

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291774 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.15(22) Дата подачи заявки
2020.12.30

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 15/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ 1-(4-БРОМ-5-(1-ЭТИЛ-7-(МЕТИЛАМИНО)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛМОЧЕВИНЫ

(31) 62/955,062; 62/955,073; 62/968,695;
62/968,724(32) 2019.12.30; 2019.12.30; 2020.01.31;
2020.01.31

(33) US

(86) PCT/US2020/067560

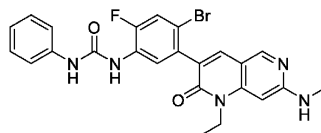
(87) WO 2021/138485 2021.07.08

(71) Заявитель:
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Кауфман Майкл Д., Боун Скотт, Блум
Кори, Джордан Фред (US)

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

(57) В изобретении предложены композиции с низким содержанием примесей, содержащие соединение, представленное формулой (I)



которые пригодны для лечения расстройств, связанных с активностью киназ c-KIT и PDGFR α , и их онкогенных форм.

A1

202291774

202291774

A1

**КОМПОЗИЦИИ 1-(4-БРОМ-5-(1-ЭТИЛ-7-(МЕТИЛАМИНО)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛМОЧЕВИНЫ
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[1] В данной заявке заявлен приоритет по заявке на патент США № 62/955073, поданной 30 декабря 2019 года, по заявке на патент США № 62/955062, поданной 30 декабря 2019 года, по заявке на патент США № 62/968695, поданной 31 января 2020 года, и по заявке на патент США № 62/968724, поданной 31 января 2020 года, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] с-KIT (также известный как KIT, CD117 и рецептор фактора роста стволовых клеток) представляет собой трансмембранный белок-тирозинкиназу массой 145 кДа, который выполняет функцию рецептора III типа. Протоонкоген с-KIT, расположенный на хромосоме 4q11-21, кодирует рецептор с-KIT, лиганд которого представляет собой фактор роста стволовых клеток (SCF), стальной фактор, лиганд kit и фактор роста тучных клеток. Рецептор обладает активностью тирозиновой протеинкиназы, и связывание лиганда SCF приводит к аутофосфорилированию с-KIT и к его ассоциации с такими субстратами, как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). Фосфорилирование тирозина протеинтирозинкиназами является особенно важным в передаче сигнала в клетке и может опосредовать передачу сигналов для основных клеточных процессов, таких как пролиферация, выживаемость, дифференцировка, апоптоз, прикрепление, инвазивность и миграция. Дефекты в с-KIT являются причиной «пегой кожи», аутосомно-доминантной генетической патологии развития, связанной с пигментацией, которая характеризуется врожденными пятнами белой кожи и волос, в которых отсутствуют меланоциты. Мутации, вызывающие усиление функции гена с-KIT, и экспрессия конститутивно фосфорилированного с-KIT обнаруживаются в большинстве стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) и при мастоцитозе. Кроме того, почти все семиномы/дисгерминомы половых желез характеризуются окрашиванием мембраны с-KIT, и в некоторых сообщениях сделано уточнение, что некоторые (10-25%) имеют мутацию гена с-KIT. Дефекты с-KIT также были связаны с тестикулярными опухолями, включая опухоли зародышевых клеток (GCT) и тестикулярные опухоли зародышевых клеток (TGCT). Мутации с-KIT также были связаны с подгруппой меланомы кожи или акрального слоя.

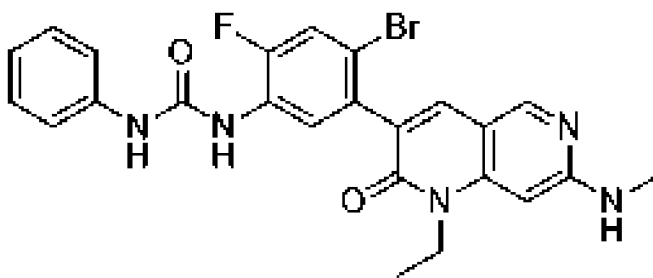
[3] Было показано, что онкогенные геномные изменения киназы PDGFR α или сверхэкспрессия киназы PDGFR α являются причиной возникновения различных видов рака у человека. Было показано, что миссенс-мутации киназы PDGFR α являются причиной возникновения опухолей подгруппы GIST. Мутации PDGFR α являются онкогенными факторами в примерно 8-10% случаев GIST. Преобладающей мутацией PDGFR α является D842V в экзоне 18, хотя также сообщалось о других мутациях в экзоне

18, включая D846Y, N848K и Y849K, и мутациях в виде вставок-делеций (INDEL) в экзоне 18, включая RD841-842KI, DI842-843-IM и HDSN845-848P. Кроме того, также сообщалось о редких мутациях в экзонах 12 и 14 PDGFR α . Делеционные мутации в экзоне 18 PDGFR α Δ D842-N845 и Δ I843-D846 были описаны в случае GIST. Амплификация или мутации PDGFR α были описаны в тканях злокачественных опухолей периферических нервов человека (MPNST). Амплификация PDGFR α была описана в нескольких кожных очагах недифференцированной плеоморфной саркомы и в интимальной саркоме. Амплификация PDGFR α была связана с подгруппой пациентов с раком легких. 4q12, содержащий локус гена PDGFR α , амплифицирован в 3-7% аденокарцином легких и 8-10% плоскоклеточных карцином легких. Амплификация PDGFR α распространена при детских и взрослых астроцитомах тяжелой степени и дает возможность выявления группы с плохими прогностическими признаками при глиобластоме с участием мутантного IDH1. Амплификация PDGFR α часто наблюдалась при опухолях у детей (29,3%) и взрослых (20,9%). Согласно сообщениям, амплификация PDGFR α повышается с повышением степени и, в частности, связана с менее благоприятным прогнозом при *de novo* GBM с участием мутантного IDH1. Было показано, что в локусе PDGFR α в обусловленных амплифицированным PDGFR α глиомах выявлено присутствие внутригенной делеционной перестройки экзона 8,9 PDGFR α . Указанная внутригенная делеция распространена и присутствует в 40% случаев мультиформной глиобластомы (GBM), представленных с амплификацией PDGFR α . Опухоли с данной перестройкой демонстрируют гистологические признаки олигодендроглиомы, а внутригенная делеция экзона 8,9 PDGFR α показывает постоянно повышенную активность тирозинкиназы. Слитый белок FIP1L1-PDGFR α является онкогенным в подгруппе пациентов, страдающих гиперэозинофильным синдромом. Слияние FIP1L1-PDGFR α также было идентифицировано при остром миелоидном лейкозе, связанном с эозинофилией, и лимфобластной Т-клеточной лимфоме.

[4] Такой ингибитор c-KIT широкого спектра действия и его лекарственные формы будут иметь высокую терапевтическую ценность для лечения пациентов с рефрактерными GIST и пациентов, страдающих другими расстройствами. Существует потребность в пероральных лекарственных формах, которые обеспечивают по существу стабильные продукты для пациентов. Мутации, делеции, перегруппировки и амплификация гена PDGFR α связаны с рядом солидных и гематологических видов рака. Учитывая сложную функцию гена PDGFR α и потенциальную применимость ингибиторов PDGFR α для лечения различных солидных и гематологических видов рака, существует потребность в пероральных лекарственных формах ингибиторов с хорошими терапевтическими свойствами.

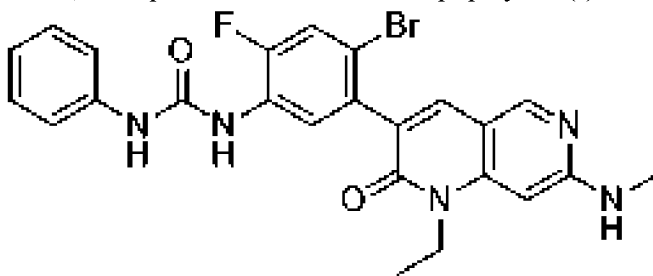
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В настоящем документе, в одной его части, предложены композиции, содержащие соединение формулы (I), с такими аспектами чистоты и безопасности, которые следует учитывать для фармацевтических препаратов. Соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет следующую структуру:



Формула (I)

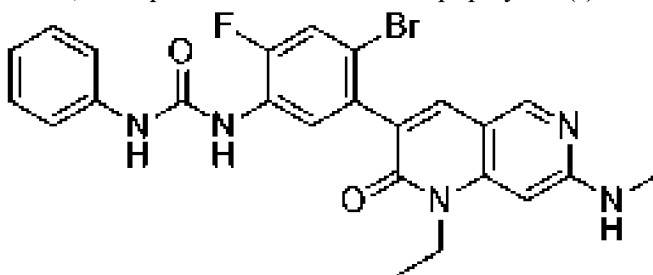
[6] В настоящем документе, в одной его части, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I):



Формула (I)

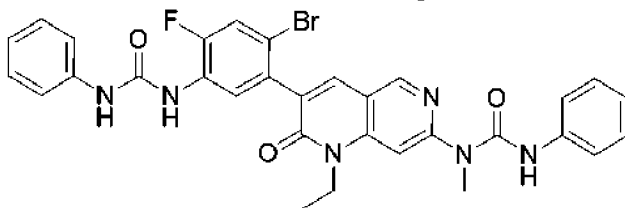
и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[7] В настоящем документе, в одной его части, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I):



Формула (I)

один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ и соединение, представленное формулой (III):



Формула (III)

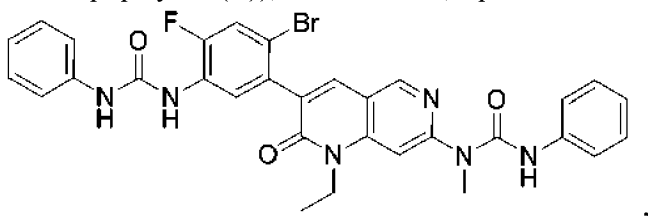
каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы

соединения формулы (I).

[8] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) и полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[9] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция содержит менее 3% мас./мас. каждого из: 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)), анилина и дифенилмочевины.

[10] В одном варианте реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция содержит менее 3% мас./мас. каждого из: 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)), соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

анилина и дифенилмочевины.

[11] В одном варианте реализации в настоящем документе описано по существу очищенное соединение, представленное формулой (I), содержащее менее примерно 3,0% по массе примеси, выбранной из группы, состоящей из соединения формулы (II), анилина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит менее 0,5% примеси.

[12] В одном варианте реализации в настоящем документе описано по существу очищенное соединение, представленное формулой (I), содержащее менее примерно 3,0% по массе примеси, выбранной из группы, состоящей из соединения формулы (II), соединения формулы (III) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит менее 0,5% примеси.

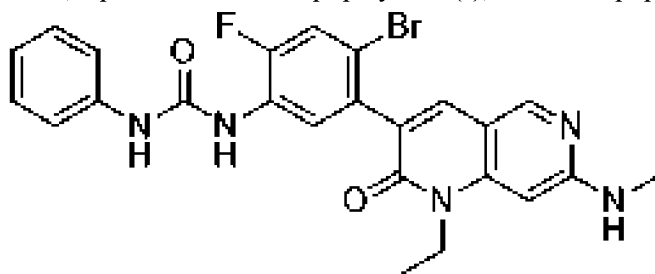
[13] В одном варианте реализации в настоящем документе описано соединение высокой степени чистоты, представленное соединением формулы (I), содержащим менее примерно 3,0% примесей, представляющих собой анилиновые вещества. В некоторых вариантах реализации указанное соединение содержит менее 0,5% каждого из одного или более анилиновых веществ.

[14] В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение высокой степени чистоты, представленное соединением формулы (I), содержащее менее примерно 0,05% примеси, представляющей собой дифенилмочевину.

[15] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 0,05% дифенилмочевины.

[16] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 0,05% дифенилмочевины, по данным ВЭЖХ.

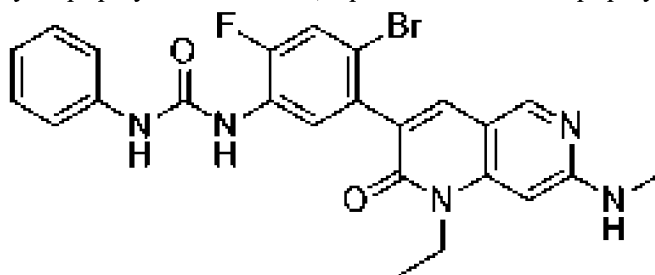
[17] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (I)

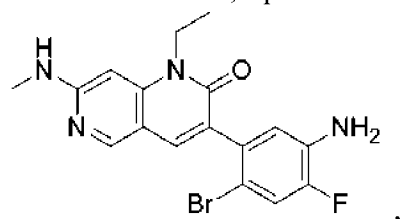
и фармацевтически приемлемый полимер; и b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, причем ни одно анилиновое вещество не присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе.

[18] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)



Формула (I)

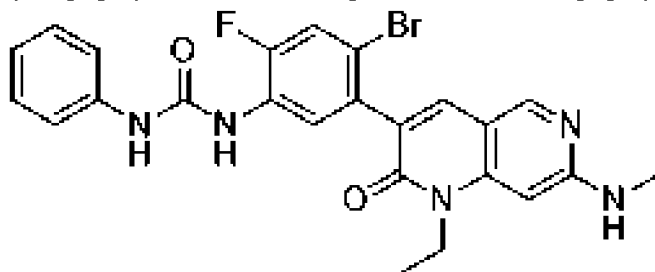
и фармацевтически приемлемый полимер; и b) один или более фармацевтически приемлемых носителей; причем каждое из: соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

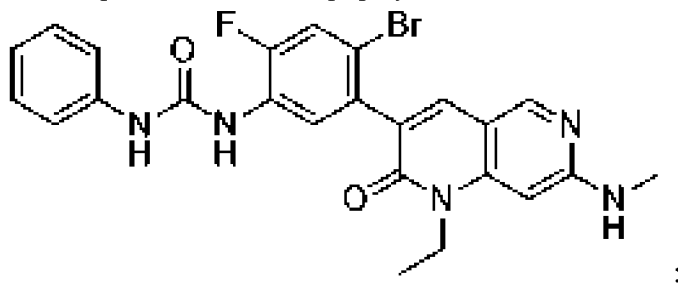
анилина и дифенилмочевины присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,5% по массе относительно общей массы композиции.

[19] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)

**Формула (I)**

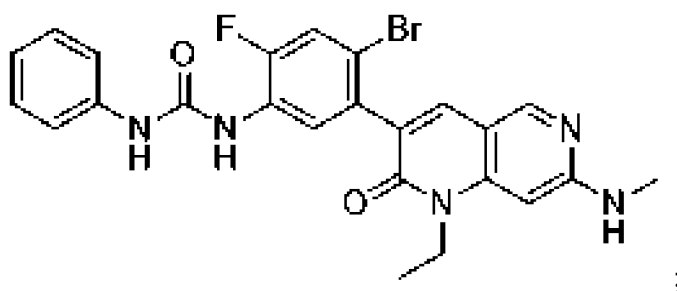
и фармацевтически приемлемый полимер; и б) один или более фармацевтически приемлемых носителей; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

[20] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для единичной лекарственной формы 50 мг соединения, представленного формулой:



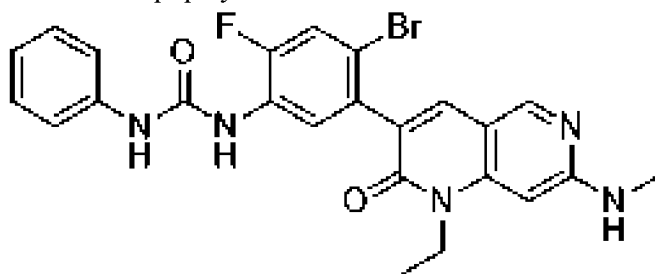
содержащая: внутригранулярную смесь, причем внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемообразующий агент и/или наполнитель; и смазывающее вещество и/или глидант; и внегранулярную смесь, содержащую глидант и/или смазывающее вещество; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

[21] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой:



содержащая: твердую дисперсию, содержащую: 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме; ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемообразующий агент, наполнитель и смазывающее вещество и/или глидант; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

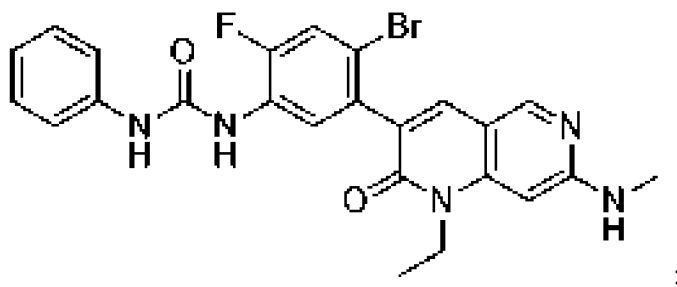
[22] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг соединения, представленного формулой:



содержащая:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и полимер; примерно 25-45% по массе объемообразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции; примерно 25-45% по массе наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и глидант и/или смазывающее вещество; причем композиция содержит не более примерно 1,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, в условиях 60% относительной влажности при 25 °C в течение 1 месяца, 3 месяцев или 6 месяцев.

[23] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой:



причем указанная таблетка содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг

указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; примерно 25-35% по массе микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и примерно 25-35% по массе лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

[24] В одном варианте реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (а) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) твердую дисперсию, содержащую соединение, представленное формулой (I), причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или менее 3% по массе относительно массы соединения формулы (I), и фармацевтически приемлемый полимер; (ii) один или более наполнителей; (iii) разрыхлитель; (iv) глидант; и (v) смазывающее вещество; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) глидант; и (ii) смазывающее вещество. В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 5,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 4,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 2,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,7% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[25] В одном варианте реализации в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (а) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 33% по массе твердой дисперсии относительно общей массы композиции, причем твердая дисперсия содержит соединение, представленное формулой (I), и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, при этом твердая дисперсия содержит примерно 25% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии; (ii) примерно 30% по массе микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества композиции; (iii) примерно 30% по массе моногидрата лактозы относительно общего количества композиции; (iv) примерно 5% по массе кросповидона относительно общего количества композиции; (v) примерно 0,5% по массе диоксида кремния относительно общего количества композиции; и (vi) примерно 0,5% по

массе стеарата магния относительно общего количества композиции; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 0,5% по массе диоксида кремния относительно общего количества композиции; и (ii) примерно 0,5% по массе стеарата магния относительно общего количества композиции.

[26] В одном варианте реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 200 мг твердой дисперсии, содержащей соединение, представленное формулой (I), причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем 3% по массе относительно массы соединения формулы (I), и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, причем твердая дисперсия содержит примерно 50 мг соединения, представленного формулой (I); (ii) примерно 179 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) примерно 179 мг моногидрата лактозы; (iv) примерно 30 мг кросповидона; (v) примерно 3 мг диоксида кремния; и (vi) примерно 3 мг стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 3 мг диоксида кремния; и (ii) примерно 3 мг стеарата магния. В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 5,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 4,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 2,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,7% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[27] В одном варианте реализации в настоящем документе предложена таблетка, обеспечивающая примерно 50 мг соединения, представленного формулой (I), причем указанная таблетка содержит одну или более примесей на основе анилиновых веществ, каждая в количестве, равном или меньшем 3% по массе относительно массы соединения формулы (I), при этом таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) от примерно 195 до примерно 205 мг твердой дисперсии, которая содержит примерно 50 мг указанного соединения, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) от примерно 177 мг до примерно 181 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) от примерно 177 мг до примерно 181 мг моногидрата лактозы; и (iv) от примерно 28 мг до примерно 32

мг кросповидона; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) от примерно 2 мг до примерно 4 мг диоксида кремния; и (ii) от примерно 2 мг до примерно 4 мг стеарата магния. В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 5,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 4,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 2,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,7% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[28] В одном варианте реализации в настоящем документе предложены способы лечения заболевания, вызванного активностью киназы c-KIT или PDGFRA и их онкогенных форм, причем указанное заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, управляемые KIT, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, управляемые PDGFRA, меланому (например, кожную меланому, некожную меланому, меланому, управляемую KIT, или меланому, управляемую PDGFRA), острый миелоидный лейкоз, опухоли зародышевых клеток семиному или дисгерминому, мастоцитоз, лейкоз тучных клеток, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластома, глиому, детскую лиому, астроцитомы, саркомы, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, лимфобластную Т-клеточную лимфому или немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой меланому кожи или некожную меланому. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой кожную меланому. В некоторых вариантах реализации кожная меланома представляет собой поверхностную распространенную меланому, нодулярную меланому, акрально-лентигинозную меланому или амеланотическую и десмопластическую меланому. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой некожную (не относящуюся к коже) меланому. В некоторых вариантах реализации некожная меланома представляет собой меланому глаза или меланому слизистой оболочки.

[29] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен

способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[30] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва и гиперэозинофильного синдрома, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[31] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, управляемой KIT (например, тестикулярных зародышевых клеток), рака кожи, управляемого KIT, или почечно-клеточной карциномы, управляемой KIT, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[32] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из пенильного рака, пенильного рака, управляемого PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, управляемого PDGFRA, немеланомного рака кожи, управляемого PDGFRA, глиомы, управляемой PDGFRA, саркомы, управляемой PDGFRA, глиобластомы, управляемой PDGFRA, или рака поджелудочной железы, управляемого PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

[33] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, включающего мутацию PDGFRB, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака, рака предстательной железы, пенильного рака,

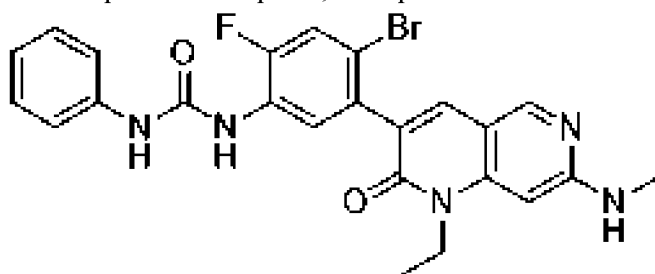
немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[34] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT и мутациями PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, включая пассажирские мутации PDGFRB, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA, или меланомы, управляемой PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой меланому кожи или некожную меланому. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой кожную меланому. В некоторых вариантах реализации кожная меланома представляет собой поверхностную распространенную меланому, нодулярную меланому, акральную-лентигинозную меланому или амеланотическую и десмопластическую меланому. В некоторых вариантах реализации меланома представляет собой некожную (не относящуюся к коже) меланому. В некоторых вариантах реализации некожная меланома представляет собой меланому глаза или меланому слизистой оболочки. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В

некоторых вариантах реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, управляемой KIT (например, тестикулярных зародышевых клеток), рака кожи, управляемого KIT (например, кожной плоскоклеточной карциномы, управляемой KIT, карциномы из клеток Меркеля, управляемой KIT, увеальной меланомы, немеланомного рака кожи), или почечно-клеточной карциномы, управляемой KIT (например, почечно-клеточной карциномы, хромофобной почечно-клеточной карциномы). В некоторых вариантах реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из пенильного рака, пенильного рака, управляемого PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, управляемого PDGFRA, немеланомного рака кожи, управляемого PDGFRA, глиомы, управляемой PDGFRA, саркомы, управляемой PDGFRA, глиобластомы, управляемой PDGFRA, или рака поджелудочной железы, управляемого PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание, включающее мутацию PDGFRB, выбрано из группы, состоящей из вагинального рака, рака предстательной железы, пенильного рака, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы.

[35] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложено применение композиции или таблеток, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого.

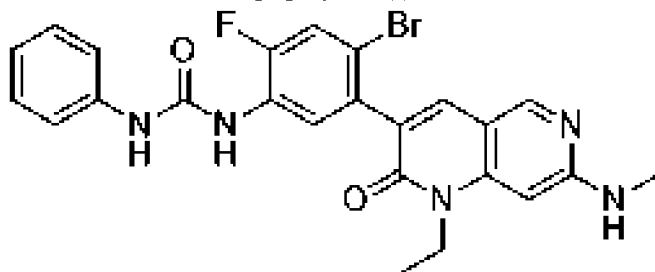
[36] В другом варианте реализации в настоящем документе описан способ получения твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I)



Формула (I)

например, твердой дисперсии, описанной в настоящем документе, причем указанный способ включает: (a) смешивание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды с получением суспензии; (b) необязательно встряхивание и/или

перемешивание суспензии при поддержании температуры от примерно 10 до примерно 25 °С; (с) нагревание суспензии для растворения суспендированных частиц перед подачей в распылительную сушилку; и (d) распылительную сушку суспензии с получением высушенной распылением дисперсии; (е) сушку высушенной распылением дисперсии; с получением твердой дисперсии. В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I)



Формула (I)

например, твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, получена указанным способом.

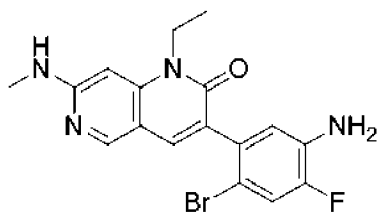
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[37] В данном разделе будут более подробно описаны признаки и другие подробности настоящего изобретения. Определенные термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в контексте остальной части раскрытия настоящего изобретения и в значении, понимаемом специалистом в данной области техники. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области техники

Определения

[38] В данном контексте термин «вспомогательное вещество относится к веществу, которое может быть полезным для включения в композицию с активным ингредиентом. Термин «вспомогательное вещество» включает инертные вещества, а также функциональные вспомогательные вещества, которые могут обеспечивать полезные свойства композиции. Иллюстративные вспомогательные вещества включают, без ограничения, полимеры, глиданты, сахара, смазывающие вещества, соли, буферы, жиры, наполнители, разрыхлители, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, субстраты с большой площадью поверхности, ароматизаторы, носители, материалы матриц и т.д.

[39] В данном контексте термины «анилиновая примесь А», «примесь А» и соединение 2 относятся к соединению 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он, структура которого представляет собой соединение формулы (II):



Формула (II)

В некоторых вариантах реализации анилиновое вещество может представлять собой примесь А.

[40] В данном контексте термины «анилиновая примесь В», «примесь В» относятся к анилину. В некоторых вариантах реализации анилиновое вещество может представлять собой примесь В.

[41] В данном контексте термины «анилиновые вещества», «примесь на основе анилинового вещества», «примеси на основе анилиновых веществ» являются отдельными или совместными и могут включать, без ограничения, 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (соединение формулы (II)) или анилин.

[42] В данном контексте термины «анилиновые примеси», «анилиновая примесь», «примесь на основе анилинового вещества», «примеси на основе анилиновых веществ» являются отдельными или совместными и могут включать, без ограничения, 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (соединение формулы (II)) или анилин.

[43] В данном контексте термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» использованы взаимозаменяемо и включают любых животных, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены млекопитающему, такому как человек, но могут быть также введены другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (*например*, собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (*например*, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т.п.) и лабораторным животным (*например*, крысам, мышам, морским свинкам и т.п.).

[44] В данном контексте термины «фармацевтически приемлемые» или «фармакологически приемлемые» включает молекулярные вещества и композиции, которые не вызывают побочные, аллергические или других неблагоприятные реакции при введении животному или человеку, в зависимости от конкретного случая. Для введения человеку препараты должны удовлетворять стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности, а также стандартам чистоты, обязательным по нормативам Отдела биологических стандартов Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

[45] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», используемый в настоящем

документе, относится к любому и ко всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим агентам и средствам замедления абсорбции, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие вспомогательные, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

[46] В данном контексте термин «фармацевтическая композиция», используемый в настоящем документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, составленное в композицию с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

[47] В данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» означает количество рассматриваемого соединения, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе или у животного (например, млекопитающего или человека), ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. Соединения, описанные в настоящем документе, вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения расстройства.

[48] В данном контексте термин «лечение» включает любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование или исключение, который приводит к улучшению патологического состояния, заболевания, расстройства и т.п.

[49] В данном контексте термин «активный агент» означает лекарственное соединение, медикамент, фармацевтический препарат, терапевтический агент, например, соединение формулы (I), описанное в настоящем документе.

[50] В данном контексте термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы (I)), субъекту, нуждающемуся в этом, посредством перорального введения. Обычно пероральную лекарственную форму вводят через рот, однако «пероральная лекарственная форма» в данном контексте включает любое вещество, которое введено субъекту и усваивается через оболочку, например, слизистую оболочку, желудочно-кишечного тракта, включая, например, полость рта, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и толстую кишку. В одном варианте реализации пероральная лекарственная форма представляет собой твердую пероральную лекарственную форму. В одном варианте реализации пероральная лекарственная форма представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, введенную субъекту, нуждающемуся в этом, через рот.

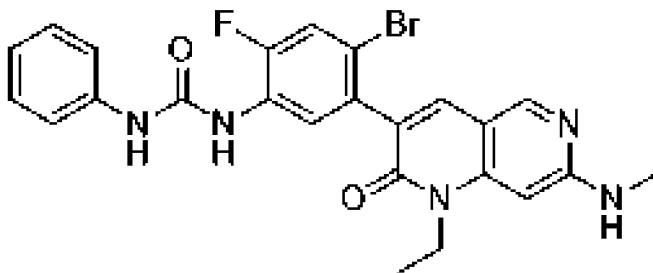
[51] «Комбинированная терапия» представляет собой лечение, которое включает введение пациенту двух или более терапевтических агентов, например, соединения формулы I и ингибитора пути МАРКАР. Два или более терапевтических агентов могут быть доставлены в одно время, например, в виде отдельных фармацевтических

композиций или в одной и той же фармацевтической композиции, или они могут быть доставлены в разное время. Например, они могут быть доставлены одновременно или в течение перекрывающихся периодов времени, и/или один терапевтический агент может быть доставлен до или после другого терапевтического агента(ов). Лечение комбинированной терапией необязательно включает лечение любым отдельным агентом, перед которым или после которого следует период параллельного лечения обоими агентами. Однако предполагается, что в течение некоторого периода времени в организме пациента присутствуют эффективные количества двух или более терапевтических агентов.

[52] Все диапазоны, упомянутые в настоящем документе, включают конечные точки, в том числе те, которые определяют диапазон «между» двумя значениями. Термин «по существу» и «примерно» следует толковать как модификацию термина или значения таким образом, что они не являются абсолютными. Они включают по крайней мере степень ожидаемой экспериментальной ошибки, ошибки методики и погрешности прибора для данной методики, используемой для измерения значения.

Способ

[53] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ получения композиции, содержащей соединение формулы (I)



Формула (I),

содержащей одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем 3% по массе соединения формулы (I), включающий:

взвешивание и отмеривание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды;

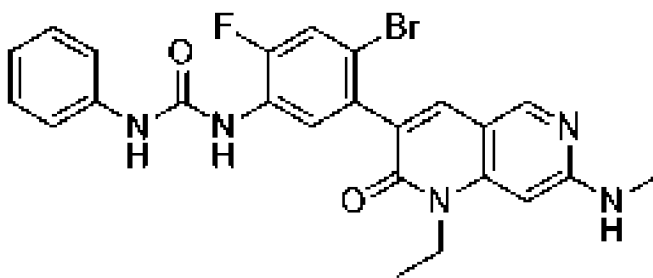
загрузку и суспендирование соединения формулы (I);

необязательно встряхивание и перемешивание готовой суспензии при поддержании температуры примерно 10-25 °C; и

пропускание полученной суспензии через встроенный теплообменник для растворения суспендированных частиц перед подачей в распылительную сушилку; и

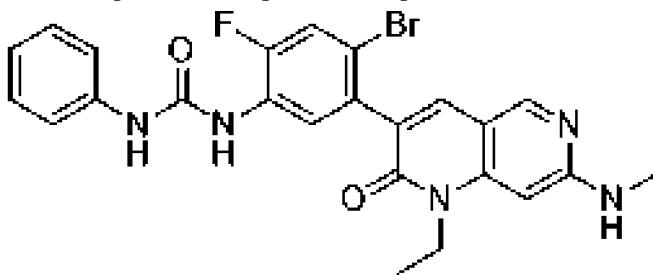
необязательно сушку высушенного распылением соединения формулы (I).

В другом варианте реализации в настоящем документе описан способ получения твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I)



Формула (I)

например, твердой дисперсии, описанной в настоящем документе, причем указанный способ включает: (a) смешивание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды с получением суспензии; (b) необязательно встряхивание и/или перемешивание суспензии при поддержании температуры от примерно 10 до примерно 25 °С; (c) нагревание суспензии для растворения суспендированных частиц перед подачей в распылительную сушилку; и (d) распылительную сушку суспензии с получением высушенной распылением дисперсии; (e) сушку высушенной распылением дисперсии; с получением твердой дисперсии. В некоторых вариантах реализации нагревание включает пропускание суспензии через встроенный теплообменник. В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I)



Формула (I)

например, твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, получена указанным способом.

[54] Для целей, описанных в настоящем документе, специалисту в данной области техники следует понимать, что анилиновые вещества считаются примесями в композициях, фармацевтических композициях и твердых дисперсиях, описанных в настоящем документе. Концентрация примесей в композиции, фармацевтической композиции или твердых дисперсиях, описанных в настоящем документе, зависит от концентрации соединения формулы (I). Например, концентрация анилиновых веществ в композиции, фармацевтической композиции или твердой дисперсии, описанной в настоящем документе согласно настоящему изобретению, в некоторых вариантах реализации для каждого анилинового вещества будет предположительно составлять ровно или менее примерно 5,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), присутствующего в композиции, фармацевтической композиции или твердой дисперсии, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 4,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации

каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 2,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,7% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[55] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), растворитель, полимер и воду объединяют, и встряхивают и перемешивают полученную смесь с получением суспензии. В некоторых вариантах реализации растворитель, воду и полимер объединяют и встряхивают до добавления соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации растворитель и воду объединяют и встряхивают до добавления полимера и соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации растворитель и воду объединяют и встряхивают с последующим добавлением полимера, с последующим добавлением соединения формулы (I).

[56] В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 95:5, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 90:10, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 85:15, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 80:20, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 75:25, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 70:30, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 65:35, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 60:40, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 55:45, с последующим добавлением и растворением полимера. В некоторых вариантах реализации соотношение растворитель:вода может составлять примерно 50:50, с последующим добавлением и растворением полимера.

[57] В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой

органическое соединение, в котором активный агент и полимер взаиморастворимы. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой спирт, кетон, простой эфир, сложный эфир, галогенированный алкан, амид, сульфон, кислоту или нитросоединение. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой метанол, этанол, н-пропанол, изо-пропанол или бутанол. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон (МЭК) или метилизобутилкетон (МИБК). В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой метилацетат, этилацетат или пропилацетат. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метил-ТГФ, 2,5-диметил-ТГФ или 2,2,5,5-тетраметил-ТГФ. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, метиленхлорид, толуол, 1,1,1-трихлорэтан, диметилацетамид (ДМА), нитрометан, уксусную кислоту или диметилсульфоксид (ДМСО). Пригодны смеси растворителя и воды, при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются достаточно растворимыми для практической осуществимости процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:ацетон. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:ТГФ. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метанол. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:этанол. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метиленхлорид. В некоторых вариантах реализации пригодны смеси растворителей, при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются достаточно растворимыми для практической осуществимости процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь метанол:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь этанол:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь метанол:дихлорметан. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь этанол:дихлорметан.

[58] В некоторых вариантах реализации температурный диапазон для встряхивания и перемешивания готовой суспензии составляет примерно 0-25 °С. В некоторых вариантах реализации температурный диапазон для встряхивания и перемешивания готовой суспензии составляет примерно 5-25 °С. В некоторых вариантах реализации температурный диапазон для встряхивания и перемешивания готовой суспензии составляет примерно 10-25 °С. В некоторых вариантах реализации температурный диапазон для встряхивания и перемешивания готовой суспензии составляет примерно 15-25 °С. В некоторых вариантах реализации температурный диапазон для встряхивания и

[illegible]

[59] В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-100 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-30 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-25 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-20 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-15 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 5-10 кг/ч. В

некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 30-50 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 35-45 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 35-40 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 40-45 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 42-48 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 45-50 кг/ч. В некоторых вариантах реализации рабочий диапазон скорости потока суспензии через встроенный теплообменник может составлять примерно 50-100 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 50-90 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 50-80 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 50-70 кг/ч. В некоторых вариантах реализации скорость потока суспензии составляет примерно 50-60 кг/ч.

[60] В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 110-130 °С, предпочтительно примерно 115-125 °С, наиболее предпочтительно примерно 116 °С, примерно 117 °С, примерно 118 °С, примерно 119 °С, примерно 120 °С, примерно 121 °С, примерно 122 °С, примерно 123 °С, примерно 124 °С, примерно 125 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 15-25 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-25 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 10-100 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-90 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-80 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-70 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-60 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-50 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-40 °С. В некоторых вариантах реализации температура раствора вблизи или около форсунки распылительной сушилки может составлять примерно 20-30 °С.

[61] В некоторых вариантах реализации давление защитного газа в форсунке распылительной сушилки может составлять примерно 50-100 фунтов/кв.дюйм изб. (345-689 кПа изб.). В некоторых вариантах реализации объемная скорость потока осушающего

газа в распылительной сушилке может составлять примерно 400-500 кг/ч. В некоторых вариантах реализации температура на выходе из камеры распылительной сушилки может составлять примерно 45-75 °С. В некоторых вариантах реализации температура конденсатора распылительной сушилки может составлять от примерно -5 до примерно -20 °С.

[62] По завершении распылительной сушки промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, подвергают необязательной вторичной распылительной сушке в вакуумной сушилке с перемешиванием. В некоторых вариантах реализации температура сушки может составлять примерно 30-60 °С, предпочтительно примерно 35-55 °С, наиболее предпочтительно примерно 40-50 °С. В некоторых вариантах реализации продолжительность сушки может составлять не менее примерно 3 часов, предпочтительно не менее примерно 6 часов, не менее примерно 7 часов, не менее примерно 8 часов, не менее примерно 9 часов. В некоторых вариантах реализации давление в камере может составлять примерно 30-60 мбар (3-6 кПа), предпочтительно примерно 35-55 мбар (3,5-5,5 кПа), наиболее предпочтительно примерно 40-50 мбар (4-5 кПа).

[63] В некоторых вариантах реализации полимер может быть ионным. В некоторых вариантах реализации полимер может быть неионогенным. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из: поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, гидроксиэтилцеллюлозы,

метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиметакриловой кислоты-этилакрилата, полиметакриловой кислоты-метилметакрилата, полиметилметакрилата-этилакрилата, хлорида политриметиламмониеэтилметакрилата-метилметакрилата-этилакрилата и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилата) и их смесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей. В некоторых вариантах реализации полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, поливиниловые спирты, содержащие по меньшей мере часть своих повторяющихся звеньев в гидролизованной форме, поливинилпирролидон, полуксамеры или их смеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

[64] В некоторых вариантах реализации полученная композиция, содержащая соединение формулы (I), содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). Другие примеси, которые могут включать дифенилмочевину, составляют ровно или

менее 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

Идентификация примесей

[65] Чистоту соединения формулы (I) можно анализировать, в целом, такими методами как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ) для определения того, присутствуют ли указанные примеси в количестве, пригодном для фармацевтического применения. Обычно примеси идентифицируют спектроскопически и обнаруживают по хроматографическому пику на хроматограмме или по пятну на пластине для ТСХ.

[66] После отнесения положения пика к конкретной примеси, указанную примесь можно идентифицировать в образце по ее положению на хроматограмме, причем положение на хроматограмме измеряют в минутах между вводом образца в колонку и элюированием примеси через детектор. Положение на хроматограмме известно как время удерживания, а соотношение между значениями времени удерживания известно как относительное время удерживания.

[67] В качестве эталонного стандарта можно использовать относительно чистое соединение. Эталонный стандарт аналогичен эталонному маркеру, за исключением того, что последний можно использовать не только для выявления примесей, но и для количественного определения количества примесей, присутствующих в образце.

[68] В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 4% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 3% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 2% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 0,75% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 0,75% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации анилиновые примеси, все вместе или по отдельности, присутствуют в количестве, равном или меньшем примерно 0,70% по массе относительно массы соединения формулы (I). В

[illegible]

[69] В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,30% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,30%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,20% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,20%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в

количестве, равном или меньшем примерно 0,10% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,10%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,075% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,075%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,05% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,05%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,04% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,04%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,03% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,03%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,02% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,02%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,01% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,01%.

[70] В другом общем аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), имеющая чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 96%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 97%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 98%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 99%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 99,5%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 99,8%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 99,9%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 90%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 92%. В некоторых вариантах реализации чистота по ВЭЖХ составляет более примерно 94%.

[71] Дисперсии активного агента и фармацевтически приемлемого полимера, описанные в настоящем документе, могут быть получены в процессе распылительной сушки. В данном контексте термин «высушенная распылением дисперсия» или «порошкообразная дисперсия, высушенная распылением» означает продукт процесса распылительной сушки, причем указанный продукт содержит дисперсию по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного вспомогательного вещества, такого как полимер.

[72] В процессе распылительной сушки активный агент и один или более полимеров растворены в общем растворителе. Здесь «общий» означает, что растворитель, который может быть смесью соединений, растворяет и активный агент, и полимер(ы). После растворения активного агента и полимера растворитель быстро удаляют посредством испарения в устройстве для распылительной сушки, что приводит к образованию по существу однородной твердой дисперсии. В таких дисперсиях активный агент максимально однородно диспергирован в полимере и может считаться твердым раствором активного агента, диспергированного в полимере(ах).

[73] Растворитель удаляют в процессе распылительной сушки. Термин «распылительная сушка» использован в обычном значении и в широком смысле относится к процессам, включающим разрушение жидких смесей на мелкие капли (распыление) и быстрое удаление растворителя из смеси в устройстве для распылительной сушки, в котором используют мощную движущую силу для испарения растворителя из указанных капель. Процессы распылительной сушки и оборудование для распылительной сушки описаны, в целом, в публикации Perry, *Chemical Engineers' Handbook*, с. 20-54-20-57 (шестое издание, 1984). Более подробный обзор процессов и оборудования для распылительной сушки представлен в публикациях Marshall, “Atomization and Spray-Drying”, 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2* (1954), и Masters, *Spray Drying Handbook* (четвертое издание, 1985). Кроме того, дополнительные технологии и оборудование для проведения процесса и распылительной сушки описаны, в целом, в US 8343550 и US 7780988. Мощную движущую силу для испарения растворителя обычно обеспечивают посредством поддержания парциального давления растворителя в устройстве для распылительной сушки на гораздо более низком значении по сравнению с давлением паров растворителя при температуре сушки капель. Этого достигают посредством (1) поддержания давления в устройстве для распылительной сушки при частичном вакууме (например, от 0,01 до 0,50 атм); или (2) смешивания капель жидкости с теплым осушающим газом; или (3) и (1), и (2). Кроме того, часть тепла, необходимая для испарения растворителя, может быть обеспечена посредством нагревания распыляемого раствора.

[74] Осушающий газ может быть практически любым газом, но для минимизации риска возникновения пожара или взрыва вследствие воспламенения горючих паров, а также для минимизации нежелательного окисления активного агента, полимера, обеспечивающего увеличение концентрации, или других материалов в дисперсии используют инертный газ, такой как азот, обогащенный азотом воздух или аргон. Температура осушающего газа на входе газа в устройство обычно составляет от примерно 60 °C до примерно 300 °C. Температура частиц продукта, осушающего газа и испаряемого растворителя на выходе или на дальнем конце собирающего конуса обычно составляет от примерно 0 °C до примерно 100 °C.

[75] Растворители, подходящие для процесса распылительной сушки, могут представлять собой любое органическое соединение, в котором взаиморастворимы

активный агент и полимер. Растворитель должен иметь относительно низкую токсичность и удаляться из дисперсии до уровня, допустимого в соответствии с руководством Международного комитета по гармонизации (ICH). Для удаления растворителя до такого уровня может потребоваться следующая технологическая стадия, такая как сушка на стеллажах или вторичная сушка. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой спирт, кетон, простой эфир, сложный эфир, галогенированный алкан, амид, сульфон, кислоту или нитросоединение. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой метанол, этанол, н-пропанол, изо-пропанол или бутанол. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон (МЭК) или метилизобутилкетон (МИБК). В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой метилацетат, этилацетат или пропилацетат. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метил-ТГФ, 2,5-диметил-ТГФ или 2,2,5,5-тетраметил-ТГФ. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, метиленхлорид, толуол, 1,1,1-трихлорэтан, диметилацетамид (ДМА), нитрометан, уксусную кислоту или диметилсульфоксид (ДМСО). Пригодны смеси растворителя и воды, при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются достаточно растворимыми для практической осуществимости процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:ацетон. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:ТГФ. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метанол. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:этанол. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь вода:растворитель представляет собой смесь вода:метиленхлорид. В некоторых вариантах реализации пригодны смеси растворителей, при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются достаточно растворимыми для практической осуществимости процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь метанол:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь этанол:этилацетат. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь метанол:дихлорметан. В некоторых вариантах реализации смесь растворитель:растворитель представляет собой смесь этанол: дихлорметан.

[76] Состав сырья, содержащего растворитель, зависит от требуемого отношения активного агента к полимеру в дисперсии и от растворимости активного агента и полимера в растворителе. Обычно желательно использовать максимально возможную совокупную концентрацию активного агента и полимера в сырье, содержащем растворитель, при условии растворения активного агента и полимера в растворителе в

температурном диапазоне указанного процесса, для уменьшения общего количества растворителя, которое необходимо удалять для получения твердой аморфной дисперсии. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера от по меньшей мере примерно 0,01% мас. до по меньшей мере примерно 20% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 0,01% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 0,1% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 0,5% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 1,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 2,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 3,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 4,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 5,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 6,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 7,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 8,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 9,0% мас. В некоторых вариантах реализации сырье, содержащее растворитель, имеет совокупную концентрацию активного агента и полимера по меньшей мере примерно 10,0% мас.

[77] Среднее время пребывания частиц в сушильной камере должно составлять по меньшей мере 10 секунд, предпочтительно по меньшей мере 20 секунд. Обычно после затвердевания полученный порошок оставляют в камере для распылительной сушки на примерно 5-60 секунд, что обеспечивает дополнительное испарение растворителя. Конечное содержание растворителя в твердой дисперсии при ее выходе из сушилки должно быть низким, поскольку это снижает подвижность молекул активного агента в дисперсии, увеличивая ее стабильность. В целом, содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки должно составлять менее примерно 10% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее

выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 9% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 8% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 7% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 6% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 5% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 4% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 3% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 2% мас. В некоторых вариантах реализации содержание растворителя в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 1% мас. В некоторых вариантах реализации содержание ацетона в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 0,5% мас. В некоторых вариантах реализации содержание ацетона в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 0,3% мас. В некоторых вариантах реализации содержание ацетона в дисперсии при ее выходе из камеры распылительной сушки составляет менее примерно 0,1% мас. Для удаления растворителя до указанного уровня может быть использована следующая технологическая стадия, такая как сушка на стеллажах.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

[78] Такие композиции или фармацевтические композиции, например, могут быть в такой форме как таблетка, капсула, пилюля, порошок, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, лекарственные формы с устойчивым высвобождением, раствор и суспензия. Фармацевтическая композиция может быть в пероральной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точных доз.

[79] Соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, может быть составлено в готовую лекарственную форму. Готовая лекарственная форма включает одно или более из жидких, твердых или полутвердых лекарственных форм, в зависимости от способа введения.

[80] Вспомогательные вещества, используемые в фармацевтических композициях, могут обеспечивать хорошую сыпучесть порошка и характеристики прессования для прессуемого материала. Требуемые характеристики вспомогательных веществ могут включать высокую способность к прессованию для обеспечения возможности получения прочных таблеток при низком усилии прессования; свойства хорошей сыпучести порошка, которые могут улучшать поток порошка других вспомогательных веществ в

композиции; и когезивность, например, для предотвращения крошения таблетки при переработке, транспортировке и обращении. Такие свойства придают указанным вспомогательным веществам на стадиях предварительной обработки, таких как сухое гранулирование (например, вальцевание, ударное уплотнение), влажное гранулирование, окатывание в процессе распылительной сушки (например, высушенных распылением дисперсий, твердых нанодисперсий) или кристаллизация (например, солевых форм) фармацевтической композиции. Их можно классифицировать в соответствии с функцией, выполняемой в готовой таблетке. Другие вспомогательные вещества, которые обеспечивают физические характеристики готовой таблетки, представляют собой окрашивающие агенты и ароматизаторы (например, в случае жевательных таблеток). Примеры вспомогательных веществ описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5e издание) под ред. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

[81] Как описано в настоящем документе, фармацевтические композиции могут также содержать фармацевтически приемлемый полимер. Фармацевтически приемлемые полимеры могут быть ионными или неионогенными. Примеры фармацевтически приемлемых полимеров включают поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль, поли(винилпирролидон-со-винилацетат), блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитые сополимеры, состоящие из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилаты, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкаستоровые масла, поликапролактан, полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, поли(молочную-гликолевую) кислоту, липиды, целлюлозу, пуллулан, декстран, мальтодекстрин, гиалуроновую кислоту, полисиаловую кислоту, сульфат хондроитина, гепарин, фукоидан, полисульфат пентозана, спинулан, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, ацетат-сукцинат метилцеллюлозы, декстран, ацетат декстрана, пропионат декстрана, сукцинат декстрана, ацетат-пропионат декстрана, ацетат-сукцинат декстрана, пропионат-сукцинат декстрана, ацетат-пропионат-сукцинат декстрана, поли(метакриловую кислоту-со-метилметакрилат) 1:1, поли(метакриловую кислоту-со-метилметакрилат) 1:2, поли(метакриловую кислоту-со-этилакрилат) 1:1, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, полиметакриловую кислоту-этилакрилат, полиметакриловую кислоту-метилметакрилат, полиметилметакрилат-этилакрилат, хлорид

политриметиламмониетилметакрилат-метилметакрилат-этилакрилат и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилат) или их смеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые полимеры выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

[82] Фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, может содержать один или более наполнителей, которые добавляют, например, для увеличения объемной массы смеси с получением практического размера для прессования. Наполнители, которые можно использовать, включают один или более из солей кальция, таких как двухосновный фосфат кальция, и сахаров, таких как лактоза, сахароза, декстроза, микрокристаллическая целлюлоза, маннит и мальтодекстрин. Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых разбавителей включают, без ограничения, кондитерский сахар, прессуемый сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, сорбит, сахарозу и тальк. В некоторых вариантах реализации наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, которая может быть получена направленным гидролизом альфа-целлюлозы. Подходящая

микрокристаллическая целлюлоза имеет средний размер частиц от примерно 20 нм до примерно 200 нм. Подходящая микрокристаллическая целлюлоза включает Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 и Avicel PH 200, например, производства компании FMC Corporation. В некоторых вариантах реализации наполнитель представляет собой лактозу.

[83] Фармацевтическая композиция может также содержать смазывающее вещество. Термин «смазывающее вещество» в данном контексте представляет собой вещество, которое обычно добавляют для предотвращения налипания таблетлируемых материалов на пуансоны, минимизации трения при прессовании таблеток и для обеспечения возможности извлечения прессованной таблетки из формы. Примеры смазывающих веществ включают, без ограничения, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, тальк, карбонат магния, оксид магния, глицерилбегатат, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида (например, Carowax), лаурилсульфат натрия, стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, лаурилстеарат магния и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Примеры смазывающих веществ включают стеарат кальция, стеарат магния и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

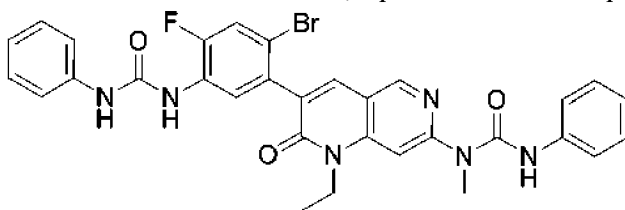
[84] Фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, может также содержать глидант. Термин «глидант» в данном контексте представляет собой вещество, которое добавляют в порошок и которое может улучшать его сыпучесть, например, посредством снижения трения между частицами. Примеры глидантов включают, без ограничения, коллоидный кремнезем, коллоидный диоксид кремния, пирогенный диоксид кремния, CAB-O-SIL[®] M-5P, AEROSIL[®], тальк, Syloid[®], крахмал и алюмосиликаты магния. В некоторых вариантах реализации глидант представляет собой диоксид кремния. Следует отметить, что вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций. В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество, например, стеарат магния, может также действовать как глидант.

[85] Разрыхлитель может присутствовать в количестве, необходимом для облегчения растворения (например, для увеличения скорости распада таблетки). Термин «разрыхлитель» в данном контексте относится к вспомогательному веществу, которое может противодействовать физическим силам сцепления частиц в таблетке или капсуле при помещении пероральной лекарственной формы в водную среду. Разрыхлители включают производные крахмала и соли карбоксиметилцеллюлозы. Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают, без ограничения, крахмалы, например, крахмалгликолят натрия, предварительно желатинизированный крахмал; глины; целлюлозы; альгинаты; камеди; поперечно-сшитые полимеры, например, поперечно-сшитый поливинилпирролидон (например, PolyplasdoneTM, поливинилполипирролидон, кросповидон), поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу кальция и поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу натрия);

и соевые полисахариды. В некоторых вариантах реализации разрыхлитель представляет собой кросповидон (например, PVP-XL).

[86] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве, составляющем от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве, составляющем от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 1% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она. В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,1% (мас./мас.) до примерно 0,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она. В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,01% (мас./мас.) до примерно 0,1% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она.

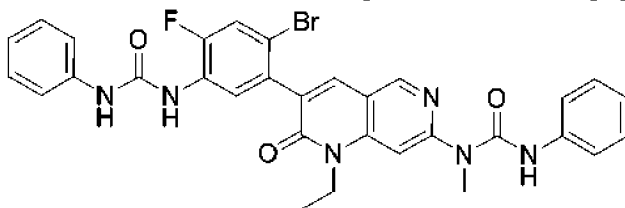
[87] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит менее 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

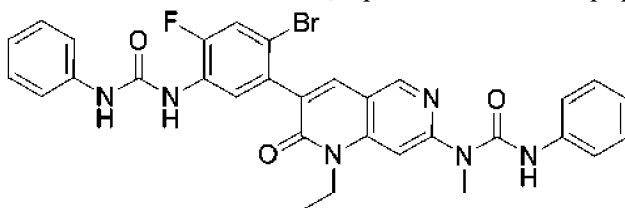
[88] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит менее 3% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

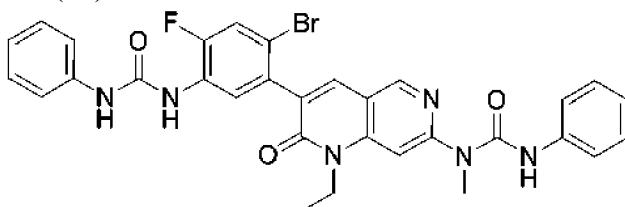
относительно массы соединения формулы (I).

[89] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит менее 1% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

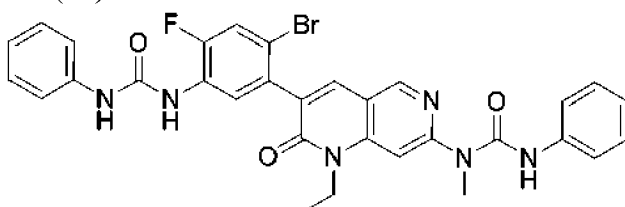
относительно массы соединения формулы (I).

[90] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

[91] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):

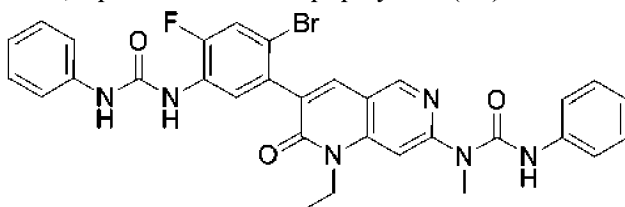
**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

[92] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 10% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 7% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения

формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 5% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 3% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 1% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 0,01% по массе соединения, представленного формулой (III) относительно массы соединения формулы (I).

[93] В другом варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ и соединение, представленное формулой (III):

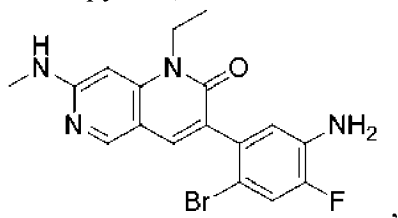


Формула (III)

каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

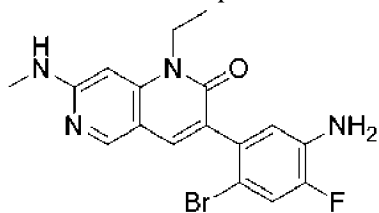
[94] В некоторых вариантах реализации композиция содержит ровно или менее

примерно 0,5% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит ровно или менее примерно 0,3% по массе анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ выбраны из группы, состоящей из соединения, представленного формулой (II):



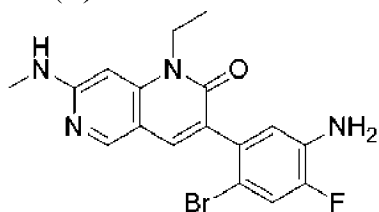
Формула (II)

анилина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



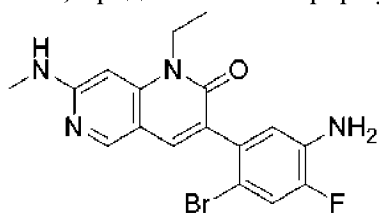
Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



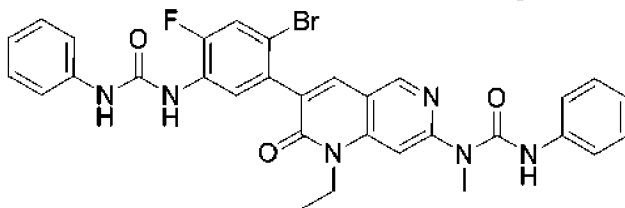
Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых

вариантах реализации соединения формулы (III) присутствует в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) присутствует в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) присутствует в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[95] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана твердая дисперсия, содержащая соединение, представленное формулой (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве, составляющем от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве, составляющем от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит менее примерно 1% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 0,1% (мас./мас.) до примерно 0,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 0,01% (мас./мас.) до примерно 0,1% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)).

[96] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия дополнительно содержит менее 10% по массе соединения, представленного формулой (III):

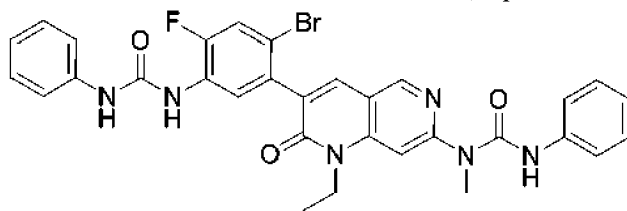


Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[97] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия дополнительно

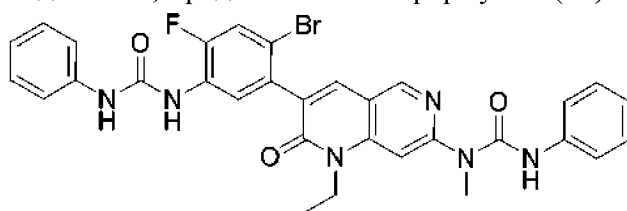
содержит менее 3% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

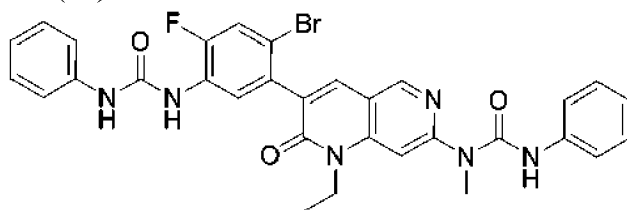
[98] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит менее 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

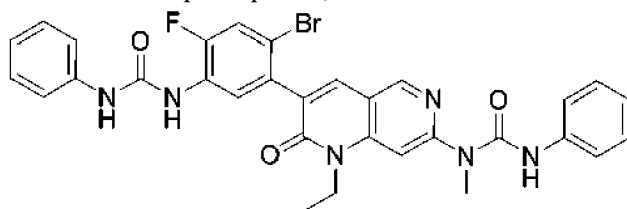
[99] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[100] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



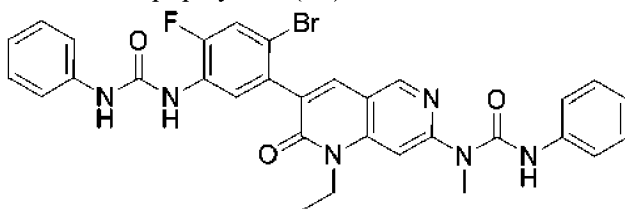
Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[101] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана твердая дисперсия, содержащая полимер и соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер, причем твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем примерно 0,50% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации

одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 0,1% относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение формулы (II) и присутствуют в композиции в количестве, составляющем от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 0,1% (мас./мас.) до примерно 0,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)). В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 0,01% (мас./мас.) до примерно 0,1% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)).

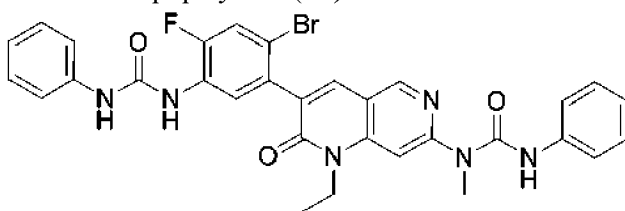
[102] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия дополнительно содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[103] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия дополнительно содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[104] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит от примерно 10% до примерно 50%, или от примерно 10% до примерно 30%, или от примерно 20% до примерно 30% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут содержать примерно 25% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии.

[105] Твердая дисперсия, предложенная в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из

группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата)блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочно-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиметакриловой кислоты-этилакрилата, полиметакриловой кислоты-метилметакрилата, полиметилметакрилата-этилакрилата, хлорида политриметиламмониеэтилметакрилата-метилметакрилата-этилакрилата и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилата) и их смесей. Твердая дисперсия, предложенная в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата

целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей. Например, фармацевтически приемлемый полимер в лекарственной форме, предложенной в настоящем документе, представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

[106] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия содержит соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер в соотношении от примерно 40:60 до примерно 10:90 или от примерно 30:70 до примерно 20:80. В некоторых вариантах реализации соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер могут быть в соотношении примерно 25:75.

[107] Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) твердую дисперсию, высушенную распылительной сушкой, содержащую соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер; (ii) один или более наполнителей; (iii) разрыхлитель; (iv) глидант; и (v) смазывающее вещество; и внегранулярную смесь, содержащую: (i) глидант; и (ii) смазывающее вещество.

[108] В некоторых вариантах реализации смесь внутри- и внегранулярных смесей представлена в соотношении от примерно 90:10 до примерно 99,5:0,5. Например, смесь внутри- и внегранулярных смесей может быть представлена в соотношении примерно 99:1.

[109] В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия внутригранулярной смеси содержит от примерно 10% до примерно 50%, или от примерно 10% до примерно 30%, или от примерно 20% до примерно 30% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой. В некоторых вариантах реализации твердая дисперсия, высушенная распылительной сушкой, может содержать примерно 25% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой.

[110] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата)блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых

сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочно-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, поллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, гидроксиэтилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиметакриловой кислоты-этилакрилата, полиметакриловой кислоты-метилметакрилата, полиметилметакрилата-этилакрилата, хлорида политриметиламмониеэтилметакрилата-метилметакрилата-этилакрилата и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилата) и их смесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата

гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата
 гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата
 гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината
 метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината
 декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-
 сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой
 кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата)
 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей. Например,
 фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетат-сукцинат
 гидроксипропилметилцеллюлозы.

[111] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер в соотношении от примерно 40:60 до примерно 10:90 или от примерно 30:70 до примерно 20:80. В некоторых вариантах реализации соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер могут быть в соотношении примерно 25:75.

[112] В некоторых вариантах реализации внутригранулярная смесь фармацевтической композиции содержит один или более наполнителей, причем общее количество одного или более наполнителей составляет от примерно 40% до примерно 80% по массе относительно общей массы фармацевтической композиции. Один или более наполнителей представляют собой лактозу, мальтодекстрин, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, сложные эфиры сахарозы или их гидраты. В некоторых вариантах реализации внутригранулярная смесь содержит два наполнителя. Если внутригранулярная смесь содержит два наполнителя, то каждый наполнитель независимо может присутствовать в количестве от примерно 20% до примерно 40%, например, примерно 33% по массе относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации один наполнитель может представлять собой микрокристаллическую целлюлозу, а другой наполнитель может представлять собой моногидрат лактозы.

[113] В некоторых вариантах реализации внутригранулярная смесь фармацевтической композиции содержит от примерно 1% до примерно 10% по массе, например, 5% по массе разрыхлителя относительно общей массы фармацевтической композиции. Разрыхлитель представляет собой кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, микрокристаллическую целлюлозу или предварительно желатинизированный крахмал. В некоторых вариантах реализации разрыхлитель во внутригранулярной смеси может представлять собой кросповидон.

[114] В некоторых вариантах реализации глидант во внутригранулярной смеси присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 1%, например, 0,5% относительно общей массы фармацевтической композиции. Например, глидант во внутригранулярной смеси может представлять собой диоксид кремния.

[115] В некоторых вариантах реализации глидант во внегранулярной смеси

присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 1%, например, 0,5% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации глидант во внегранулярной смеси может представлять собой диоксид кремния.

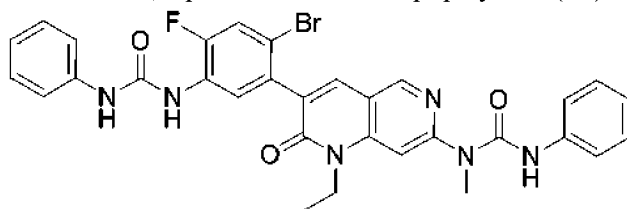
[116] В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество во внутригранулярной смеси присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 1%, например, 0,5% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество во внутригранулярной смеси представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, гидрированное касторовое масло, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, тальк, микрокристаллическую целлюлозу или сложные эфиры сахарозы. Например, смазывающее вещество во внутригранулярной смеси может представлять собой стеарат магния.

[117] В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество во внегранулярной смеси присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 1%, например, 0,5% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации смазывающее вещество во внегранулярной смеси представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, гидрированное касторовое масло, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, тальк, микрокристаллическую целлюлозу или сложные эфиры сахарозы. Например, смазывающее вещество во внегранулярной смеси может представлять собой стеарат магния.

[118] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее или ровно примерно 10% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее или ровно примерно 7% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее или ровно примерно 5% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее или ровно примерно 3% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 10% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 7% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 5% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит

менее примерно 3% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 2% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее примерно 1% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I).

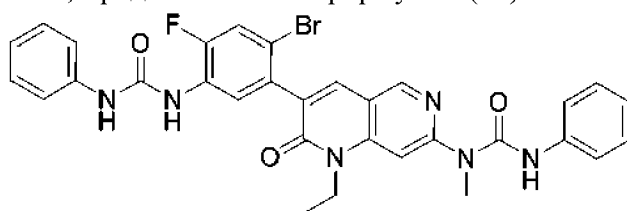
[119] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

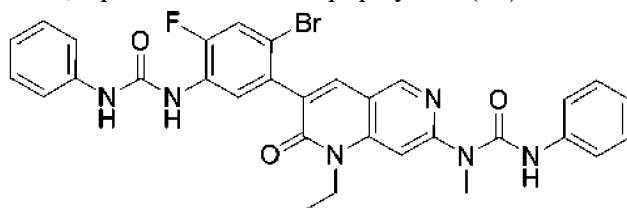
[120] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 7% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

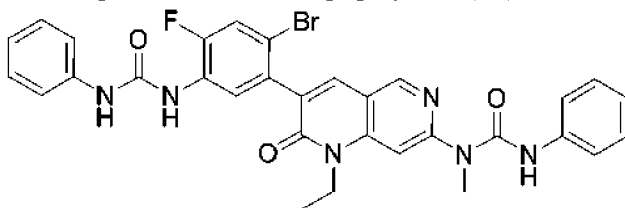
[121] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

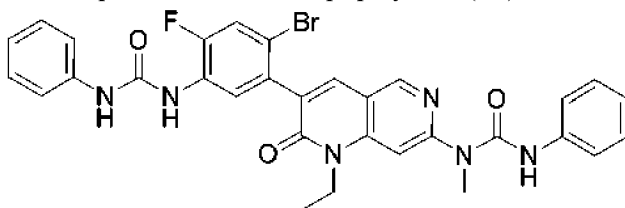
[122] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 3% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

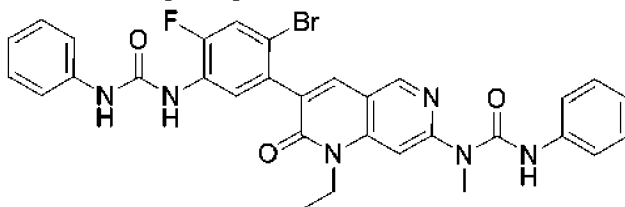
[123] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

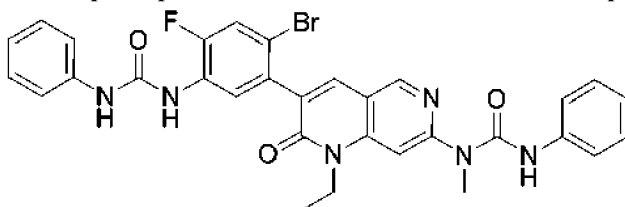
[124] В некоторых вариантах реализации композиция содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[125] В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

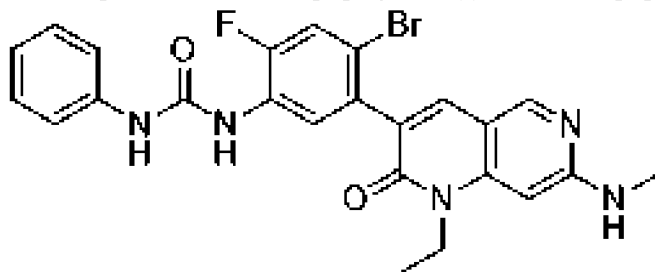
[126] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (а) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 33% по массе твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой, относительно общей массы композиции, причем твердая дисперсия, высушенная

распылительной сушкой, которая содержит соединение, представленное формулой (I), имеет чистоту по ВЭЖХ более 95%, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, при этом твердая дисперсия, высушенная распылительной сушкой, содержит примерно 25% по массе соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой; (ii) примерно 30% по массе микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества фармацевтической композиции; (iii) примерно 30% по массе моногидрата лактозы относительно общего количества фармацевтической композиции; (iv) примерно 5% по массе кросповидона относительно общего количества фармацевтической композиции; (v) примерно 0,5% по массе диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (vi) примерно 0,5% по массе стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции; и

(b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 0,5% по массе диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (ii) примерно 0,5% по массе стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции.

[127] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 200 мг твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой, содержащей соединение, представленное формулой (I), и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, причем твердая дисперсия, высушенная распылительной сушкой, содержит примерно 50 мг соединения, представленного формулой (I); (ii) примерно 179 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) примерно 179 мг моногидрата лактозы; (iv) примерно 30 мг кросповидона; (v) примерно 3 мг диоксида кремния; и (vi) примерно 3 мг стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) примерно 3 мг диоксида кремния; и (ii) примерно 3 мг стеарата магния.

[128] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (I)

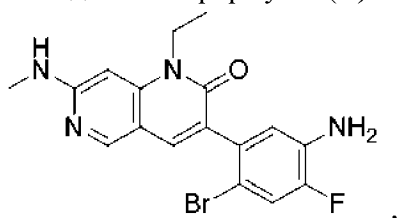
и фармацевтически приемлемый полимер; и b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, причем ни одно анилиновое вещество не присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе.

[129] В некоторых вариантах реализации анилиновое вещество присутствует в

количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы соединения формулы (I), присутствующего в композиции.

[130] В некоторых вариантах реализации анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно общей массы соединения формулы (I), присутствующего в композиции.

[131] В некоторых вариантах реализации анилиновое вещество представляет собой одно из: соединения формулы (II)

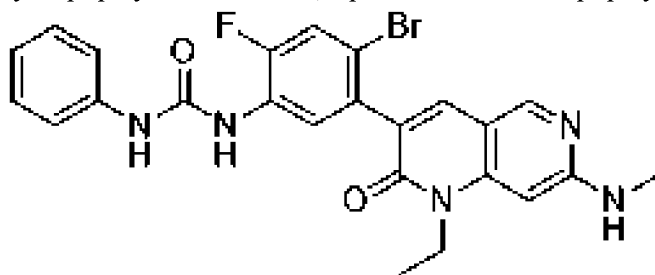


Формула (II)

анилина или их комбинации.

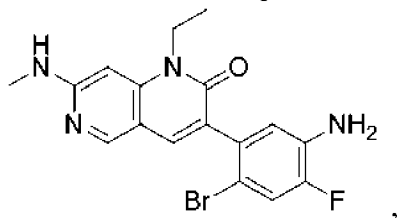
[132] В некоторых вариантах реализации указанное соединение присутствует в твердой дисперсии как свободное основание в по существу аморфной форме.

[133] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)



Формула (I)

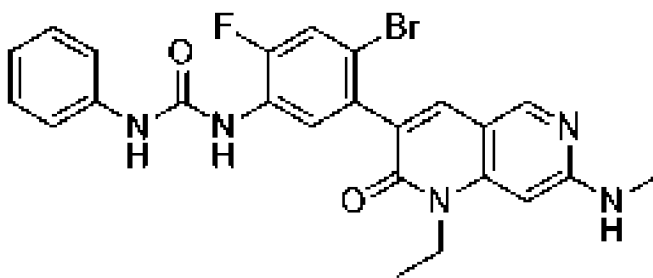
и фармацевтически приемлемый полимер; и b) один или более фармацевтически приемлемых носителей; причем каждое из: соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

анилина и дифенилмочевины присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,5% по массе относительно общей массы композиции.

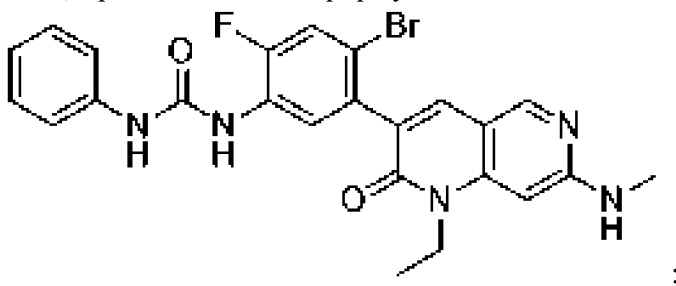
[134] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая: а) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)



Формула (I)

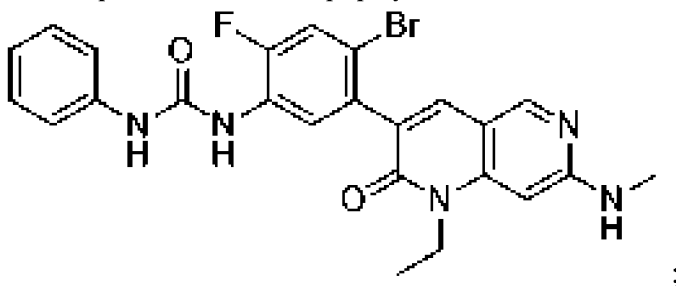
и фармацевтически приемлемый полимер; и b) один или более фармацевтически приемлемых носителей; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

[135] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для единичной лекарственной формы 50 мг соединения, представленного формулой:



содержащая: внутригранулярную смесь, причем внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемобразующий агент и/или наполнитель; и смазывающее вещество и/или глидант; и внегранулярную смесь, содержащую глидант и/или смазывающее вещество; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

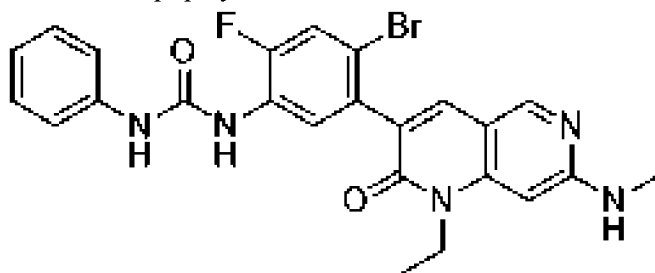
[136] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой:



содержащая: твердую дисперсию, содержащую: 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме; ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемобразующий агент, наполнитель и смазывающее вещество и/или глидант; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном

или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

[137] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг соединения, представленного формулой:



содержащая:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и полимер; примерно 25-45% по массе объемообразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции; примерно 25-45% по массе наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и глидант и/или смазывающее вещество; причем композиция содержит не более примерно 1,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, в условиях 60% относительной влажности при 25 °C в течение 1 месяца, 3 месяцев или 6 месяцев.

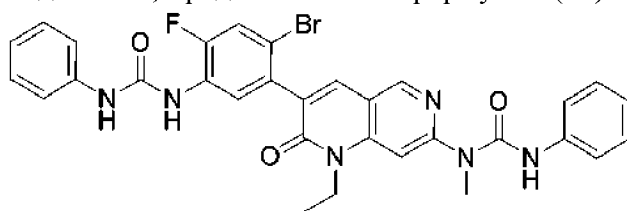
[138] В некоторых вариантах реализации полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

[139] В некоторых вариантах реализации объемообразующий агент представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[140] В некоторых вариантах реализации наполнитель представляет собой лактозу или ее гидрат.

[141] В некоторых вариантах реализации композиция представлена в форме таблетки.

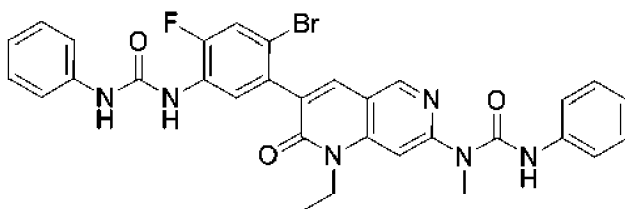
[142] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

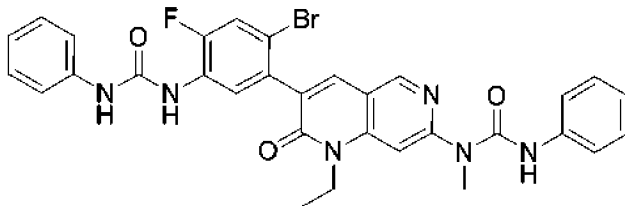
относительно массы соединения формулы (I).

[143] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 7% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

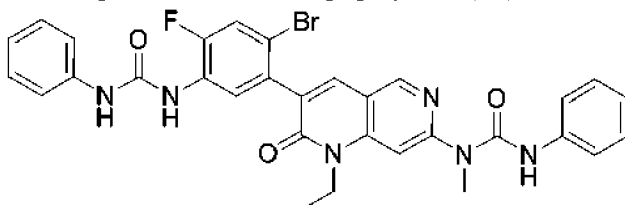
относительно массы соединения формулы (I).

[144] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 5% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

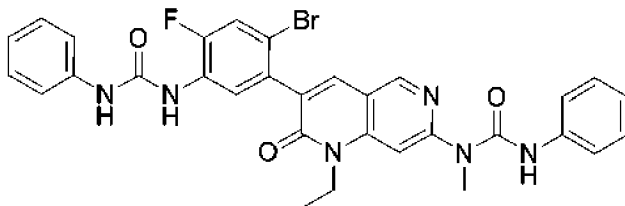
относительно массы соединения формулы (I).

[145] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 3% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

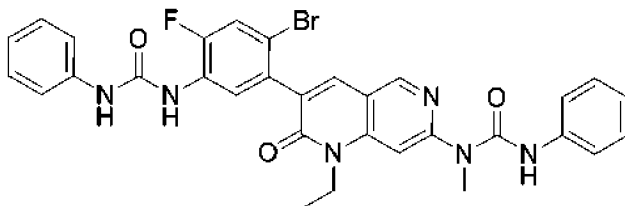
относительно массы соединения формулы (I).

[146] В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 1% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

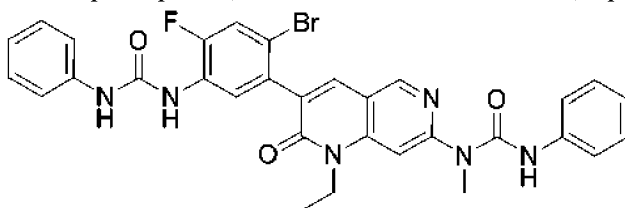
[147] В некоторых вариантах реализации композиция содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

[148] В некоторых вариантах реализации композиция содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):

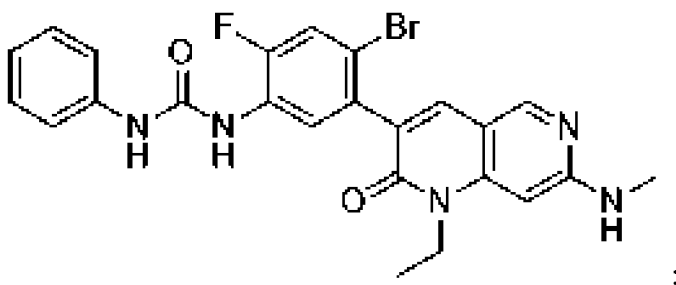
**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

[149] Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме таблеток. Таблетки могут быть без покрытия, с пленочным или сахарным покрытием, разделенными на две части, с рельефным рисунком, плоскими, слоистыми или с устойчивым высвобождением. Они могут быть получены в различных размерах, формах и цветах. Таблетки могут быть предназначены для проглатывания, разжевывания или растворения в щечной полости или под языком.

[150] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложена таблетка, обеспечивающая примерно 50 мг соединения, представленного формулой (I), причем таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) от примерно 195 до примерно 205 мг твердой дисперсии, высушенной распылительной сушкой, которая содержит примерно 50 мг указанного соединения, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) от примерно 177 мг до примерно 181 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) от примерно 177 мг до примерно 181 мг моногидрата лактозы; и (iv) от примерно 28 мг до примерно 32 мг кросповидона; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) от примерно 2 мг до примерно 4 мг диоксида кремния; и (ii) от примерно 2 мг до примерно 4 мг стеарата магния.

[151] В одном варианте реализации в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой:

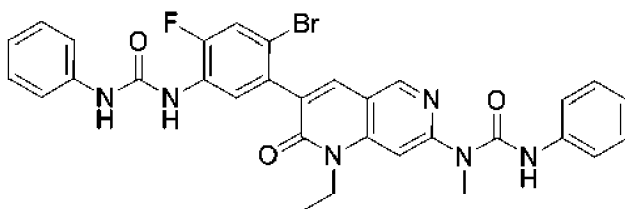


причем указанная таблетка содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; примерно 25-35% по массе микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и примерно 25-

35% по массе лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах реализации таблетка дополнительно содержит по меньшей мере одно из: стеарата магния, кросповидона и диоксида кремния.

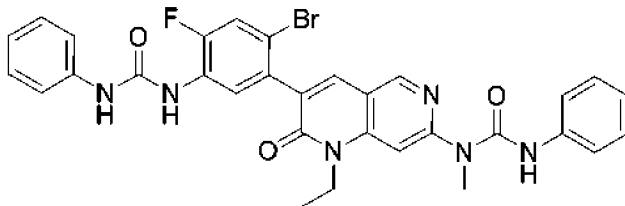
[152] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее или ровно примерно 10% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее или ровно примерно 7% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее или ровно примерно 5% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее или ровно примерно 3% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 10% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 7% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 5% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 3% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 2% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее примерно 1% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соединения формулы (II)) относительно массы соединения формулы (I).

[153] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее 10% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

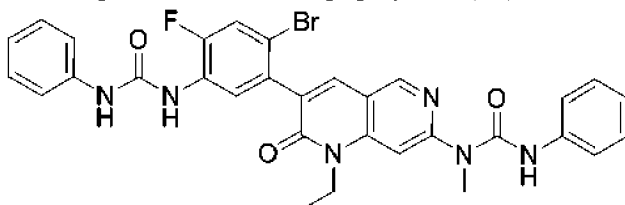
относительно массы соединения формулы (I).

[154] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее 7% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

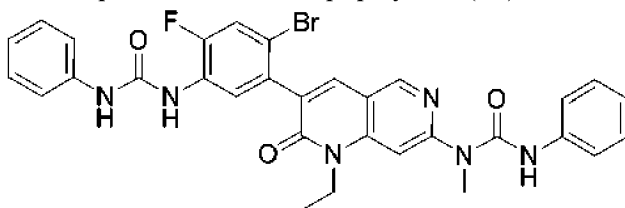
относительно массы соединения формулы (I).

[155] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее 5% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

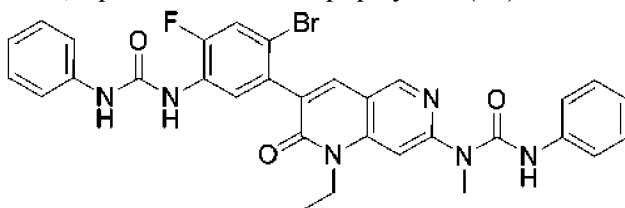
относительно массы соединения формулы (I).

[156] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее 3% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

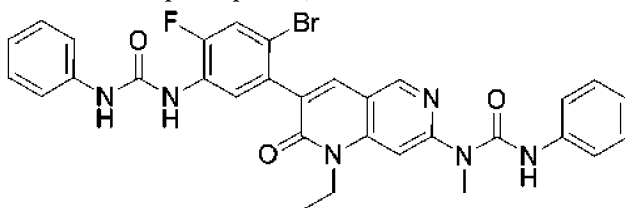
[157] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит менее 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

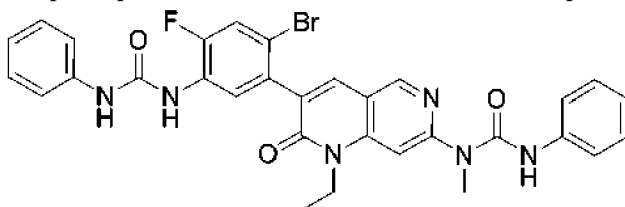
относительно массы соединения формулы (I).

[158] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

[159] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):

**Формула (III)**

относительно массы соединения формулы (I).

Способы лечения

[160] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), описанная в настоящем документе, представляет собой ингибитор с-KIT широкого спектра действия.

[161] Расстройства, которые можно лечить соединением формулы (I), включают, без ограничения: желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), желудочно-кишечные стромальные опухоли с дефицитом NF-1, желудочно-кишечные стромальные опухоли с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT, желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, меланому, острый миелоидный лейкоз, опухоли зародышевых клеток, семиному или дисгерминому, мастоцитоз, лейкоз тучных клеток, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, лимфобластную Т-клеточную лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак легкого, глиобластому, глиому, злокачественную

саркому оболочки периферического нерва, гиперэозинофильный синдром, опухоль зародышевых клеток, управляемую KIT (например, тестикулярную опухоль зародышевых клеток), рак кожи, управляемый KIT, почечно-клеточную карциному, управляемую KIT, пенильный рак, пенильный рак, управляемый PDGFRA, рак предстательной железы, рак предстательной железы, управляемый PDGFRA, немеланомный рак кожи, управляемый PDGFRA, глиому, управляемую PDGFRA, саркому, управляемую PDGFRA, глиобластому, управляемую PDGFRA, рак поджелудочной железы, управляемый PDGFRA, или вагинальный рак, рак предстательной железы, пенильный рак, немеланомный рак кожи, меланому или саркому молочной железы (например, вагинальный рак, рак предстательной железы, пенильный рак, немеланомный рак кожи, меланому или саркому молочной железы, включающую мутацию PDGFRB).

[162] Соответственно, в другом варианте реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[163] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва и гиперэозинофильного синдрома, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

[164] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, управляемой KIT (например, тестикулярных зародышевых клеток), рака кожи, управляемого KIT, или почечно-клеточной карциномы, управляемой KIT, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[165] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из пенильного рака, пенильного рака, управляемого PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, управляемого PDGFRA, немеланомного рака кожи, управляемого PDGFRA, глиомы, управляемой PDGFRA, саркомы, управляемой PDGFRA, глиобластомы, управляемой PDGFRA, или рака поджелудочной железы, управляемого PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[166] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложен способ лечения заболевания, включающего мутацию PDGFRB, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака, рака предстательной железы, пенильного рака, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[167] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT и мутациями PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, включая пассажирские мутации PDGFRB, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[168] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA, или меланомы, управляемой PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы

и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации меланомы представляет собой меланому кожи или некожную меланому. В некоторых вариантах реализации меланомы представляет собой кожную меланому. В некоторых вариантах реализации кожная меланомы представляет собой поверхностную распространенную меланому, нодулярную меланому, акральную-лентигинозную меланому или амеланотическую и десмопластическую меланому. В некоторых вариантах реализации меланомы представляет собой некожную (не относящуюся к коже) меланому. В некоторых вариантах реализации некожная меланомы представляет собой меланому глаза или меланому слизистой оболочки. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, управляемой KIT (например, тестикулярных зародышевых клеток), рака кожи, управляемого KIT (например, кожной плоскоклеточной карциномы, управляемой KIT, карциномы из клеток Меркеля, управляемой KIT, увеальной меланомы, немеланомного рака кожи), или почечно-клеточной карциномы, управляемой KIT (например, почечно-клеточной карциномы, хромофобной почечно-клеточной карциномы). В некоторых вариантах реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из пенильного рака, пенильного рака, управляемого PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, управляемого PDGFRA, немеланомного рака кожи, управляемого PDGFRA, глиомы, управляемой PDGFRA, саркомы, управляемой PDGFRA, глиобластомы, управляемой PDGFRA, или рака поджелудочной железы, управляемого PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание, включающее мутацию PDGFRB, выбрано из группы, состоящей из вагинального рака, рака предстательной железы, пенильного рака, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы.

[169] В другом варианте реализации в настоящем документе также предложено применение композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах реализации предложено

получение лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва и гиперэозинофильного синдрома.

[170] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы: с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованного киназой PDGFR, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных

веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят онкологическому пациенту, при этом рак представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFR α , аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFR α . В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими прицельными противораковыми терапевтическими агентами, прицельными противораковыми биологическими агентами, ингибиторами иммунной контрольной точки или химиотерапевтическими агентами.

[171] В некоторых вариантах реализации способы лечения, описанные в настоящем документе, включают введение композиции соединения формулы (I), описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом, до операции (в качестве

неoadъювантной терапии). В некоторых вариантах реализации способы лечения, описанные в настоящем документе, включают введение композиции соединения формулы (I), описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом, после операции (в качестве адъювантной терапии).

[172] Твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), описанная в настоящем документе, представляет собой ингибитор с-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли,

опосредованного киназой PDGFR, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят онкологическому пациенту, при этом рак представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими прицельными противораковыми терапевтическими агентами, прицельными противораковыми биологическими агентами, ингибиторами иммунной контрольной точки или химиотерапевтическими агентами.

[173] Твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющая чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, описанная в настоящем документе, представляет собой ингибитор с-KIT широкого спектра действия. В

некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющей чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы: с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованного киназой PDGFR, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющей чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющую чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, вводят онкологическому пациенту, при этом рак представляет собой

желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластома, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластома. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющую чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими прицельными противораковыми терапевтическими агентами, прицельными противораковыми биологическими агентами, ингибиторами иммунной контрольной точки или химиотерапевтическими агентами.

[174] Соединение формулы (I), причем указанное соединение содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), описанное в настоящем документе, представляет собой ингибитор с-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), причем указанное соединение содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано

активностью киназы: c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения роста опухоли или прогрессирования опухоли, опосредованного киназой PDGFR, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), причем указанное соединение содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), причем указанное соединение содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят онкологическому пациенту, при этом рак представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный

синдром. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), причем указанное соединение содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими прицельными противораковыми терапевтическими агентами, прицельными противораковыми биологическими агентами, ингибиторами иммунной контрольной точки или химиотерапевтическими агентами.

[175] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), описанную в настоящем документе, используют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы: c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ,

каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), используют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения роста опухоли, опосредованного киназой PDGFR. В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), используют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, при этом указанное заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

[176] В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), описанную в настоящем документе, используют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, сеиномы или дисгерминомы,

мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы: c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, причем твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I), используют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения роста опухоли, опосредованного киназой PDGFR. В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, где указанная твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое из которых присутствует в количестве, равном или менее 3,0% по массе на основании массы соединения формулы (I), используют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, при этом указанное заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-

клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

[177] В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющую чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, используют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, управляемой KIT, или меланомы, управляемой PDGFRA), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и мелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано активностью киназы: c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенных форм. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые KIT. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющую чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, используют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения роста опухоли, опосредованного киназой PDGFR. В некоторых вариантах реализации рост опухоли или прогрессирование опухоли вызвано сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α ,

онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перегруппировками гена PDGFR α , приводящими к образованию белков слияния PDGFR α , внутригенными делециями в рамке считывания PDGFR α и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах реализации твердую дисперсию, содержащую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, имеющую чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%, вводят онкологическому пациенту, при этом рак представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли, управляемые PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитому, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, злокачественную саркому оболочки периферического нерва, интимальную саркому, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), управляемые PDGFRA. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочки периферического нерва. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

[178] В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 5,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 4,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 2,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,0% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,7% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации каждое анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно массы соединения формулы (I).

[179] В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,30% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,30%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в

количестве, равном или меньшем примерно 0,20% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,20%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,10% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,10%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,075% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,075%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,05% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,05%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,04% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,04%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,03% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,03%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,02% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,02%. В некоторых вариантах реализации дифенилмочевинная примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,01% по массе относительно массы соединения формулы (I), что означает от примерно 0,0001% до не более примерно 0,01%.

[180] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые обеспечивают оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для применения для любой конкретной цели, варьируется от пациента к пациенту, не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или композиции, но также в зависимости от способа введения, природы патологического состояния, подлежащего лечению, возраста и состояния пациента, сопутствующего лечения или специальных диет, которых придерживается пациент, а также других факторов, которые известны специалистам в данной области техники, причем подходящая доза, в конечном итоге, зависит от решения лечащего врача.

[181] Лечение можно продолжать в течение такого продолжительного или короткого периода времени, который является необходимым. Композиции можно вводить по схеме, например, от одного до четырех или более раз в сутки. Подходящий период лечения может составлять, например, по меньшей мере примерно одну неделю, по меньшей мере примерно две недели, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно шесть месяцев, по меньшей мере примерно 1 год или без ограничения срока. Период лечения может быть остановлен по достижении требуемого результата.

Комбинированная терапия

[182] В настоящем документе описаны комбинированные терапии, которые включают введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанной в настоящем документе, и одного или более терапевтических агентов. Виды комбинированной терапии, описанные в данном документе, можно применять по отдельности или в дополнительной комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами (например, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными ниже). Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить вместе с прицельным противораковым терапевтическим агентом, прицельным противораковым биологическим агентом, ингибитором иммунной контрольной точки или химиотерапевтическим агентом. Терапевтические агенты можно вводить совместно или последовательно с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, в комбинированной терапии.

[183] Комбинированная терапия может быть достигнута посредством введения двух или более терапевтических агентов, каждый из которых составлен в отдельную лекарственную форму и введен по отдельности. В одном варианте реализации композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, вводят в виде отдельной лекарственной формы, отличной от лекарственной формы, содержащей один или более дополнительных терапевтических агентов, например, один или более дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе. Альтернативно, комбинированная терапия может быть достигнута посредством введения двух или более терапевтических агентов в составе одной лекарственной формы.

[184] Комбинированная терапия также включает другие комбинации. Несмотря на то, что два или более агентов в комбинированной терапии могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может предшествовать введению второго агента (или комбинации агентов) на несколько минут, часов, дней или недель. Таким образом, два или более агентов могут быть введены в пределах нескольких минут относительно друг друга или в пределах 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часов относительно друг друга, или в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней относительно друг друга, или в пределах 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель относительно друг друга. В некоторых случаях возможны даже более продолжительные интервалы. Несмотря на то, что во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента в одно и то же время, это не является необходимым.

[185] Комбинированная терапия может также включать два или более введений

одного или более агентов, используемых в комбинации, с применением различных последовательностей введения агентов, являющихся компонентами. Например, при использовании в комбинации агента X и агента Y их можно вводить последовательно в любой комбинации, один или более раз, например, в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т.д.

[186] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент, который можно вводить в соответствии с настоящим описанием, включает, без ограничения, цитотоксические агенты, цисплатин, доксорубин, этопозид, иринотекан, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, лонафариб, типифарниб, гидрохлорид 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-7-карбонитрил, цетуксимаб, иматиниб, интерферон альфа-2b, пэгилированный интерферон альфа-2b, комбинации ароматаз, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, фосфат флударабина, лейковорин, оксалиплатин, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксиформин, митомицин-С, L-аспарагиназу, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, пропионат дромостанолон, тестолактон, ацетат мегестрола, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, 17 α -гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, ацетат медроксипрогестерона, ацетат лейпролида, флутамид, цитрат торемифена, ацетат гозерелина, карбоплатин, гидроксимочевину, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастразол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламин, бевацизумаб, трастузумаб, тозитумомаб, бортезомиб, ибритумомаб тиуксетан, триоксид мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаб, тиотепа, алтретамин, фулвестрант, эксеместан, ритуксимаб, алемтузумаб, дексаметазон, бикалутамид, хлорамбуцил и валрубицин.

[187] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент, который можно вводить, может включать, без ограничения, ингибитор АКТ, алкилирующий агент, полностью транс-ретиноевую кислоту, антиандроген, азацитидин, ингибитор BCL2, ингибитор BCL-XL, ингибитор BCR-ABL, ингибитор BTK, ингибитор BTK/LCK/LYN, ингибитор CDK1/2/4/6/7/9, ингибитор CDK4/6, ингибитор CDK9, ингибитор CBP/p300, ингибитор EGFR, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор RAF, ингибитор MEK, ингибитор ERK, ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор FLT3, агонист глюкокортикоидного рецептора, ингибитор HDM2, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор IKK β , иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD), ингенол, ингибитор ITK, ингибитор JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, ингибитор MTOR,

ингибитор киназы PI3, двойной ингибитор киназы PI3/MTOR, ингибитор протеасом, агонист протеинкиназы C, ингибитор SUV39H1, TRAIL, ингибитор VEGFR2, ингибитор пути передачи сигнала Wnt/ β -катенин, децитабин и моноклональное антитело против CD20.

[188] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов CTLA4, таких как, без ограничения, ипилимумаб и тремелиумаб; ингибиторов PD1, таких как, без ограничения, пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PDL1, таких как, без ограничения, атезолизумаб (ранее MPDL3280A), дурвалумаб (ранее MEDI4736), авелумаб, PDR001; ингибиторов 4 1BB или лиганда 4 1BB, таких как, без ограничения, урелумаб и PF-05082566; агонистов лиганда OX40, таких как, без ограничения, MEDI6469; агентов на основе GITR, таких как, без ограничения, TRX518; ингибиторов CD27, таких как, без ограничения, варлилумаб; ингибиторов TNFRSF25 или TL1A; агонистов CD40, таких как, без ограничения, CP-870893; ингибиторов HVEM, или LIGHT, или LTA, или BTLA, или CD160; ингибиторов LAG3, таких как, без ограничения, BMS-986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglecs; агонистов ICOS или лиганда ICOS; ингибиторов B7 H3, таких как, без ограничения, MGA271; ингибиторов B7 H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2 или TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов, включая ингибиторы BTN2L2; ингибиторов CD244 или CD48; ингибиторов членов семейства TIGIT и PVR; ингибиторов KIR, таких как, без ограничения, лирилумаб; ингибиторов ILT и LIR; ингибиторов NKG2D и NKG2A, таких как, без ограничения, IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, таких как, без ограничения, эмактузумаб, кабирализумаб, пексидартиниб, ARRY382, BLZ945; ингибиторов IDO, таких как, без ограничения, INCB024360; талидомида, леналидомида, ингибиторов TGF β , таких как, без ограничения, галунизертиб; ингибиторов аденозина или CD39, или CD73; ингибиторов CXCR4 или CXCL12, таких как, без ограничения, улокуплумаб и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-12-карбоксамид BKT140; ингибиторов фосфатидилсерина, таких как, без ограничения, бавитуксимаб; ингибиторов SIRPA или CD47, таких как, без ограничения, CC-90002; ингибиторов VEGF, таких как, без ограничения, бевацизумаб; и ингибиторов нейропилина, таких как, без ограничения, MNRP1685A.

[189] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из химиотерапевтических агентов, включая, без ограничения, антитубулиновые агенты (паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком, для инъекционной суспензии,

такие как Nab-паклитаксел, эрибулин, доцетаксел, иксабепилон, винкристин), винорелбин, ДНК-алкилирующие агенты (включая цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид), ДНК-интеркалирующие агенты (включая доксорубин, пэгилированный липосомальный доксорубин, даунорубин, идарубин и эпирубин), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацитидин, гемцитабин и метотрексат.

[190] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из паклитаксела, частиц паклитаксела, связанных с белком, для инъекционной суспензии, эрибулина, доцетаксела, иксабепилона, винкристина, винорелбина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, доксорубина, пэгилированного липосомального доксорубина, даунорубина, идарубина, эпирубина, 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азацитидина, гемцитабина, метотрексата, эрлотиниба, гефитиниба, лапатиниба, эверолимуса, темсиролимуса, LY2835219, LEE011, PD 0332991, кризотиниба, кабозантиниба, сунитиниба, пазопаниба, сорафениба, регорафениба, акситиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, иделасиба, квизартиниба, тамоксифена, фулвестранта, анастрозола, летроззола, эксеместана, ацетата абиратерона, энзалутамида, нилутамида, бикалутамида, флутамида, ацетата ципротерона, преднизона, дексаметазона, иринотекана, камптотецина, топотекана, этопозиды, фосфата этопозиды, митоксантрона, вориностата, ромидеписина, панобиностата, вальпроевой кислоты, белиностата, DZNep, 5-аза-2'-дезоксцитидина, бортезомиба, карфилзомиба, талидомида, леналидомида, помалидомида, трастузумаба, пертузумаба, цетуксимаба, панитумумаба, ипилимумаба, лабролизумаба, ниволумаба, MPDL3280A, бевацизумаба, афлиберцепта, брентуксимаб ведотина, адо-трастузумаб эмтанзина, лучевой терапии и сипулейцела Т.

[191] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы, выбранный из группы, состоящей из эрлотиниба, гефитиниба, лапатиниба, эверолимуса, темсиролимуса, LY2835219, LEE011, PD 0332991, кризотиниба, кабозантиниба, сунитиниба, пазопаниба, сорафениба, регорафениба, акситиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, иделалисиба и квизартиниба.

[192] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой анти-PD1 терапевтический агент. Примеры анти-PD1 терапевтических агентов, которые можно вводить в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или с композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанной в настоящем документе, включают, без ограничения, ниволумаб, пидилизумаб, цемиплимаб, тислелизумаб, AMP-224, AMP-514 и пембролизумаб.

[193] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из иммуномодулирующих агентов, включая, без

ограничения, терапевтические агенты на основе антитела к PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 и авелумаб, терапевтические агенты на основе антитела к TIM3, включая TSR-022 и MBG453, терапевтические агенты на основе антитела к LAG3, включая релатлимаб, LAG525 и TSR-033, терапевтические агенты на основе агониста CD40, включая SGN-40, CP-870,893 и RO7009789, терапевтические агенты на основе антитела к CD47, включая Hu5F9-G4, терапевтические агенты на основе антитела к CD20, терапевтические агенты на основе антитела к CD38 и другие иммуномодулирующие терапевтические агенты, включая талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон и дексаметазон. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой авелумаб.

[194] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из антитубулиновых агентов (например, паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком, для инъекционной суспензии, эрибулин, абраксан, доцетаксел, иксабепилон, такситерем, винкристин или винорелбин, антагонистов LHRH, включая, без ограничения, лейпролид, гозерелин, трипторелин или гистрелин, антиандрогенных агентов, включая, без ограничения, абиратерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ацетат ципротерона, энзалутамид и апалутамид, антиэстрогенных агентов, включая, без ограничения, тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, ДНК-алкилирующих агентов (включая цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид и темозоломид), ДНК-интеркалирующих агентов (включая доксорубицин, пэгилированный липосомальный доксорубицин, даунорубицин, идарубицин и эпирубицин), 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азациадина, метотрексата гемцитабин, бортезомиба и карфилзомиба.

[195] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из таргетных терапевтических агентов, включая ингибиторы киназы эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, эверолимус, темсилолимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кризотиниб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, идеалисис, квизартиниб, авапритиниб, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, ларотректиниб и квизартиниб, антиэстрогенные агенты, включая, без ограничения, тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, антиандрогенные агенты, включая, без ограничения, ацетат абиратерона, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ацетат ципротерона, стероидные агенты, включая, без ограничения, преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, включая, без ограничения, нерапариб, олапариб и рупапариб, ингибиторы топоизомеразы I, включая, без ограничения, иринотекан, камптотecin и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, включая, без ограничения, этопозид, фосфат этопозид и митоксантрон, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), включая, без ограничения, вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту и белиностат,

ингибиторы метилирования ДНК, включая, без ограничения, DZNep и 5-аза-2'-дезоксидитидин, ингибиторы протеасом, включая, без ограничения, ботрезомиб и карфилзомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, биологические агенты, включая, без ограничения, трастузумаб, адо-трастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ипилимумаб, тремелиумаб, вакцины, включая, без ограничения, сипулейцел-Т, и лучевую терапию.

[196] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора иммунокиназы TIE2, включая ребастиниб или ARRY-614.

[197] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора иммунокиназы TIE2, включая ребастиниб или ARRY-614, и терапевтический агент анти-PD1.

[198] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из антиангиогенных агентов, включая AMG386, бевацизумаб и афлиберцепт, и конъюгатов антитело-лекарственное соединение (ADC), включая брентуксимаб ведотин, трастузумаб эмтазин и ADC, содержащие полезную нагрузку, такую как производное камптотецина, димер пирролобензодиазепина (PBD), димер индолинобензодиазепина (IGN), DM1, DM4, MMAE или MMAF.

[199] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из аналога гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), включая гозерелин и лейпролид.

[200] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Lep-etu, нолатрекседа, azd2171, батабулина, арумтунаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрин, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиаба, витеспана, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xr 311, ромидеписина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозида, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомального доксорубицина, 5'-дезоксид-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, гептагидрата динатриевой соли N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этил]бензоила]-, камптотецина, ПЭГ-меченного иринотекана, тамоксифена, цитрата торемифена, анастразола, эксеместана, летрозолола, DES (диэтилстильбэстрола), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-

индолил]хинолона, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(But) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ ацетата [C₅₉H₈₄N₁₈O_{i4}-(C₂H₄O₂)_x, где x=от 1 до 2,4], ацетата гозерелина, ацетата лейпролида, памоата трипторелина, ацетата медроксипрогестерона, капроата гидроксипрогестерона, ацетата мегестрола, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, ацетата мегестрола, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоклутетимида, амсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бацилл Кальметта-Герена (БЦЖ), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстильбэстрола, эпирубицина, флударабина, флудрокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливака, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, фенилаланинового иприта, урацилового иприта, эстрамустина, алтретамина, флоксуридина, 5-дезоксинуридина, цитозинарабинозида, 6-меркаптопурина, дезоксикоформицина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластина, винорелбина, топотекана, разоксина, маримастата, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, IM862, ангиостатина, витаксина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерида, циметидина, трастузумаба, денилейкина дифтитокса, гефитиниба, бортезимиба, иринотекана, топотекана, доксорубицина, доцетаксела, винорелбина, бевацизумаба (моноклональное антитело) и эрбитукса, паклитаксела, не содержащего кремофор, эпитилона В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, АВТ-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнина, ZM336372, L-779450, ПЭГ-филграстима, дарбепоедина, эритропоедина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пэгилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пэгилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азациитидина, ПЭГ-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алемтузумаба, полностью транс-ретиноевой кислоты,

кетокконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммунного глобулина, азотистого иприта, метилпреднизолона, ибритгумомаба тиуксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тоситумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубицина, аспарагиназы Egrinia, стронция 89, касопитанта, нетупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палоносетрона, апрепитанта, дифенилгидрамина, гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпразолама, галоперидола, дроперидола, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, пэгфилграстима, эритропозтина, эпоэтина альфа и дарбепозтина альфа, ипилимумаба, вемурафениба и их смесей.

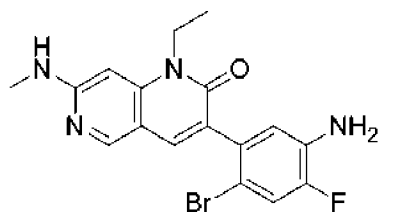
[201] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор HSP90 (например, AT13387). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой циклофосфамид. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор АКТ (например, перифосин). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор BCR-ABL (например, нилотиниб). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор mTOR (например, RAD001). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор FGFR (например, KO947 или BGJ398). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой анти-PDL1 терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор Bcl2 (например, венетоклакс). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор аутофагии (например, гидроксихлорохин). В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор MET.

ПРИМЕРЫ

[202] Настоящее описание не ограничено в объеме конкретными вариантами реализации, описанными в примерах, которые предназначены в качестве иллюстрации некоторых аспектов настоящего описания, и любые варианты реализации, которые являются функционально эквивалентными, входят в объем настоящего описания. В действительности различные модификации, помимо тех, которые представлены и описаны в настоящем документе, станут понятны специалистам в данной области техники и предусмотрены входящими в объем прилагаемой формулы изобретения.

[203] В примерах, представленных ниже, использованы следующие сокращения: «HPMCAS-HG» относится к ацетату-сукцинату гидроксиметилпропилцеллюлозы (марка с растворимостью при высоком PH); «SDD» относится к дисперсии, высушенной распылительной сушкой; и «PVP-XL» относится к поперечно-сшитому поливинилпирролидону. «Соединение 1» относится к соединению формулы (I),

описанному в настоящем документе. «Соединение 2» относится к 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону, который имеет структуру:



[204] Если не указано иное, процентные количества соединения формулы (I) в твердых дисперсиях, описанных ниже, означают массовые проценты соединения формулы (I) относительно общей массы твердой дисперсии.

[205] Как использовано ниже в примере 1, «мас./мас. часть суспензии» представляет собой долю компонента, в массовых процентах, в суспензии, используемой для получения высушенной распылительной сушкой дисперсии, относительно количества соединения 1 в указанной суспензии.

[206] Пример 1. Получение высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение 1 и HPMCAS-HG.

[207] Получение суспензии. HPMCAS-HG добавляли в раствор очищенной воды и ацетона и перемешивали до полного растворения полимера. В раствор добавляли соединение 1 и перемешивали суспензию при температуре 15-25 °С. Перемешивание оставляли включенным до конца процесса распылительной сушки.

[208] Получение и применение растворителя для начала/завершения процесса. Смешивали очищенную воду и ацетон. Растворитель для начала и растворитель для завершения процесса распыляли в начале и в конце цикла распылительной сушки.

[209] Распылительная сушка. Пропускали суспензию через встроенный теплообменник (скорость потока 38-51 кг/ч), который обеспечивал нагревание суспензии до температурного диапазона 112-124 °С, для растворения суспендированных частиц перед распылительной сушкой. Затем сушили раствор распылительной сушкой в фармацевтической распылительной сушилке (PSD-2 или эквивалент), оснащенной капиллярной форсункой, в которую подавали защитный газообразный азот при давлении 65-85 фунтов/кв.дюйм изб. (448-586 кПа изб.), используя поток осушающего газа 400-500 кг/ч, температуру на выходе из камеры 50-70 °С и температуру конденсатора -10 °С.

[210] Вторичная сушка. Частично влажный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, полученный способом получения, описанным выше, сушили с получением SDD (высушенной распылением дисперсии), содержащей соединение 1 и HPMCAS-HG, с помощью вакуумной сушилки с перемешиванием при температурном диапазоне 40-50 °С и давлении в камере 40-50 мбар (4-5 кПа).

Аналитический метод определения количества примесей в соединении формулы (I) (в соединении 1).

Оборудование, реактивы и растворы маркера примесей

Оборудование	
Система ВЭЖХ	Подходящая система ОФ-ВЭЖХ, оснащенная фотодиодно-матричным УФ детектором и системой регистрации и обработки данных
Колонка	Zorbax Bonus RP, 4,6×150 мм, 3,5 мкм (Agilent), оснащенная фильтром колонки ВЭЖХ (0,5 мкм), или эквивалент

Параметры устройства ПЛК для идентификации, анализа, определения продуктов разложения и однородности единичных лекарственных форм

Параметр	Значение		
Температура колонки	40 °С		
Температура автоматического пробоотборника	20 °С		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Объем введенной пробы	3 мкл		
Обнаружение	УФ при 240 нм Спектр записи 200-400 нм		
Время записи	20 минут		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А: очищенная вода Подвижная фаза В:ацетонитрил		
Промывание прокладки и иглы	ТГФ:вода марки для ВЭЖХ:FA, 75:25:0,1 (об./об./об.)		
Разбавитель	ТГФ:очищенная вода:FA, 75:25:0,1 (об./об./об.)		
Градиент	Минуты	% подвижной фазы А	% подвижной фазы В
	0	80	20
	6,0	20	80
	16,0	0	100
	16,1	80	20
	20,0	80	20

Промывание колонки после анализа	Промывание колонки после анализа следует проводить в соответствии с процедурой, принятой в месте проведения испытания
----------------------------------	---

Сокращения: ГА: муравьиная кислота; ТГФ: тетрагидрофуран; УФ: ультрафиолет; об.: объем.

Характеристика примесей в партиях, полученных в соответствии с примером 1.

Признак	Примеси	Партия 1, полученная способом из примера 1	Партия 2, полученная способом из примера 1	Партия 3, полученная способом из примера 1	Партия 4, полученная способом из примера 1
Сопутствующие вещества (% мас./мас. относительно массы соединения 1)	Примесь А	0,14%	0,13%	0,16%	0,15%
	Примесь В	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
	Дифенилм очевина	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%

Пример 2. Получение высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение 1 и НРМСАС-HG.

[211] *Получение раствора.* Соединение 1 добавляли в раствор очищенной воды и ацетона и перемешивали до полного растворения соединения. В раствор добавляли НРМСАС-HG и перемешивали при комнатной температуре до растворения полимера. *Получение и применение растворителя для начала/завершения процесса.* Смешивали очищенную воду и ТГФ. Растворитель для начала и растворитель для завершения процесса распыляли в начале и в конце цикла распылительной сушки.

[212] *Распылительная сушка.* Затем сушили раствор распылительной сушкой в фармацевтической распылительной сушилке при скорости разбрызгивания 175-205 г/мин, используя объемную скорость потока осушающего газа 1550-2150 г/мин и температуру на выходе из камеры 40-50 °С.

[213] *Вторичная сушка.* Частично влажный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, полученный способом получения, описанным выше, сушили с получением SDD (высушенной распылением дисперсии), содержащей соединение 1 и НРМСАС-HG, с помощью стеллажной сушилки при температурном диапазоне 15-45 °С.

Пример 3. Исследование примесей твердой дисперсии соединения формулы (I).

[214] Исследование чистоты образцов (партия 1, партия 2, партии 3 и партия 4) твердой дисперсии соединения формулы (I) проводили с помощью ВЭЖХ. Каждую партию получали способом, описанным в примере 1. Результаты исследования

представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1: Чистота по ВЭЖХ твердой дисперсии соединения формулы (I)

Номер партии	Партия 1	Партия 2	Партия 3	Партия 4
Внешний вид	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Идентификация (ВЭЖХ)	1 повтор: 100,0%	1 повтор: 100,0%	1 повтор: 100,0%	1 повтор: 100,0%
	2 повтор: 99,9%	2 повтор: 100,0%	2 повтор: 100,0%	2 повтор: 100,0%
Анализ соединения 1 (% мас./мас.)	24,8	24,9	24,9	24,9
Соединение 2 (% мас./мас. относительно массы соединения 1)	0,14	0,13	0,13	0,13

Легенда: LOD: Степень обнаружения *твердых дисперсий*.

Пример 4. Получение эталонного стандарта соединения формулы (III).

[215] 3-(5-Амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (40 г), фенилизоцианат(30 г, 2,7 экв.), пиридин (3 экв.) и метансульфоновую кислоту (1 экв.) объединяли в растворителе, состоящем из 1-метил-2-пирролидинона (10 об.) и тетрагидрофурана (5 об.). Перемешивали смесь при 50 °С в течение 7 дней, периодически добавляя еще 0,1-0,2 экв. фенилизоцианата (0,1-0,2 экв.), с получением неочищенного влажного осадка 1-(3-(2-бром-4-фтор-5-(3-фенилуреидо)фенил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-метил-3-фенилмочевины. Неочищенный влажный осадок кристаллизовали из 1-метил-2-пирролидинона (4 об.) и метанола (8 об.) с получением 57 г 1-(3-(2-бром-4-фтор-5-(3-фенилуреидо)фенил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-метил-3-фенилмочевины. MS m/z: 629 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,44 (с, 1 H), 9,12 (с, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,29 и 8,27 (д, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,72 и 7,70 (д, 1 H), 7,59 и 7,57 (д, 2 H), 7,45 и 7,43 (д, 2 H), 7,34-7,26 (м, 4 H), 7,24 (с, 1 H), 7,06-6,97 (м, 2 H), 4,35-4,28 (м, 2 H), 3,53 (с, 3 H), 1,27-1,23 (т, 3 H).

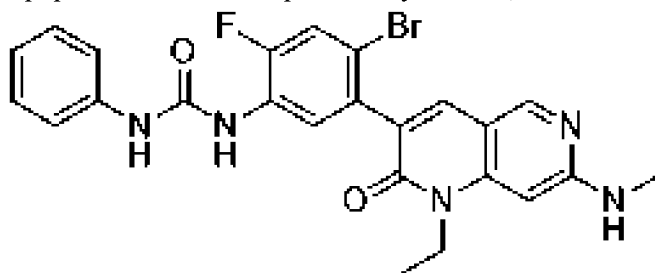
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[216] Различные эквиваленты отдельных вариантов реализации, конкретно описанных в данном документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники, или они смогут установить их с помощью не более чем обычных экспериментов. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) твердую дисперсию, содержащую: соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (I)

и фармацевтически приемлемый полимер; и

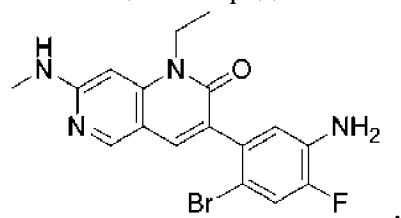
б) один или более фармацевтически приемлемых носителей,

причем ни одно анилиновое вещество не присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы соединения формулы (I), присутствующего в композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что анилиновое вещество присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,3% по массе относительно общей массы соединения формулы (I), присутствующего в композиции.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что анилиновое вещество представляет собой одно из: соединения формулы (II)



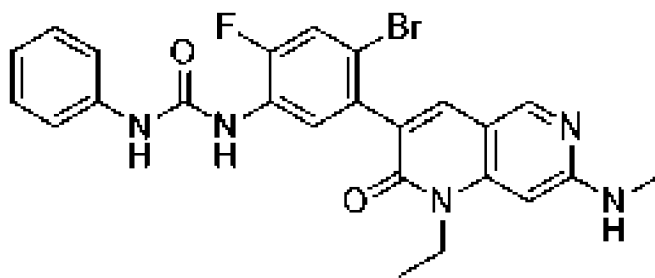
Формула (II)

анилина или их комбинации.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанное соединение присутствует в твердой дисперсии как свободное основание в по существу аморфной форме.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая:

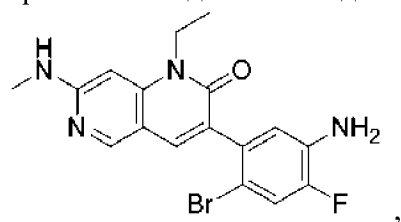
а) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)

**Формула (I)**

и фармацевтически приемлемый полимер; и

b) один или более фармацевтически приемлемых носителей;

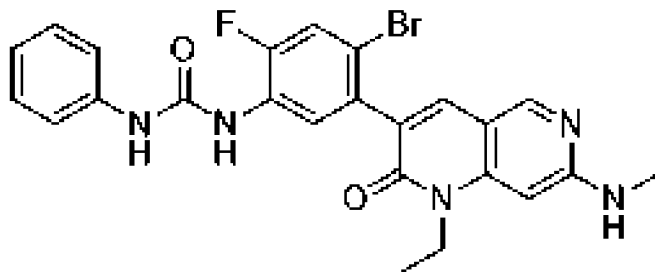
при этом каждый из: соединения, представленного формулой (II):

**Формула (II)**

анилина и дифенилмочевины присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 1,5% по массе относительно общей массы композиции.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая:

a) твердую дисперсию, содержащую: аморфную форму соединения, представленного формулой (I)

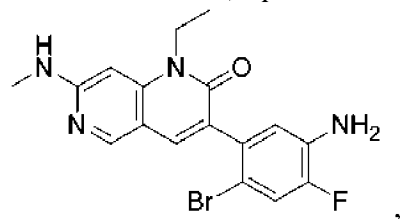
**Формула (I)**

и фармацевтически приемлемый полимер; и

b) один или более фармацевтически приемлемых носителей;

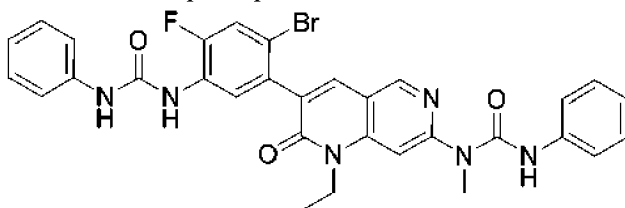
при этом дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что каждый из: соединения, представленного формулой (II)

**Формула (II)**

анилина и дифенилмочевины присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы соединения формулы (I).

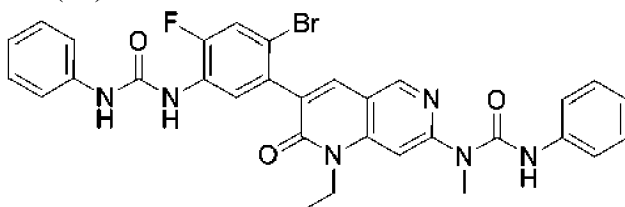
9. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащая менее примерно 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

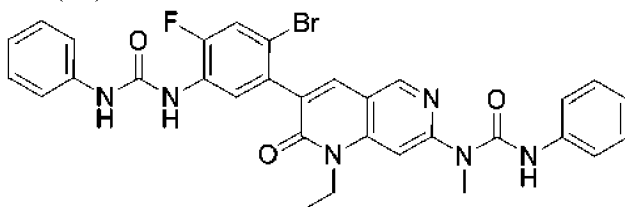
10. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-9, дополнительно содержащая менее примерно 3% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

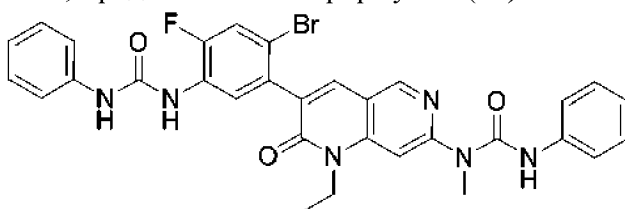
11. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-10, дополнительно содержащая менее примерно 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

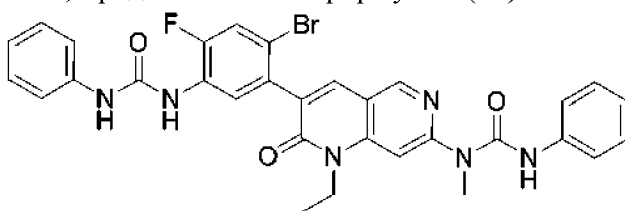
12. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащая от примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

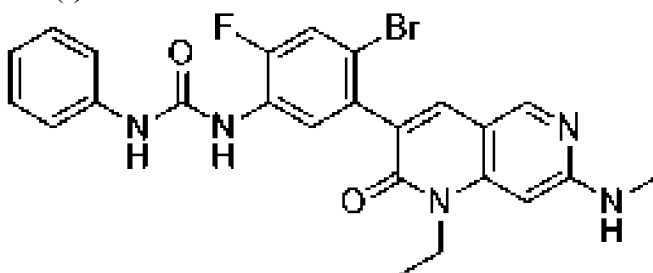
13. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-12, дополнительно содержащая от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



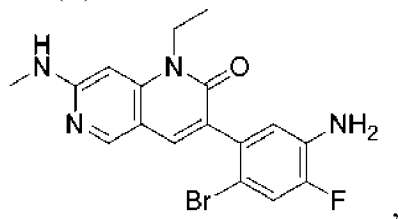
Формула (I)

и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем композиция содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что композиция содержит ровно или менее примерно 0,5% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I).

16. Композиция по п. 14 или 15, отличающаяся тем, что композиция содержит ровно или менее примерно 0,3% по массе анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I).

17. Композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ выбраны из группы, состоящей из соединения, представленного формулой (II):

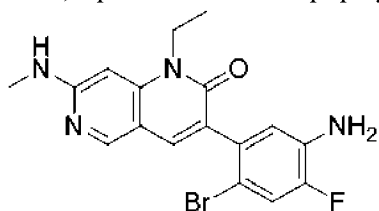


Формула (II)

анилина и их комбинации.

18. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-17,

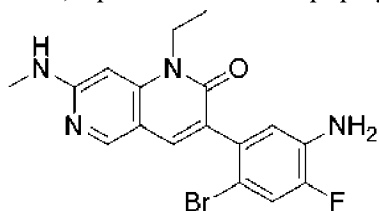
отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

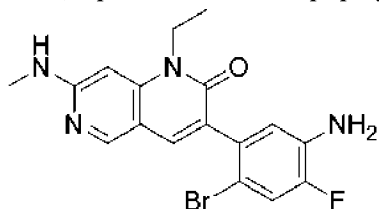
19. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

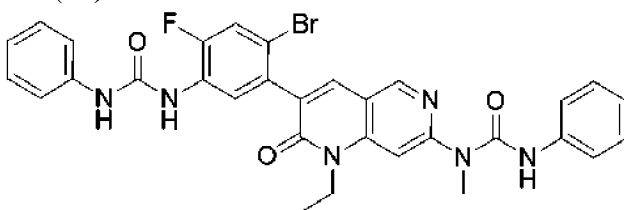
20. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

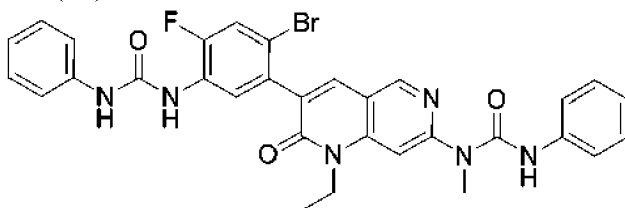
21. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-20, дополнительно содержащая менее примерно 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

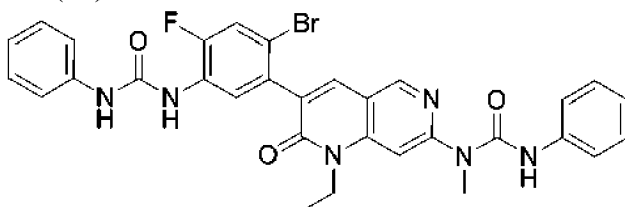
22. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-21, дополнительно содержащая менее примерно 3% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

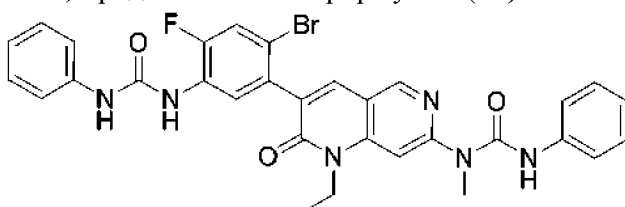
23. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-22, дополнительно содержащая менее примерно 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

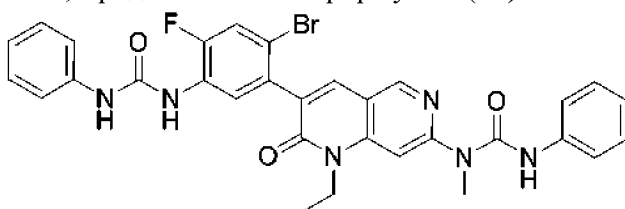
24. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-23, дополнительно содержащая от примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

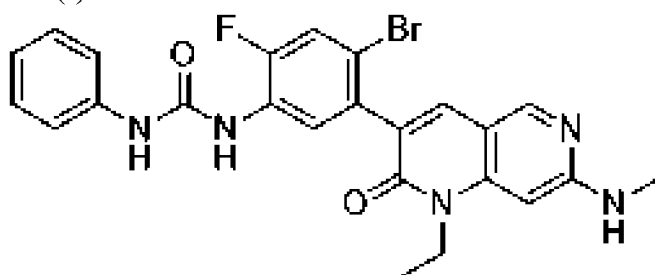
25. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-24, дополнительно содержащая от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

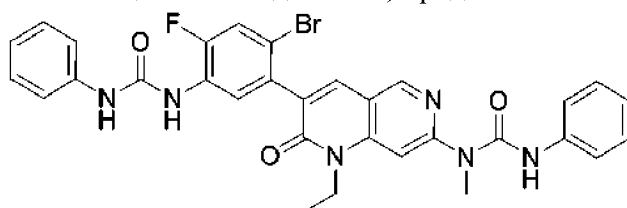
относительно массы соединения формулы (I).

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит одно или более анилиновых веществ и соединение, представленное формулой (II):



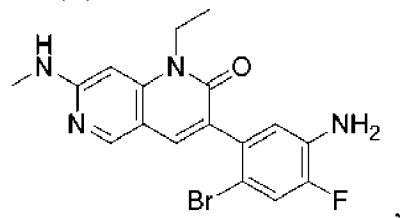
Формула (II)

каждое в количестве, равном или меньшем 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

27. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что композиция содержит ровно или менее примерно 0,5% по массе одного или более анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I).

28. Композиция по п. 26 или 27, отличающаяся тем, что композиция содержит ровно или менее примерно 0,3% по массе анилиновых веществ относительно массы соединения формулы (I).

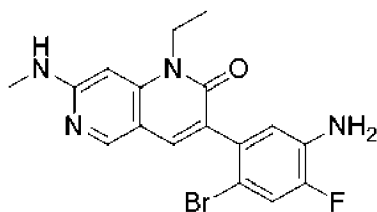
29. Композиция по любому из пп. 26-28, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ выбраны из группы, состоящей из соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

анилина и их комбинации.

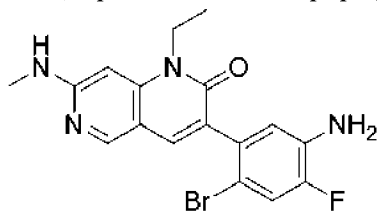
30. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-29, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (IV):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

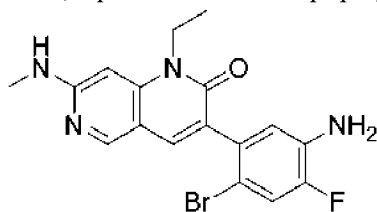
31. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-30, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

32. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-31, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

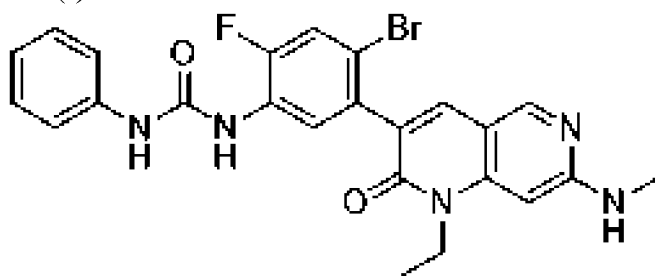
33. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-32, отличающаяся тем, что соединение формулы (III) присутствует в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

34. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-33, отличающаяся тем, что соединение формулы (III) присутствует в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

35. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 26-34, отличающаяся тем, что соединение формулы (III) присутствует в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно

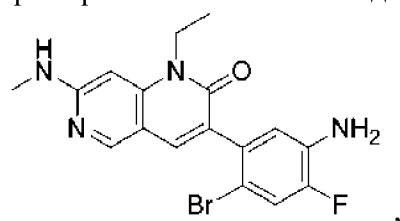
массы соединения формулы (I).

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



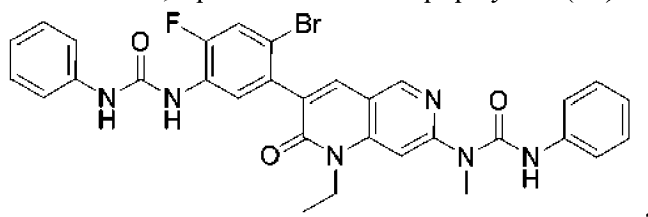
Формула (I)

и фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция содержит менее примерно 3% мас./мас. каждого из: соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

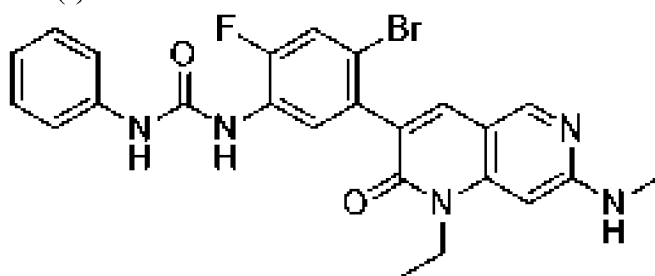
соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

анилина и дифенилмочевины.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I):



Формула (I)

и фармацевтически приемлемые носители, причем указанная композиция содержит менее примерно 3% мас./мас. каждого из: 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, анилина и дифенилмочевины.

38. Композиция по любому из пп. 1-37, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 10% до примерно 50% по массе соединения

относительно общей массы композиции.

39. Композиция по любому из пп. 1-38, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 10% до примерно 30% по массе соединения относительно общей массы композиции.

40. Композиция по любому из пп. 1-39, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от примерно 20% до примерно 30% по массе соединения относительно общей массы композиции.

41. Композиция по любому из пп. 1-40, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 25% по массе соединения относительно общей массы композиции.

42. Композиция по любому из пп. 1-41, отличающаяся тем, что указанное соединение имеет чистоту по меньшей мере 98% при измерении методом ВЭЖХ.

43. Композиция по любому из пп. 1-42, отличающаяся тем, что указанное соединение представлено в по существу аморфной форме.

44. Композиция по любому из пп. 1-43, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата)блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочно-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, поллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиметакриловой кислоты-этилакрилата, полиметакриловой кислоты-метилметакрилата, полиметилметакрилата-этилакрилата,

хлорида политриметиламмониеэтилметакрилата-метилметакрилата-этилакрилата и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилата) и их смесей.

45. Композиция по любому из пп. 1-44, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей.

46. Композиция по любому из пп. 1-45, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

47. Композиция по любому из пп. 1-46, отличающаяся тем, что соотношение соединения, представленного формулой (I), и одного или более фармацевтически приемлемых носителей составляет от примерно 40:60 до примерно 10:90.

48. Композиция по любому из пп. 1-47, отличающаяся тем, что соотношение соединения, представленного формулой (I), и одного или более фармацевтически приемлемых носителей составляет от примерно 30:70 до примерно 20:80.

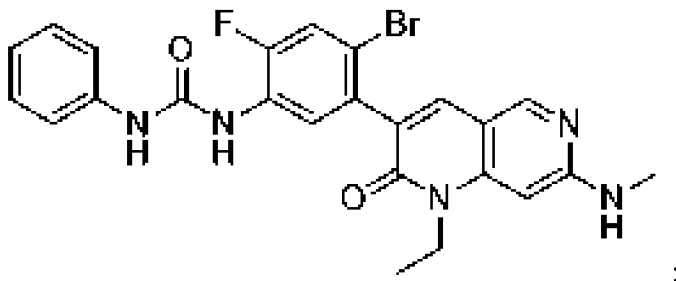
49. Композиция по любому из пп. 1-48, отличающаяся тем, что соотношение соединения, представленного формулой (I), и одного или более фармацевтически приемлемых носителей составляет примерно 25:75.

50. Композиция по любому из пп. 1-49, отличающаяся тем, что указанная

композиция представляет собой твердую пероральную лекарственную форму.

38. Композиция по п. 37, отличающаяся тем, что твердая пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

51. Фармацевтически приемлемая композиция для однократной дозы 50 мг соединения, представленного:



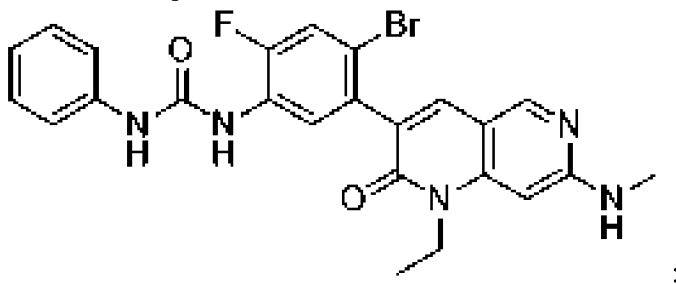
содержащая:

внутригранулярную смесь, причем внутригранулярная смесь содержит:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемообразующий агент и/или наполнитель и смазывающее вещество и/или глидant; и

внегранулярную смесь, содержащую глидant и/или смазывающее вещество; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

52. Фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного:



содержащая:

твердую дисперсию, содержащую:

50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме;

ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы;

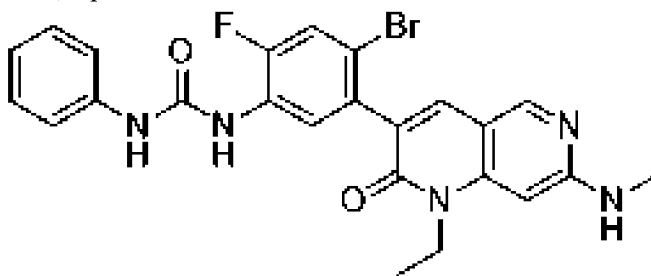
объемообразующий агент,

наполнитель и

смазывающее вещество и/или глидant; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

53. Фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг

соединения, представленного:



содержащая:

содержащая:

твёрдую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и полимер;

примерно 25-45% по массе объемообразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции;

примерно 25-45% по массе наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и

глицерин и/или смазывающее вещество; причем композиция содержит не более примерно 1,5% (мас./мас.) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она в условиях 60% относительной влажности при 25 °С в течение 1 месяца, 3 месяцев или 6 месяцев.

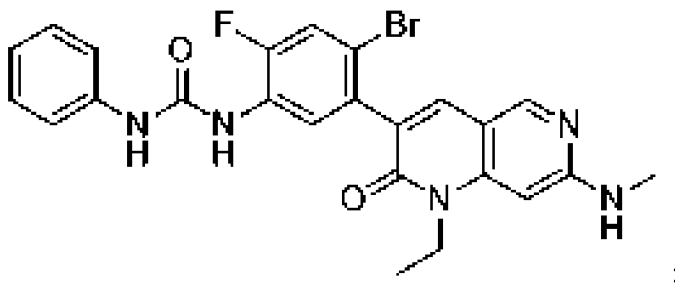
54. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

55. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что объемообразующий агент представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

56. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 53-55, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой лактозу или ее гидрат.

57. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 53-57, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме таблетки.

58. Фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного:



причем указанная таблетка содержит:

твёрдую дисперсию, содержащую 50 мг указанного соединения, причем соединение представлено в аморфной форме, и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы;

примерно 25-35% по массе микрокристаллической целлюлозы относительно общей

массы таблетки; и

примерно 25-35% по массе лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции; причем дифенилмочевина присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно общей массы композиции.

59. Фармацевтически приемлемая таблетка по п. 32, дополнительно содержащая по меньшей мере один из: стеарата магния, кросповидона и диоксида кремния.

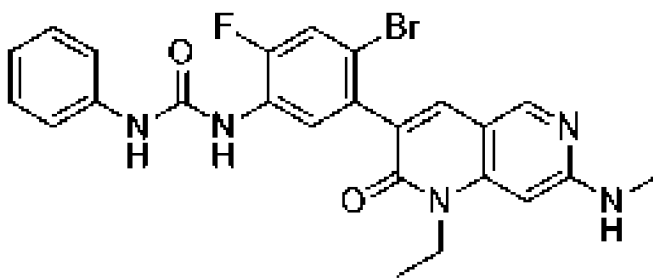
60. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-59.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

62. Применение композиции по любому из пп. 1-59 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого.

63. Применение по п. 62, отличающееся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

64. Твердая дисперсия, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

и фармацевтически приемлемый полимер, причем твердая дисперсия содержит одно или более анилиновых веществ, каждое в количестве, равном или меньшем примерно 3,0% по массе относительно массы соединения формулы (I).

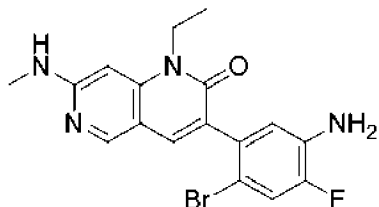
65. Твердая дисперсия по п. 65, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата)блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочно-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, поллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, гидроксиэтилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, полиметакриловой кислоты-этилакрилата, полиметакриловой кислоты-метилметакрилата, полиметилметакрилата-этилакрилата, хлорида политриметиламмониетилметакрилата-метилметакрилата-этилакрилата и поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метилметакрилата) и их смесей.

66. Твердая дисперсия по п. 64 или 65, отличающаяся тем, что фармацевтически

приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(винилпирролидон-со-винилацетата), блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, полиоксиэтиленкасторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, поли(молочной-гликолевой)кислоты, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, сульфата хондроитина, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, ацетата-тримеллитата целлюлозы, ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионата-тримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината целлюлозы, ацетата-сукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетата-пропионата декстрана, ацетата-сукцината декстрана, пропионата-сукцината декстрана, ацетата-пропионата-сукцината декстрана, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:1, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) 1:2, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1 и их смесей.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию по любому из пп. 43-45 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

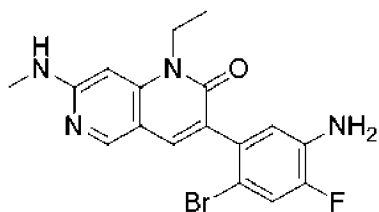
68. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 или фармацевтически приемлемая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве менее примерно 1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

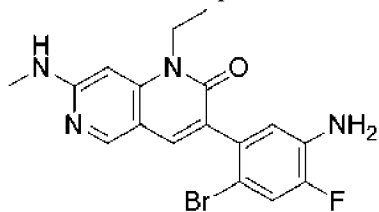
69. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68 или фармацевтически приемлемая композиция по п. 67 или 68, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

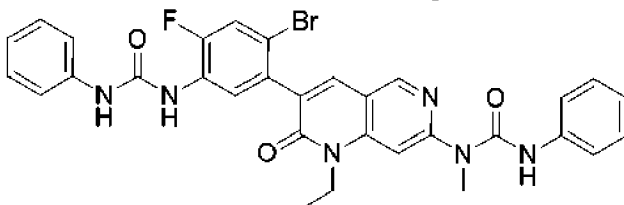
70. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-69 или фармацевтически приемлемая композиция по любому пп. 67-69, отличающаяся тем, что одно или более анилиновых веществ представляют собой соединение, представленное формулой (II):



Формула (II)

и присутствуют в композиции в количестве от менее примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе относительно массы соединения формулы (I).

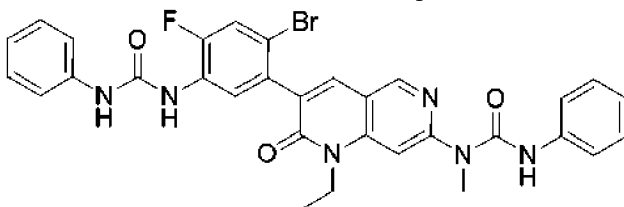
71. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-70 или фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 68-70, дополнительно содержащая менее примерно 10% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

72. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-71 или фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 68-71, дополнительно содержащая менее примерно 3% по массе соединения, представленного формулой (III):

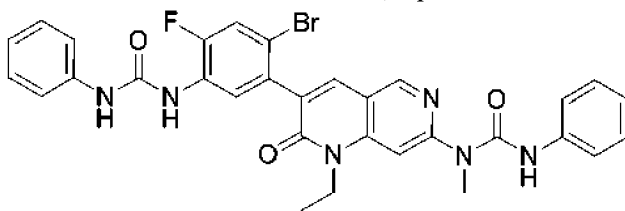


Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

73. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-72 или фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 68-72, дополнительно содержащая менее

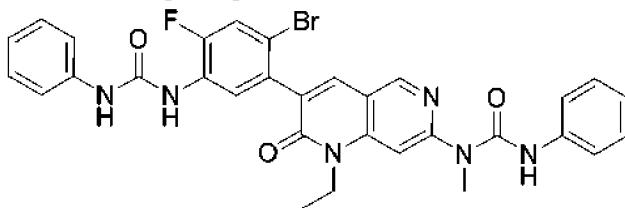
примерно 1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

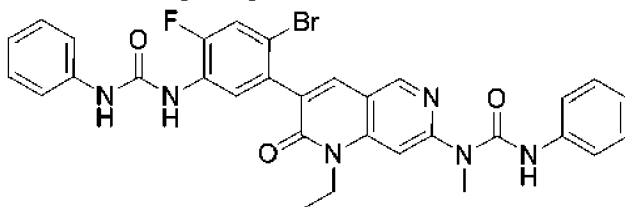
74. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-73 или фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 68-73, дополнительно содержащая от примерно 0,1% по массе до примерно 0,5% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

75. Твердая дисперсия по любому из пп. 64-66 и 68-75 или фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 68-75, дополнительно содержащая от примерно 0,01% по массе до примерно 0,1% по массе соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

76. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции

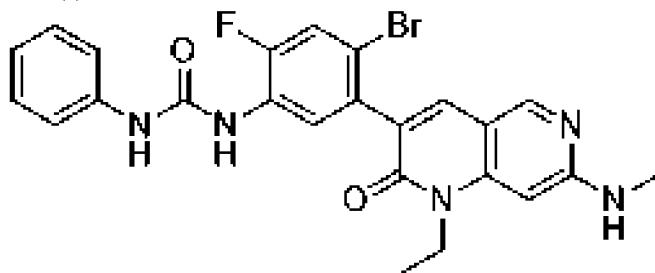
по любому из пп. 68-75.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

78. Применение композиции по любому из пп. 68-75 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого.

79. Применение по п. 77, отличающееся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

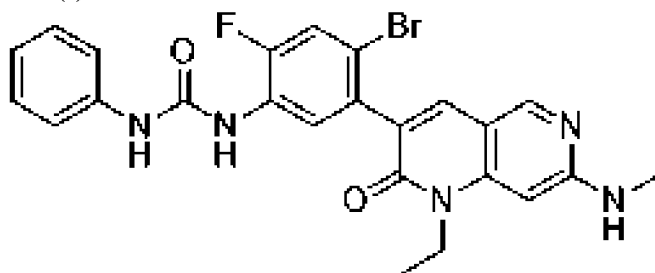
80. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее примерно 0,05% дифенилмочевины.

81. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)

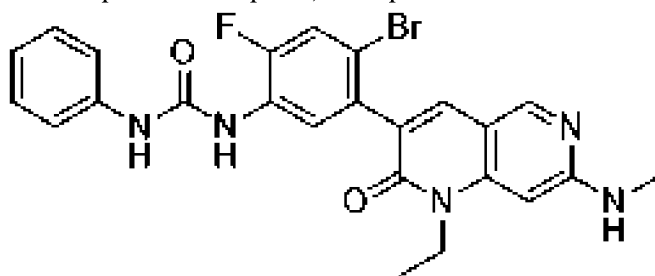


Формула (I)

и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, причем фармацевтическая композиция содержит менее

примерно 0,05% дифенилмочевины при измерении методом ВЭЖХ.

82. Твердая дисперсия, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

и фармацевтически приемлемый полимер, причем указанное соединение имеет чистоту по ВЭЖХ более примерно 90%.

83. Твердая дисперсия по п. 82, имеющая чистоту по ВЭЖХ более примерно 95%.

84. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию по п. 83 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию по п. 84 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

86. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по п. 84 или 85.

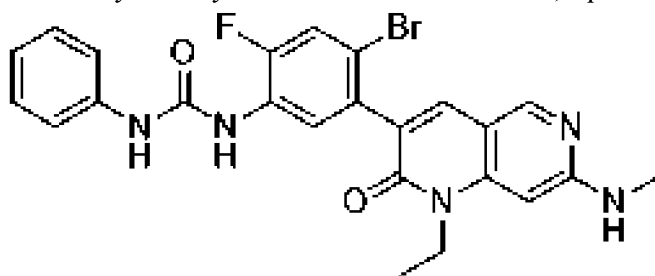
87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

88. Применение композиции по п. 84 или 85 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза,

опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и мелкоклеточного рака легкого.

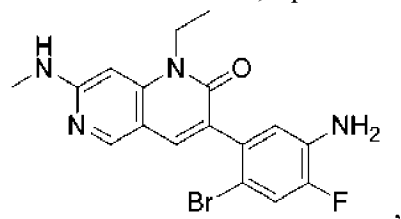
89. Применение по п. 88, отличающееся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

90. По существу очищенное соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

содержащее менее примерно 3,0% по массе примеси, выбранной из группы, состоящей из соединения, представленного формулой (II):

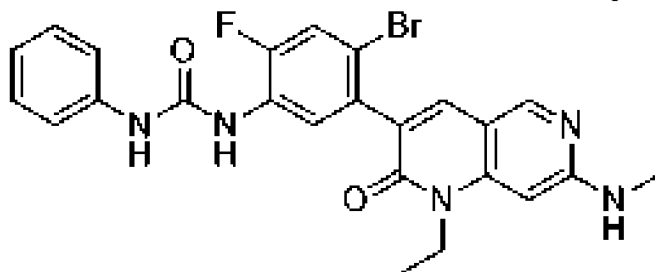


Формула (II)

анилина и их комбинаций.

91. Соединение по п. 90, отличающееся тем, что каждая из примесей присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

92. Соединение высокой степени чистоты, представленное формулой (I)



Формула (I)

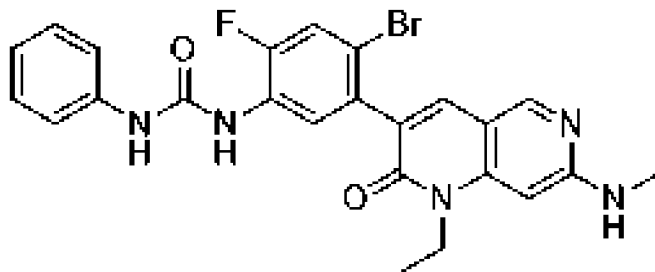
содержащее менее примерно 3,0% примесей, представляющих собой анилиновые вещества.

93. Соединение по п. 92, отличающееся тем, что указанное соединение содержит

менее 0,5% каждого из одного или более анилиновых веществ.

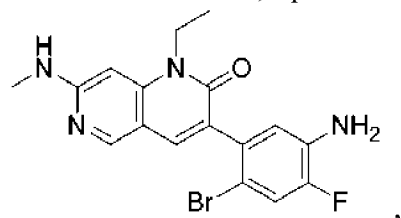
94. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что каждая из примесей присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

95. По существу очищенное соединение, представленное формулой (I)



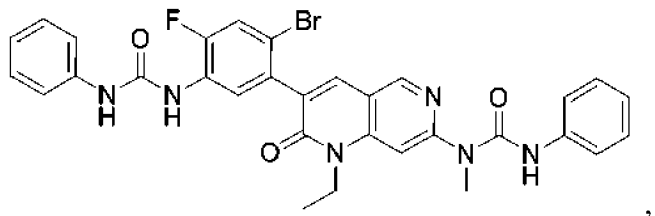
Формула (I)

содержащее менее примерно 3,0% по массе примеси, выбранной из группы, состоящей из соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

соединения, представленного формулой (III):

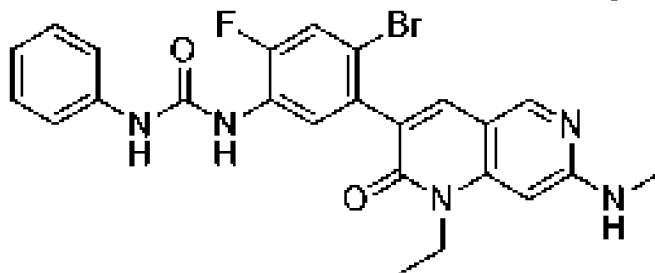


Формула (III)

и их комбинаций.

96. Соединение по п. 96, отличающееся тем, что примесь присутствует в количестве, равном или меньшем примерно 0,5% по массе относительно массы соединения формулы (I).

97. Соединение высокой степени чистоты, представленное формулой (I)



Формула (I)

содержащее менее примерно 0,05% дифенилмочевинной примеси.

98. Соединение по п. 98, отличающееся тем, что указанное соединение содержит менее 0,5% каждого из одного или более анилиновых веществ.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая любое из соединений по пп. 90-98 и одно или более фармацевтически приемлемых веществ, носителей или разбавителей.

100. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом SDH, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток, саркомы или дисгерминомы, мастоцитоза, лейкоза тучных клеток, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитомы, саркомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва, интимальной саркомы, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по п. 99.

101. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом NF-1, желудочно-кишечных стромальных опухолей с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых KIT, желудочно-кишечных стромальных опухолей, управляемых PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочки периферического нерва и гиперэозинофильного синдрома, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-59, 67-75, 80-81, 84-85 и 99.

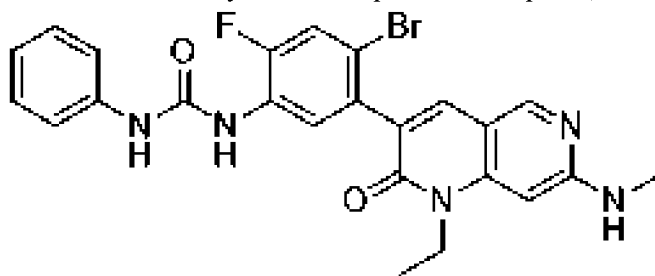
102. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, управляемой KIT, рака кожи, управляемого KIT, или почечно-клеточной карциномы, управляемой KIT, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-59, 67-75, 80-81, 84-85 и 99.

103. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из пенильного рака, пенильного рака, управляемого PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, управляемого PDGFRA, немеланомного рака кожи, управляемого PDGFRA, глиомы, управляемой PDGFRA, саркомы, управляемой PDGFRA, глиобластомы, управляемой PDGFRA, или рака поджелудочной железы, управляемого PDGFRA, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-59, 67-75, 80-81, 84-85 и 99.

104. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из вагинального рака, рака предстательной железы, пенильного рака, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток по любому из пп. 1-59, 67-75, 80-81, 84-85 и 99, причем указанное заболевание включает мутацию PDGFRAB.

105. Способ по п. 104, отличающийся тем, что заболевание представляет собой желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST).

106. Способ получения твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I)



Формула (I)

по любому из пп. 64-66, 68-75 и 82-83, включающий:

смешивание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды с получением суспензии;

необязательно встряхивание и/или перемешивание суспензии при поддержании температуры от примерно 10 до примерно 25 °C;

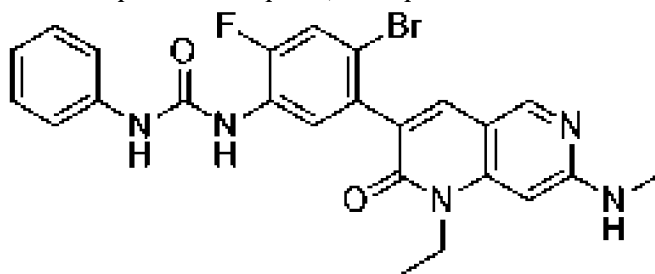
нагревание суспензии для растворения суспендированных частиц до подачи в распылительную сушилку; и

распылительную сушку суспензии с получением высушенной распылением дисперсии;

сушку высушенной распылением дисперсии; с получением твердой дисперсии.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что нагревание включает пропускание суспензии через встроенный теплообменник.

108. Твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I)



Формула (I)

полученное способом по п. 106 или 107.

По доверенности