборотов (покрыть оболочку смесителя) 2. SDI «Соединение А и НРМСАС-М 40:60» (сохранить пакет) 3. Промыть пакет, в котором хранился SDI «Соединение А и НРМСАС-М 40:60», FlowLac 90 и добавить смывы в смеситель 4. Cab-O-Sil 5. Ac-Di-Sol 6. PRUV	• Смесь связная, наблюдается слипание при выгрузке • Рекомендуется для GMP: ○ Бункерный смеситель объемом 16 кварт ○ 20 об/мин ○ Время смешивания: 10:48 (мм:сс)
---	---	--



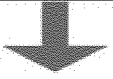
ФИГ. 25

3) Мельница 1 (дробление комков) а. Quadro US Comil	• Сито: 032R • Крыльчатка: 1612 • Скорость: 1713 об/мин	• Пропустить общую смесь через Comil • Рекомендуется для GMP: ○ Quadro US Comil ○ Крыльчатка: 1612 ○ Сито: 032R ○ Скорость: 1200 об/мин ○ Прокладка: 0,250" + 0,050"
		
4) Смесь 2 (внутригранулярная смесь) а. Бункерный смеситель, вкладыш	• Вкладыш смесителя: 15 л • Скорость смесителя: 20 об/мин • Время смешивания: 10 мин • Количество оборотов: 216	• Оборотов: 216 • Объемная плотность (г/см³): 0,32 • Плотность после уплотн. (г/см³): 0,58 • Рекомендуется для GMP: ○ Бункер на 16 кварт ○ 20 об/мин ○ Время смешивания 10:48 (мм:сс)
5) Вальцевание а. Роликовый пресс Vector TFC-Lab Micro	• Тип валика: рифленый • Скорость валика: 2,0 об/мин • Скорость шнека: 50,0 об/мин • Давление валика: 10 Мпа • Средняя плотность ленты: 0,944 г/см³ • Средняя твердая фракция ленты: 0,698 • Производительность: ~0,5 кг/час	• Пропускайте внутригранулярную смесь через роликовый пресс, исходя из параметров, установленных для серий передачи технологии (K9-983-43) • Выходящую ленту проверяют на плотность по ходу всего процесса • Лента разламывается при выпадении • Рекомендуется для GMP: ○ Роликовый пресс Vector TFC-Lab Micro ○ Скорость валика: 2,0 об/мин ○ Скорость шнека: 50,0 об/мин ○ Давление валика: 10 МПа ○ Повторно перерабатывайте мелкую фракцию: Пропускайте материал через сито 20 меш, перерабатывайте мелкозернистый материал на том же роликовом прессе с рекомендованными настройками

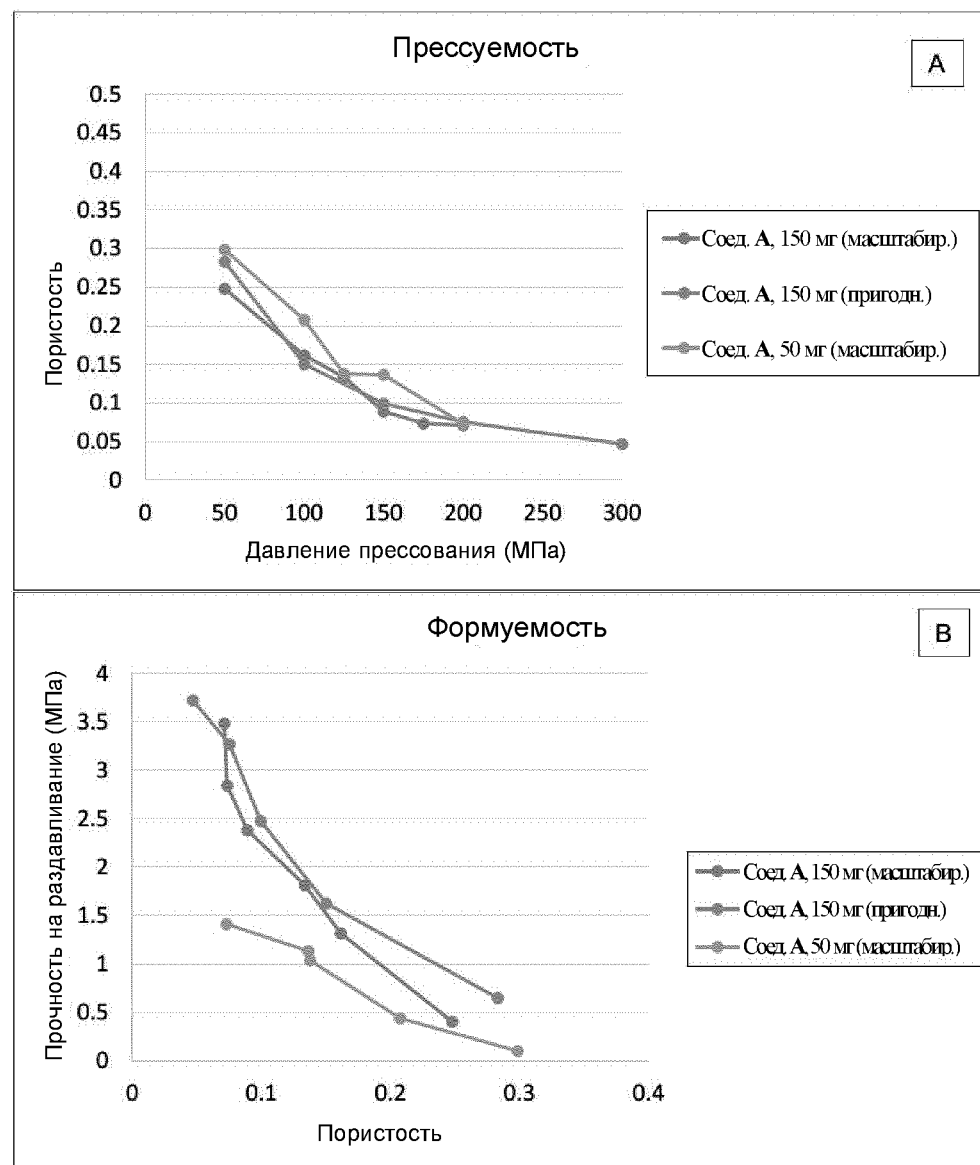
ФИГ. 25 (продолжение)



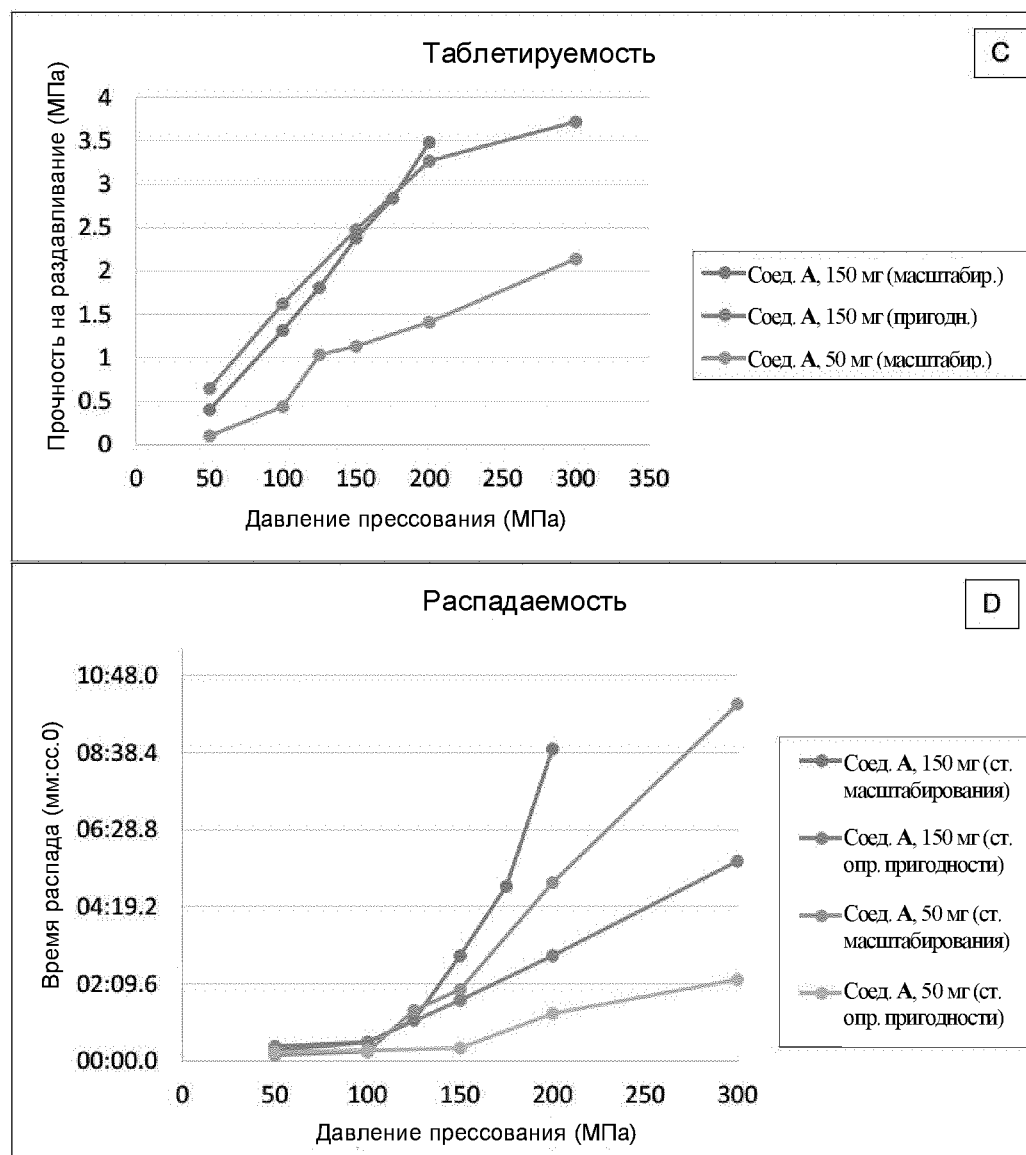
6) Мельница 2 (грануляция) а. Quadro US Comil	• Сито: 040G • Крыльчатка: 1612 • Скорость: 1714 об/мин	• Выполняйте ситовый анализ гранулята с различными сочетаниями №№ сит и крыльчаток, чтобы определить наиболее подходящий вариант • Объемная плотность: 0,55 г/см³ • Плотность после уплотн.: 0,80 г/см³ • Рекомендуется для GMP: ○ Quadro 197 Comil ○ Сито: 040G ○ Крыльчатка: 1612 ○ Скорость: 1200 об/мин ○ Прокладка: 0,250" + 0,075" (ближайшее соответствие, чтобы сократить образование мелкой фракции)
7) Смесь 3 (конечная смесь) а. Бункерный смеситель, вкладыш	• Вкладыш смесителя: 15 л • Скорость смесителя: 20 об/мин • Время смешивания: 5 мин • Количество оборотов: 107 • Порядок добавления: 1. Гранулят 2. Avicel PH 200 3. PRUV (устранение комков пропусканием через сито 40 меш)	• Объемная плотность: 0,58 г/см³ • Плотность после уплотн.: 0,80 г/см³ • Рекомендуется для GMP: ○ Бункер на 16 кварт ○ 20 об/мин ○ Время процесса (мм:сс): 05:21



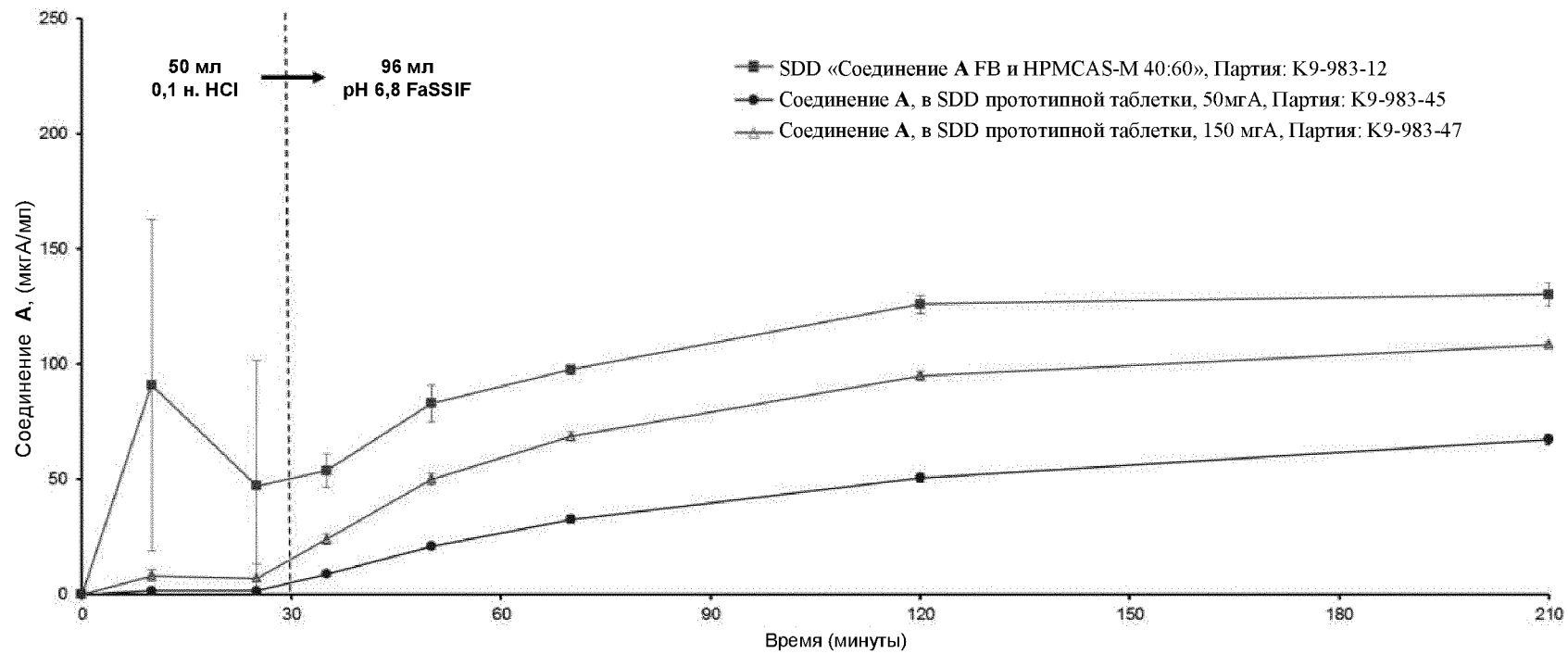
ФИГ. 25 (продолжение)



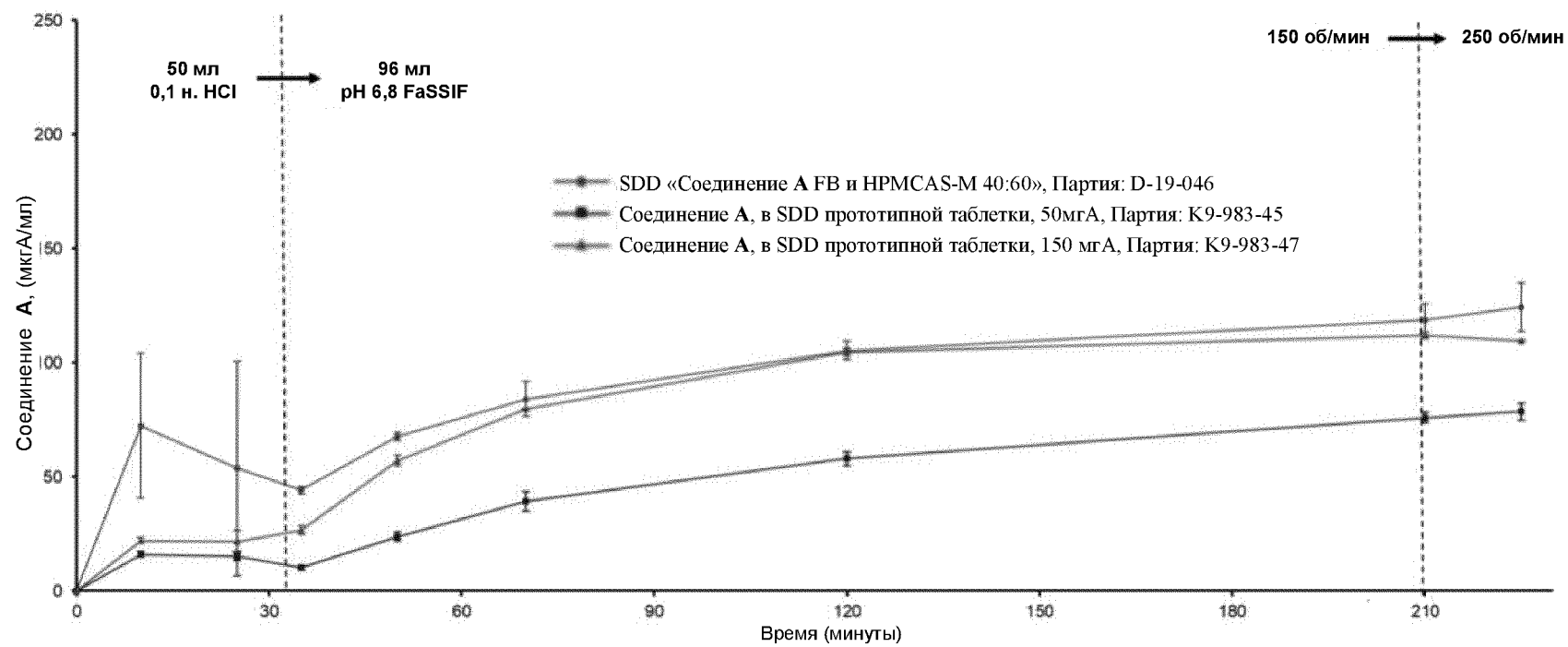
ФИГ. 26



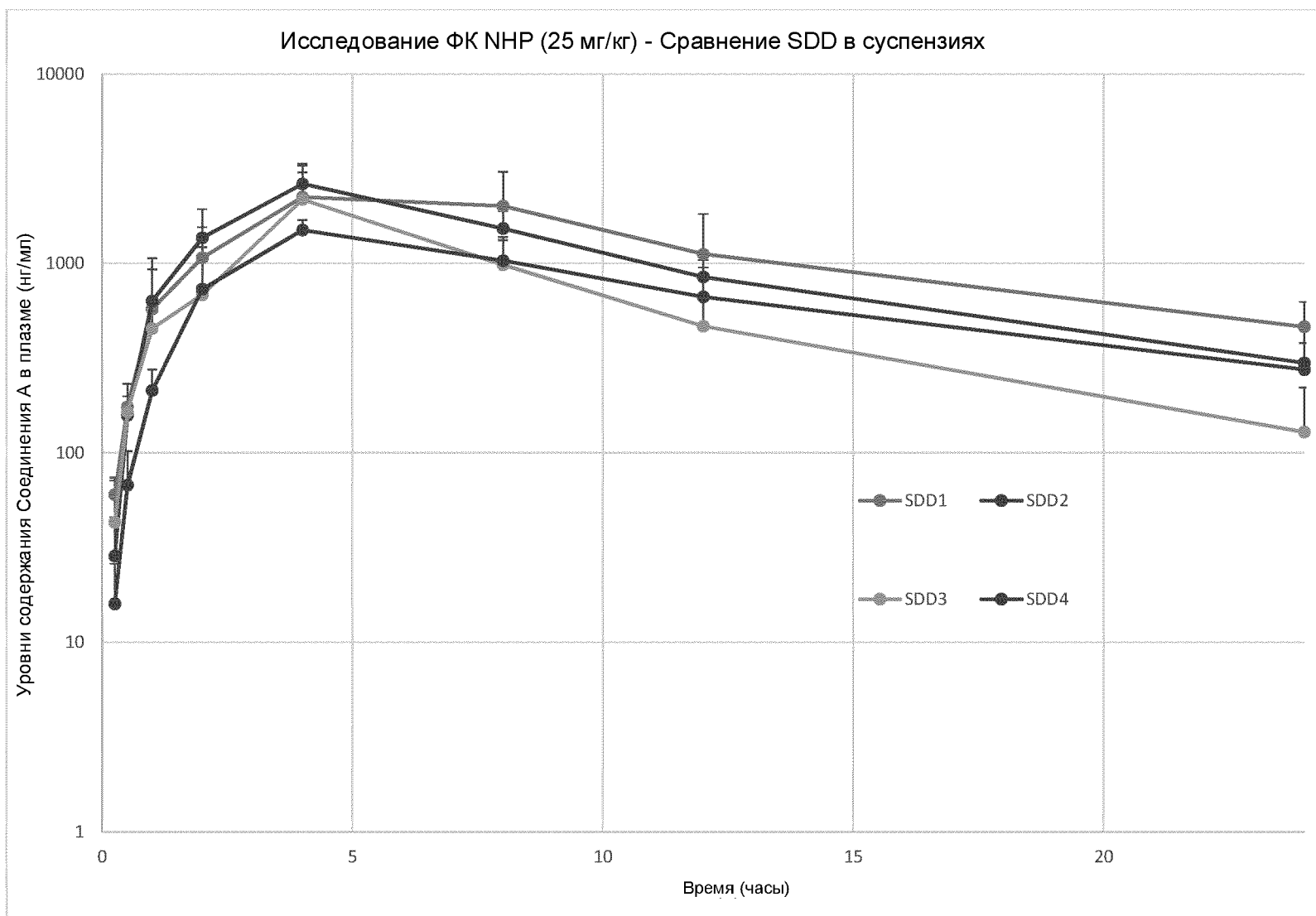
ФИГ. 26 (продолжение)



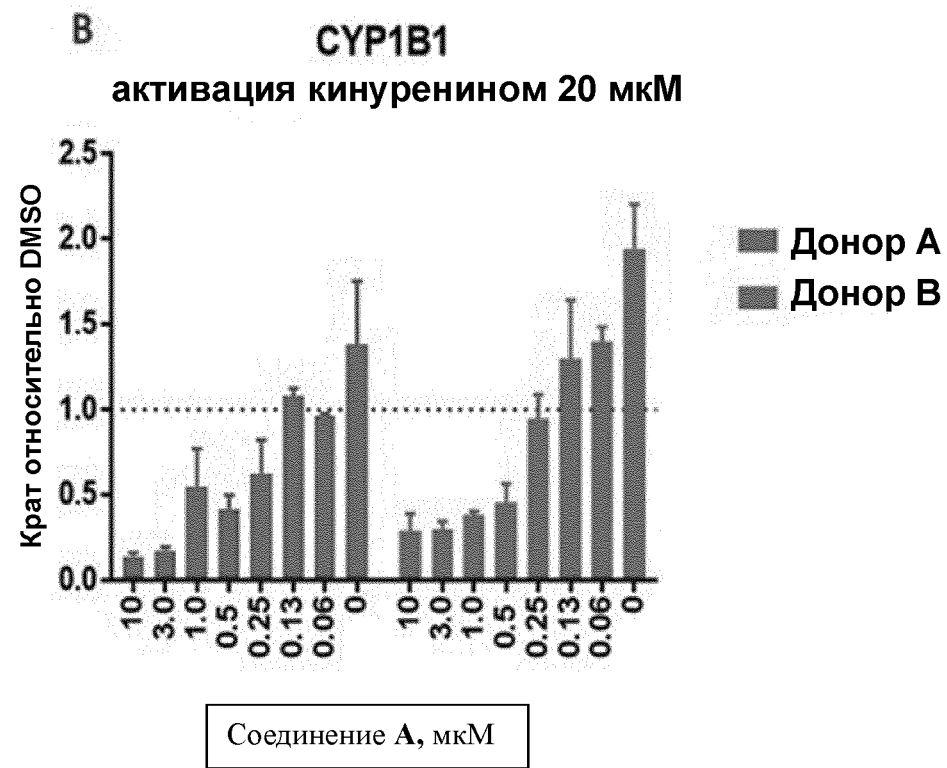
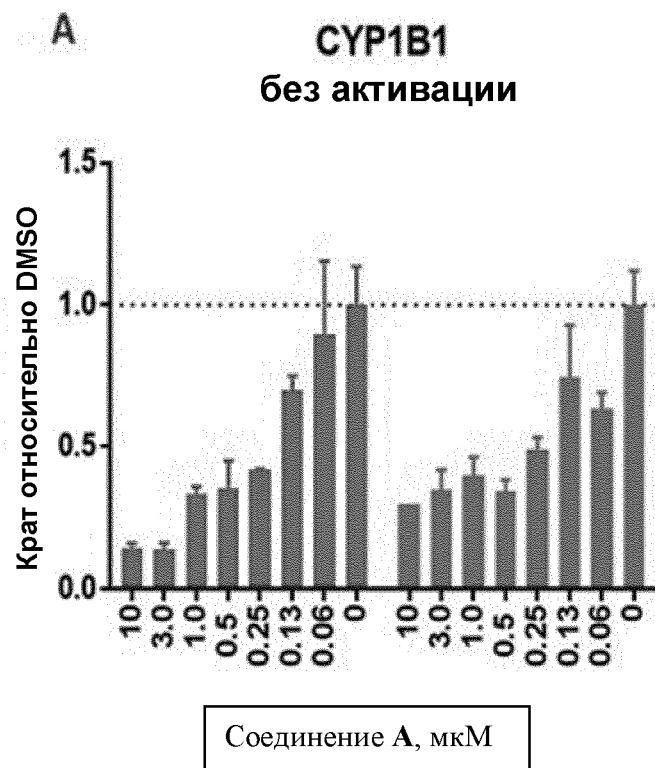
ФИГ. 27



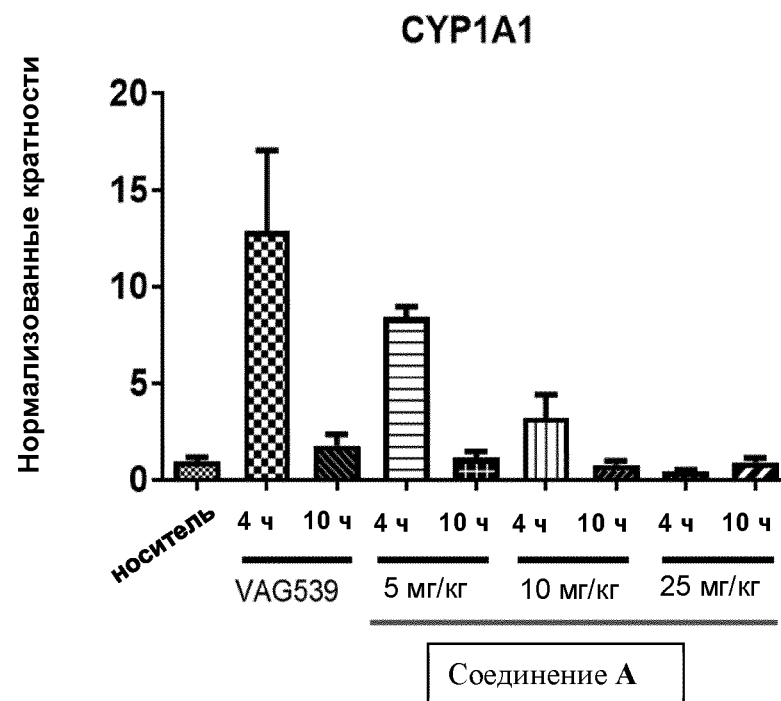
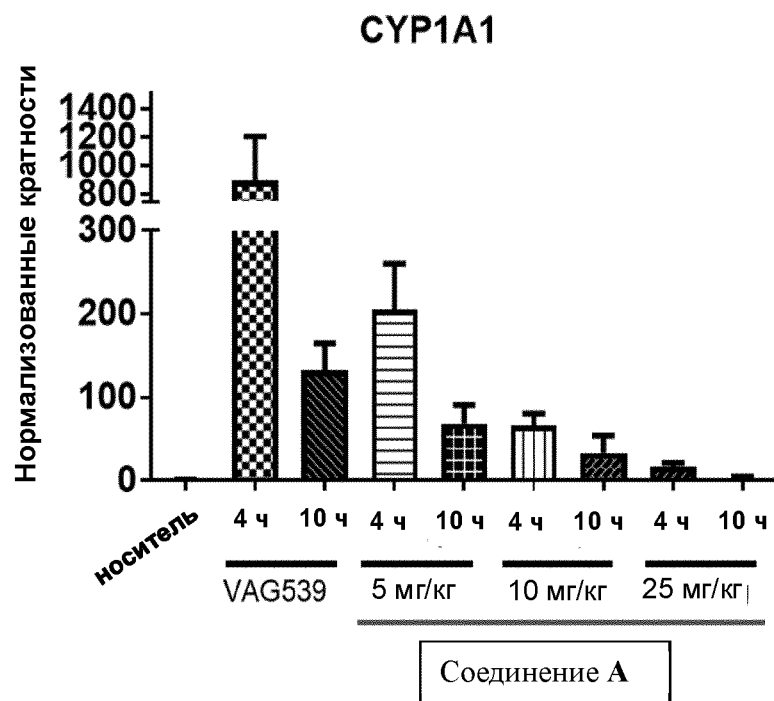
ФИГ.28



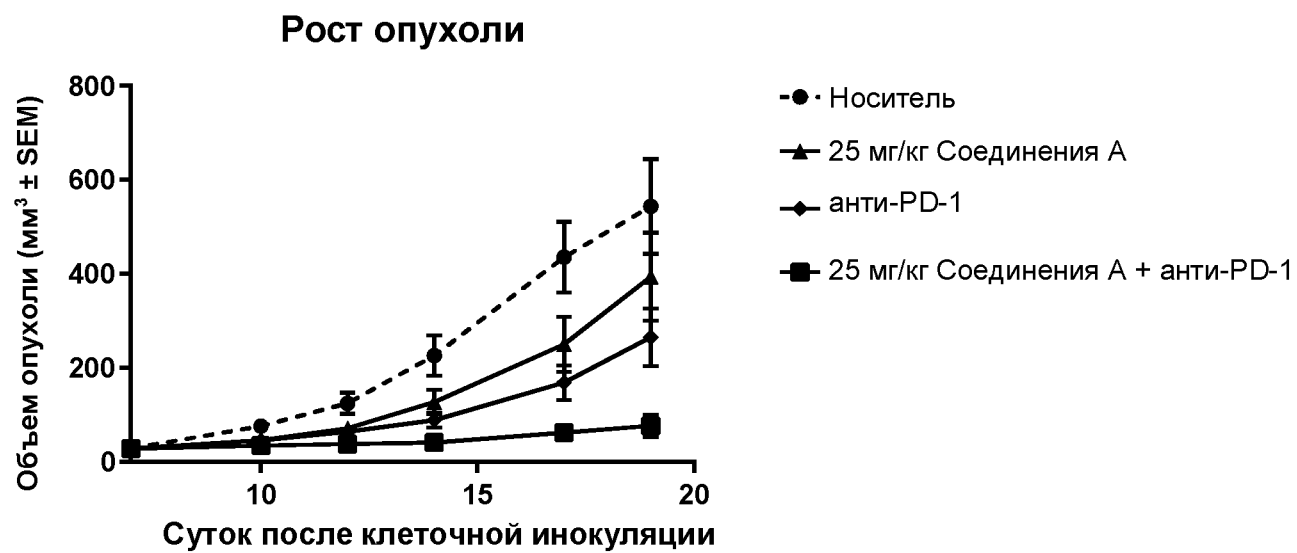
ФИГ. 29



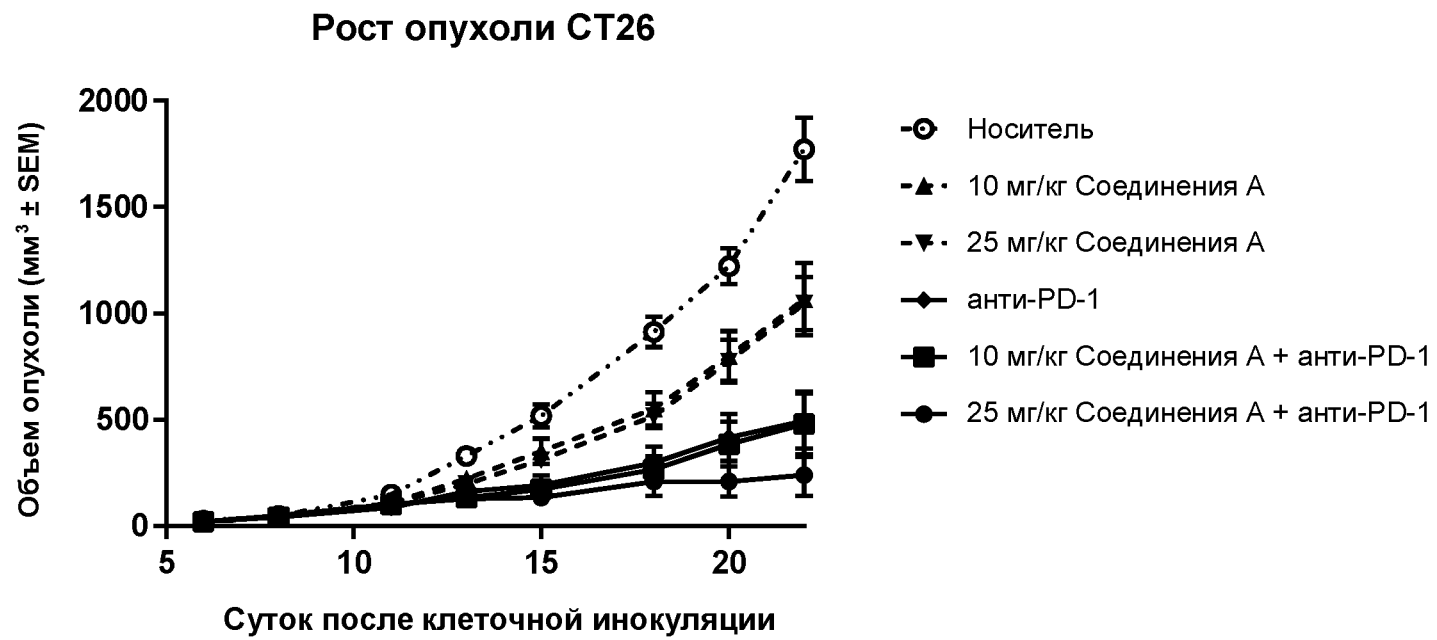
ФИГ. 30А-30В



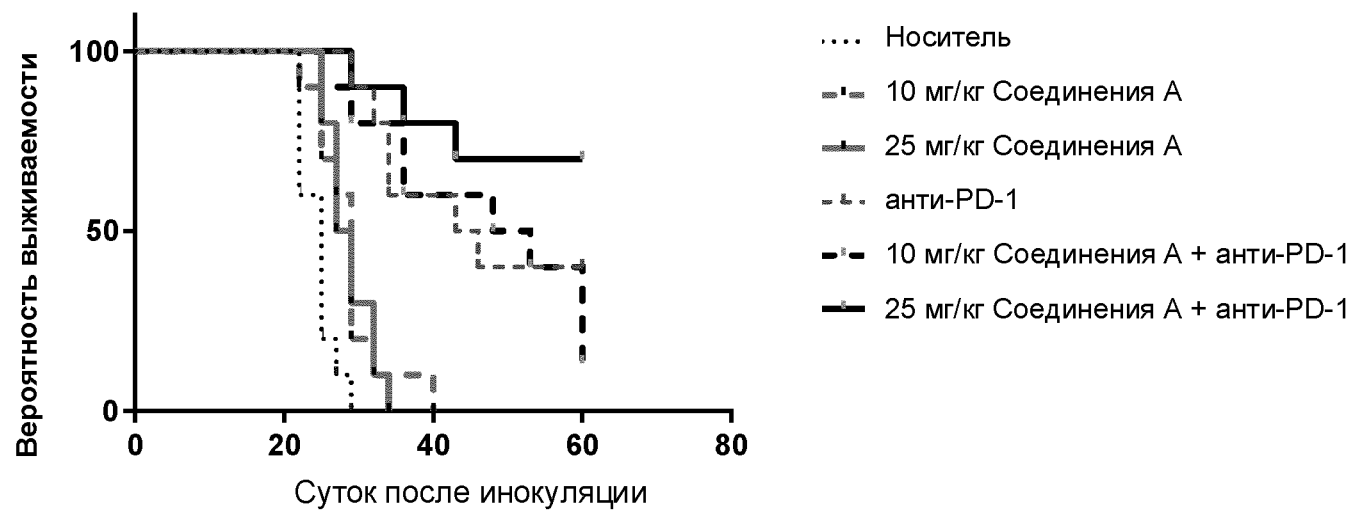
ФИГ. 31



ФИГ. 32



ФИГ. 33



ФИГ. 34