

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292934 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.05

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.22

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

(31) 63/014,923

(32) 2020.04.24

(33) US

(86) PCT/EP2021/060591

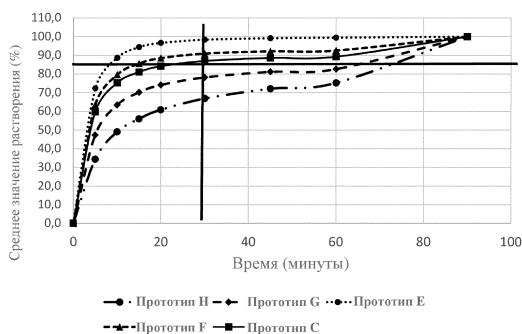
(87) WO 2021/214254 2021.10.28

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Ал Хусбан Фархан Абдел Карим
Мохаммад (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и безводный дикальцийфосфат (DCPA), например таблеткам, со свойствами немедленного высвобождения.



A1

202292934

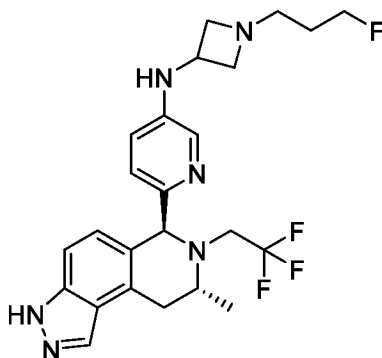
202292934

A1

Фармацевтические составы

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[001] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим селективный ингибитор эстрогеновых рецепторов (SERD), *N*-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (в данном документе также называемый соединение (I) или AZD9833), или его фармацевтически приемлемую соль и выбранные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. В частности, настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального применения, например таблеткам, содержащим соединение (I) и выбранные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению обладают преимущественными свойствами, которые позволяют производить в больших масштабах лекарственные формы для перорального применения со свойствами немедленного высвобождения. Составы в соответствии с настоящим изобретением проявляют хорошие стабильность при хранении и физические свойства. Составы в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены в способах лечения, например способах лечения пациента, страдающего от рака молочной железы или видов гинекологического рака, включающих однократное ежедневное пероральное введение состава, содержащего соединение (I), в определенной дозе нуждающемуся в этом пациенту.



Соединение (I)

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Эстрогеновый рецептор альфа (ER α , ESR1, NR3A) и эстрогеновый рецептор бета (ER β , ESR2, NR3b) представляют собой рецепторы стероидных гормонов, которые являются представителями большого семейства ядерных рецепторов. Будучи организованным аналогично всем ядерным рецепторам, ER α состоит из шести функциональных доменов (с названиями от A до F) (Dahlman-Wright, et al., Pharmacol. Rev.,

2006, 58:773-781), и его классифицируют как лиганд-зависимый фактор транскрипции, поскольку после связывания со специфическим лигандом (женским половым стероидным гормоном, представляющим собой 17 β -эстрадиол (E2)) комплекс связывается с геномными последовательностями, названными "элементы рецептора эстрогена" (ERE) и взаимодействует с корегуляторами с модуляцией транскрипции целевых генов. Ген ER α расположен в 6q25.1 и кодирует белок в 595АА, и множественные изоформы можно получать за счет альтернативного сплайсинга и сайтов инициации трансляции. В дополнение к ДНК-связывающему домену (домен С) и лиганд-связывающему домену (домен Е), рецептор содержит N-концевой домен (А/В), шарнирный домен (D), который соединяет домены С и Е, и С-концевой удлинённый участок (домен F). В то время как домены С и Е из ER α и ER β являются достаточно консервативными (соответственно 96% и 55% идентичности аминокислот), консервативность доменов А/В, D и F является низкой (менее 30% идентичности аминокислот). Оба рецептора вовлечены в регуляцию и развитие репродуктивного тракта женщины и, кроме того, выполняют функции в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и в метаболизме в костной ткани. Геномное действие ER происходит в ядре клетки, когда рецептор связывается с ERE непосредственно (прямая активация или классический путь) или опосредованно (непрямая активация или неклассический путь). В отсутствие лиганда ER связаны с белками теплового шока, Hsp90 и Hsp70, и связанный шаперонный механизм стабилизирует лиганд-связывающий домен (LBD), делая его доступным для лиганда. ER с присоединённым лигандом отделяется от белков теплового шока, приводя к конформационному изменению рецептора, которое делает возможным димеризацию, связывание с ДНК, взаимодействие с коактиваторами или корепрессорами и модуляцию экспрессии целевого гена. В неклассическом пути AP-1 и Sp-1 представляют собой альтернативные регуляторные последовательности ДНК, используемые обеими изоформами рецептора для модуляции экспрессии генов. В этом примере ER не взаимодействует с ДНК непосредственно, а через связывание с другими факторами транскрипции, связанными с ДНК, например c-Jun или c-Fos (Kushner et al., Pure Applied Chemistry 2003, 75:1757-1769). Точный механизм, посредством которого ER влияет на транскрипцию генов, плохо изучен, но, по-видимому, он опосредован многочисленными ядерными факторами, которые рекрутируются рецептором, связанным с ДНК. Рекрутинг корегуляторов в основном опосредуется двумя белковыми поверхностями, AF2 и AF1, которые расположены соответственно в домене Е и домене А/В. AF1 регулируется факторами роста, и его активность зависит от окружения клетки и промотора, при этом активность AF2 полностью зависит от связывания с лигандом. Хотя два домена могут действовать независимо, максимальная транскрипционная активность ER достигается

благодаря синергетическим взаимодействиям благодаря двум доменам (Tzukerman, et al., Mol. Endocrinology, 1994, 8:21-30). Хотя ER считаются факторами транскрипции, они могут также действовать через негеномные механизмы, о чем свидетельствуют быстрые эффекты ER в тканях после введения E2 в сроки, которые считаются слишком короткими для геномного действия. До сих пор неясно, являются ли рецепторы, ответственные за быстрое действие эстрогена, теми же ядерными ER или другими стероидными рецепторами, связанными с G-белком (Warner, et al., Steroids 2006 71:91-95), однако было выявлено растущее число путей, индуцируемых E2, например путь MAPK/ERK, и активация эндотелиальной синтазы оксида азота, и путь PI3K/Akt. В дополнение к лиганд-зависимым путям, показано, что ER α обладает лиганд-независимой активностью, опосредованной AF-1, которую связывают со стимуляцией MAPK посредством передачи сигнала, опосредованной фактором роста, например инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и эпидермальным фактором роста (EGF). Активность AF-1 зависит от фосфорилирования Ser118, и примером перекрестных взаимодействий между ER и опосредованной фактором роста передачей сигнала является фосфорилирование Ser 118 с помощью MAPK в ответ на факторы роста, такие как IGF-1 и EGF (Kato, et al., Science, 1995, 270:1491-1494).

[003] Показано, что с ER связывается большое число структурно различающихся соединений. Некоторые соединения, такие как эндогенный лиганд E2, действуют как агонисты рецептора, при этом другие конкурентно ингибируют связывание E2 и действуют в качестве антагонистов рецептора. Такие соединения можно поделить на 2 класса в зависимости от их функциональных эффектов. Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), такие как тамоксифен, характеризуются способностью действовать в качестве как агонистов, так и антагонистов рецептора, в зависимости от окружения клетки и промотора, а также от целевой изоформы ER. Например, тамоксифен действует как антагонист в ткани молочной железы, однако действует как частичный агонист в костной ткани, сердечно-сосудистой системе и матке. Все SERM, по-видимому, действуют как антагонисты AF2 и получают свои свойства частичных агонистов через AF1. Представители второй группы, примером которой является фульвестрант, классифицируются как полные антагонисты и способны блокировать активность эстрогена путем полного ингибирования доменов AF1 и AF2 посредством индукции уникального изменения конформации лиганд-связывающего домена (LBD) при связывании с соединением, которое приводит к полному устранению взаимодействия между спиралью 12 и остальной частью LBD, блокируя рекрутинг кофактора (Wakeling, et al., Cancer Res., 1991, 51:3867-3873; Pike, et al., Structure, 2001, 9:145-153).

[004] В присутствии E2 внутриклеточные уровни содержания ER α снижаются посредством убиквитин/протеасомного (Ub/26S) пути. Полиубиквитинилирование ER α с присоединенным лигандом катализируется по меньшей мере тремя ферментами; убиквитин, активированный убиквитин-активирующим ферментом E1, конъюгируется посредством E2 с остатками лизина с помощью изопептидной связи посредством E3, представляющего собой убиквитинлигазу, и полиубиквитинилированный ER α затем направляется в протеасому для расщепления. Хотя регуляция ER-зависимой транскрипции и опосредованное протеасомой расщепление ER связаны (Lonard, et al., *Mol. Cell*, 2000 5:939-948), сама по себе транскрипция не нужна для расщепления ER α , а сборки комплекса инициации транскрипции достаточно для того, чтобы сделать ER α мишенью для расщепления ядерными протеасомами. Считается, что данный процесс расщепления, индуцируемый E2, необходим для обеспечения его способности быстро активировать транскрипцию в ответ на необходимость в клеточной пролиферации, дифференциации и метаболизме (Stenoien, et al., *Mol. Cell Biol.*, 2001, 21:4404-4412). Фульвестрант также относят к SERD, подклассу антагонистов, которые могут также индуцировать быструю супрессию ER α по пути протеасомы 26S. Напротив, SERM, такой как тамоксифен, может повышать уровни содержания ER α , хотя эффект в отношении транскрипции является подобным тому, который наблюдают в случае SERD.

[005] Примерно 70% видов рака молочной железы характеризуются экспрессией ER и/или рецепторов прогестерона, свидетельствуя о зависимости роста таких опухолевых клеток от гормонов. Считается, что в случае других видов рака, таких как рак яичников и рак эндометрия, рост также зависит от опосредованной ER α передачи сигнала. В случае таких пациентов виды терапии могут подавлять опосредованную ER передачу сигнала либо путем антагонизирования связывания лиганда с ER, как, например, тамоксифен, который применяют для лечения ранней и поздней стадий ER-положительного рака молочной железы, как в пред-, так и в постменопаузной схеме лечения; либо путем антагонизирования и супрессирования ER α , как, например, фульвестрант, который применяют для лечения у женщин рака молочной железы, который прогрессировал несмотря на терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы; либо путем блокирования синтеза эстрогена, как, например, ингибиторы ароматазы, которые применяют для лечения ранних и поздних стадий ER-положительного рака молочной железы. Хотя эти средства терапии оказали чрезвычайно положительное влияние на лечение рака молочной железы, значительное число пациентов, у которых опухоли характеризуются экспрессией ER, демонстрируют устойчивость к существующим средствам терапии на основе ER *de novo*, или у них

вырабатывается устойчивость к этим средствам терапии со временем. Для объяснения возникновения устойчивости к тамоксифену при первичной терапии описано несколько различных механизмов, которые главным образом предусматривают переключение тамоксифена с действия в качестве антагониста на действие в качестве агониста либо за счет более низкой аффинности некоторых кофакторов, связывающихся с комплексом тамоксифен-ER α , которая смещается вследствие сверхэкспрессии этих кофакторов, либо за счет образования вторичных сайтов, которые способствуют взаимодействию комплекса тамоксифен-ER α с кофакторами, которые обычно не связываются с комплексом. Следовательно, устойчивость может возникать в результате разрастания клеток, экспрессирующих конкретные кофакторы, которые стимулируют активность комплекса тамоксифен-ER α . Также существует возможность того, что другие пути опосредованной фактором роста передачи сигнала непосредственно активируют рецептор или коактиваторы ER со стимуляцией клеточной пролиферации независимо от опосредованной лигандом передачи сигнала.

[006] В последнее время мутации в ESR1 были идентифицированы в качестве возможного механизма устойчивости в образцах опухолей, полученных от пациентов с метастатическим ER-положительным раком, и в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX), со значениями частоты, варьирующими в диапазоне 17-25%. Такие мутации преимущественно, но не исключительно, находятся в лиганд-связывающем домене, приводя к возникновению мутантных функциональных белков; примеры аминокислотных замен включают Ser463Pro, Val543Glu, Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn и Asp538Gly, при этом замены по аминокислотам 537 и 538 составляют большинство замен, описанных в настоящее время. Такие мутации ранее не обнаруживали в геномах из образцов первичного рака молочной железы, описанных в базе данных Атласа ракового генома (Cancer Genome Atlas). Из 390 образцов первичного рака молочной железы, положительных в отношении экспрессии ER, ни одной мутации не было обнаружено в ESR1 (Cancer Genome Atlas Network, 2012 *Nature* 490: 61-70). Считается, что мутации лиганд-связывающего домена возникли в качестве ответа, представляющего собой устойчивость в отношении средств эндокринной терапии, представляющих собой ингибитор ароматазы, поскольку в отсутствие эстрадиола такие мутантные рецепторы демонстрируют базальную транскрипционную активность. По кристаллической структуре ER с мутацией по аминокислотам 537 и 538 видно, что обе мутации способствовали конформации ER, соответствующей связыванию с агонистом, путем сдвига положения спирали 12 таким образом, чтобы обеспечить рекрутинг коактиватора и с имитацией, таким образом, дикого типа ER, активированного агонистом. В опубликованных данных

показано, что средства эндокринной терапии, такие как тамоксифен и фульвестрант, все же могут связываться с мутантом ER и до некоторой степени ингибировать активацию транскрипции, и что фульвестрант способен обеспечивать расщепление рецептора с Try537Ser, однако для полного подавления функции рецептора могут потребоваться более высокие дозы (Toy et al., Nat. Genetics 2013, 45: 1439-1445; Robinson et al., Nat. Genetics 2013, 45: 1446-1451; Li, S. et al. Cell Rep. 4, 1116–1130 (2013). Следовательно, возможно, что соединения (I) или его фармацевтически приемлемые соли будут способны к супрессированию и антагонизированию мутантного ER, хотя на этой стадии неизвестно, связаны ли мутации ESR1 с измененным клиническим исходом.

[007] Независимо от того, какой механизм устойчивости или комбинация механизмов имеет место, многие из них все же характеризуются зависимостью от видов активности, обусловленной ER, и удаление рецептора посредством механизма на основе SERD представляет собой наилучший способ удаления рецептора ER α из клетки. Фульвестрант в настоящее время является единственным SERD, одобренным для клинического применения, однако, несмотря на его свойства в отношении механизма реакции, фармакологические свойства лекарственного средства ограничивают его эффективность ввиду существующего на данный момент ограничения дозы, составляющей 500 мг в месяц, в результате чего обновление рецептора составляет менее 50% в образцах, полученных от пациента, по сравнению с полной супрессией рецептора, наблюдаемой в экспериментах с линией клеток рака молочной железы *in vitro* (Wardell, et al., Biochem. Pharm., 2011, 82:122-130).

[008] *N*-(1-(3-Фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (соединение (I), AZD9833) было недавно идентифицировано как соединение SERD с обнадеживающей активностью *in vitro* и *in vivo* (WO2018/077630A1). В настоящее время данное соединение проходит клинические испытания. Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических составов такого соединения с соответствующими физико-химическими и фармацевтическими свойствами, позволяющими эффективное клиническое применение.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[009] В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему *N*-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и безводный дикальцийфосфат (ДСРА). Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут содержать

дополнительные вспомогательные вещества, например разрыхлители или смазывающие вещества.

[0010] В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения, например таблетке, содержащей *N*-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и безводный дикальцийфосфат (DCPA). Твердые лекарственные формы для перорального применения в соответствии с таким аспектом могут содержать дополнительные вспомогательные вещества, например разрыхлители или смазывающие вещества, и могут быть предусмотрены в виде таблеток с покрытием.

[0011] В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения твердой лекарственной формы для перорального применения в соответствии с настоящим изобретением, предусматривающему этапы i) сухого гранулирования *N*-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллической целлюлозы (МСС) и безводного дикальцийфосфата (DCPA) и ii) прессования полученной смеси в таблетку.

ФИГУРЫ

[0012] Для более полного понимания настоящего изобретения сделана ссылка на следующие фигуры.

[0013] **Фигура 1.** Коэффициент функции текучести (FFC) смесей состава-прототипа от **A** до **D**.

[0014] **Фигура 2.** Данные силы выталкивания для таблеток, полученных из смеси состава-прототипа от **A** до **D**, измеренные на прессе STYL'One.

[0015] **Фигура 3.** Данные предела прочности и пористости таблетки, полученной из смесей составов от **A** до **D**, с применением прессы STYL'One, имитирующего Korsch XL 200, при 50 грм.

[0016] **Фигура 4.** График чувствительности к скорости деформации для смесей составов **E**, **F**, **C**, **G** и **H**.

[0017] **Фигура 5.** Значения предела прочности для составов **E**, **F**, **C**, **G** и **H**.

[0018] **Фигура 6.** Комбинированный график, на котором показана чувствительность к скорости деформации смесей составов **E**, **F**, **C**, **G** и **H** и предел прочности таблеток, полученных из таких смесей.

[0019] **Фигура 7а.** Растворение таблетированных составов **E**, **F**, **C**, **G** и **H** в устройстве USP2 в SGF.

[0020] **Фигура 7b.** График, на котором проиллюстрированы средние профили растворения в течение 30 минут в устройстве USP2 в SGF как функция соотношения MCC и DCPA.

[0021] **Фигура 8.** Растворение таблеток на 20 и 100 мг с покрытием в SGF с использованием устройства USP 2 при 50 rpm.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0022] Как отмечено выше, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, например таблетке, содержащей *N*-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*))-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллическую целлюлозу (MCC) и безводный дикальцийфосфат (DCPA).

[0023] Составы в соответствии с настоящим изобретением обладают различными преимущественными свойствами, которые делают их полезными в области фармацевтики. Например, хорошие свойства текучести смеси соединения (I) и указанных вспомогательных веществ позволяют эффективно перерабатывать ее с изготовлением твердых лекарственных форм для перорального введения, например, путем сухой грануляции. Лекарственные формы продукта для перорального применения, например таблетки, образованные из составов в соответствии с описанием, обладают хорошей стабильностью, свойствами немедленного высвобождения и демонстрируют отличную структурную целостность. Таким образом, таблетки с немедленным высвобождением, содержащие соединение (I) с хорошими пределом прочности и стабильностью, могут быть эффективно изготовлены.

[0024] *N*-(1-(3-Фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*))-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (соединение (I)), полученный способами, описанными в WO2018/077630A1, получают в виде различных полиморфных и сольватированных кристаллических форм. Соединение (I), используемое в составах согласно настоящему изобретению, обычно присутствует в кристаллической форме А, которая описана в WO2018/077630A1, соответственно ссылка на стабильность составов согласно настоящему изобретению здесь и выше относится как к стабильности кристаллической формы соединения (I), так и, кроме того, к стабильности соединения (I) к химическому распаду в результате таких процессов, как окисление, например, при хранении. Оба эти фактора, т. е. стабильность твердой фазы и химическая стабильность, могут влиять на воспроизводимость высвобождения и поглощение соединения (I) при введении нуждающемуся пациенту. Поэтому эти факторы являются

ключевыми условиями для создания эффективного состава с воспроизводимыми свойствами высвобождения и приемлемым сроком хранения.

[0025] В вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, микрокристаллическую целлюлозу и дикальцийфосфат. Фармацевтический состав предпочтительно находится в форме таблетки. Фармацевтический состав предпочтительно представляет собой состав с немедленным высвобождением, например таблетку со свойствами немедленного высвобождения, необязательно таблетку с покрытием. В вариантах осуществления фармацевтический состав с немедленным высвобождением находится в форме таблетки с покрытием.

[0026] В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соотношение MCC и DCPA в составе составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. Этот конкретный диапазон соотношений MCC и DCPA является диапазоном, в котором составы а) проявляют чувствительность к скорости деформации (SRS) ниже около 20%, что позволяет проводить высокоскоростную обработку, например, высокоскоростную обработку путем сухой грануляции, и б) могут быть обработаны для доставки таблеток, среди прочих преимуществ, со стабильно высокими значениями предела прочности (>2 МПа). Формирование таблетки может быть достигнуто различными способами, включая прямое уплотнение и вальцевание. Свойства составов в соответствии с настоящим изобретением делают их пригодными для производства таблеток посредством процесса непрерывного прямого прессования, в котором этапы смешивания и прессования объединены в один непрерывный процесс. Такая быстрая пригодность к обработке упрощает и ускоряет производство, а высокий предел прочности обеспечивает хорошую целостность таблеток и снижение количеств ошибок. Низкий SRS и высокий предел прочности смеси вспомогательного вещества и соединения (I) способствуют снижению себестоимости продукции.

[0027] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 до 3:2, эти конкретные соотношения преимущественны тем, что меньшее количество относительно плотного вспомогательного вещества DCPA приводит к уменьшению степени сгущения при, например, проведении испытаний на растворение, что может нарушить образование равномерного высвобождения соединения (I) *in vitro*, например, при контроле качества изготовленных партий таблеток.

[0028] DCPA, также известный как безводный дикальцийфосфат или безводный гидрофосфат кальция, является коммерчески доступным от ряда поставщиков. Подходящие DCPA свободно текучей степени для применения в фармацевтических составах в

соответствии с настоящим изобретением включают EMCOMPRESS® от JRS Pharma (www.jrspharma.com) и A-TAB от Innophos (www.innophos.com).

[0029] МСС, микрокристаллическая целлюлоза, является коммерчески доступной у ряда поставщиков. Подходящая МСС свободно текучей степени и с высокой плотностью для применения в фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением включает Avicel® pH 102, Avicel® pH 101, Avicel® pH 200 (все от Dupont Pharma, www.dupont.co.uk), VIVAPUR® 102 и VIVAPUR® 200 (от JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Розенберг, Германия).

[0030] Составы в соответствии с описанием могут, в дополнение к МСС и DCPA, содержать до 25% вес/вес дополнительного наполнителя, выбранного из маннита, лактозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, полидекстрозы, трегалозы, сахарозы, глюкозы, циклодекстрина.

[0031] В вариантах осуществления общее количество МСС и DCPA в фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением составляет до 85% вес/вес, например 65,5%. Как правило, объединенное количество МСС и DCPA в составе в соответствии с настоящим изобретением составляет от 15% вес/вес до 85% вес/вес, например от 40% до 85% вес/вес.

[0032] В вариантах осуществления количество соединения (I) в составах в соответствии с настоящим изобретением составляет до 60% вес/вес. В вариантах осуществления количество соединения (I) составляет до 40% вес/вес, например 27% вес/вес.

[0033] В вариантах осуществления общее количество МСС и DCPA составляет от 15% до 85%, и количество соединения (I) составляет от 10% до 60% (все % вес/вес).

[0034] В вариантах осуществления соединение (I) присутствует в виде свободного основания. В вариантах осуществления соединение (I) присутствует в виде фармацевтически приемлемой солевой формы.

[0035] В вариантах осуществления фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением содержат сводное основание соединения (I) в кристаллической форме. В вариантах осуществления соединение (I) присутствует в виде кристаллического свободного основания в полиморфной форме А, которая описана в WO2018/077630A1.

[0036] В вариантах осуществления фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмалгликолята, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC) и прежелатинизированного крахмала 1500. В вариантах осуществления фармацевтические

составы в соответствии с настоящим изобретением содержат натрия крахмалгликолят. Подходящие коммерческие марки натрия крахмалгликолята для применения в составах в соответствии с настоящим изобретением предусматривают Glycolys® LV (www.roquette.com) и Primojel® (www.dfepharma.com). В вариантах осуществления, если фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением содержат разрыхлитель, например натрия крахмалгликолят, то разрыхлитель присутствует в количестве до 30% вес/вес, хотя обычно используют меньшее количество, такое как 10% или 5%, или необязательно до 5% вес/вес, например 1%, 2%, 3%, 4% или 5% (все % вес/вес).

[0037] В вариантах осуществления фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержат смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия (SSF), глицерилбегената и стеариновой кислоты. В вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В вариантах осуществления, если фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением содержат смазывающее вещество, например стеарат магния, то смазывающее вещество присутствует в количестве до 4% вес/вес, необязательно до 2,5% вес/вес, например 0,5%, 1%, 1,5%, 2% или 2,5% (все вес/вес). 1,5% вес/вес стеарата магния является подходящим количеством и типом смазывающего вещества в фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением. Подходящие коммерческие марки стеарата магния для применения в фармацевтических составах в соответствии с настоящим описанием предусматривают LIGAMED® MF от Peter Greven (Peter Greven GmbH & Co. KG, www.peter-greven.de). Использование смазывающего вещества в фармацевтических составах в соответствии с настоящим изобретением помогает обеспечить эффективное производство таблеток, и оно связано с преимущественно низкими значениями силы выталкивания из таблеточных прессов и минимизацией дефектов в таблетках продукта.

[0038] Фармацевтические составы в соответствии с настоящим изобретением могут содержать дополнительные вспомогательные вещества в зависимости от требуемых точных свойств состава. Такие дополнительные вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, из маннита, лактозы, дикальцийфосфата, дигидрата сульфата кальция, трехосновного фосфата кальция, двухосновного фосфата кальция дигидрата, двухосновного фосфата кальция безводного, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, их совместных комбинаций, полидекстрозы, трегалозы, сахарозы, глюкозы, циклодекстрина, гидроксипропилцеллюлозы (такой как Klucel™, www.ashland.com) и поливинилпирролидона (povidone K30, www.sigmaaldrich.com). Несмотря на это, дополнительные вспомогательные вещества обычно не требуются для обеспечения

выгодного сочетания низкой SRS в смеси и высокого предела прочности в таблетках продукта, как видно из представленных в данном документе данных.

[0039] В варианте осуществления представлена таблетка, содержащая соединение (I), MCC, DCPA, натрия крахмалгликолят и стеарат магния, где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая соединение (I), MCC, DCPA, разрыхлитель, такой как натрия крахмалгликолят, и смазывающее вещество, такое как стеарат магния, где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая кристаллическое соединение (I), MCC, DCPA, разрыхлитель, такой как натрия крахмалгликолят, и смазывающее вещество, такое как стеарат магния, где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В вариантах осуществления таблетки с немедленным высвобождением представляют собой таблетки с покрытием.

[0040] В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая до 40% вес/вес соединения (I), MCC, DCPA, разрыхлитель, такой как натрия крахмалгликолят, в количестве до 5% вес/вес и смазывающее вещество, такое как стеарат магния, в количестве до 1,5% вес/вес, и где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В вариантах осуществления таблетки с немедленным высвобождением представляют собой таблетки с покрытием.

[0041] В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая соединение (I), MCC, DCPA, разрыхлитель, такой как натрия крахмалгликолят, в количестве до 5% вес/вес и смазывающее вещество, такое как стеарат магния, в количестве до 1,5% вес/вес, и где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая кристаллическое соединение (I), MCC, DCPA, натрия крахмалгликолят в количестве до 5% вес/вес и стеарат магния в количестве до 1,5% вес/вес, и где соотношение MCC и DCPA составляет от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA. В вариантах осуществления таблетки с немедленным высвобождением представляют собой таблетки с покрытием. В вариантах осуществления таблетки с немедленным высвобождением представляют собой таблетки с покрытием.

[0042] В варианте осуществления представлена таблетка с немедленным высвобождением, содержащая 27% вес/вес соединения (I), 39,9% вес/вес MCC, 26,6% вес/вес DCPA, 5,0% вес/вес натрия крахмалгликолята и 1,5% вес/вес стеарата магния. В

вариантах осуществления таблетки с немедленным высвобождением представляют собой таблетки с покрытием.

[0043] Как отмечалось выше, таблетки могут быть покрыты стандартным фармацевтически приемлемым покрытием. Покрытие может быть выбрано из стандартных покрытий, известных в уровне техники, например коммерчески доступной системы покрытия, такой как Opadry® II (www.colorcon.com), которая содержит полимер, пластификатор и пигмент и обеспечивает немедленное высвобождение. Покрытие может преимущественно дополнительно увеличить срок хранения таблеток, так как покрытие может защитить таблетки от света, влаги и окисления. Покрытия также можно применять для улучшения эстетичного вида таблетки, а также для улучшения механической прочности таблеток и маскировки запаха или вкуса.

[0044] Полимеры, используемые в слое покрытия, могут быть выбраны, например, из целлюлозного полимера, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), содержащаяся в Opadry® I (www.colorcon.com) и системах покрытия Aquarius (www.ashland.com), гидроксипропилцеллюлоза (HPC) и этилцеллюлоза (EC), или винилов, таких как поливиниловый спирт. Пластификаторы применяют для улучшения эластичности пленки покрытия и снижения температуры пленкообразования полимера, что позволяет проводить обработку при более низкой температуре. Подходящие пластификаторы включают в себя пропиленгликоль, или полиэтиленгликоль, или глицерин, ацетатные сложные эфиры, такие как триацетин (глицеринтриацетат) или триэтилцитрат (ТЕС), глицериды, такие как ацетилированные моноглицериды, и минеральные и растительные масла. Красители и пигменты применяют для увеличения непрозрачности и/или светозащиты пленки и придания цвета. Подходящие красители включают индигокармин, тартразин, красный очаровательный и хинолиновый желтый; неорганические пигменты, такие как диоксид титана, оксиды железа и перламутровые пигменты, а также натуральные пигменты, такие как растительный сок, каротиноиды и куркума.

[0045] Покрытие может также включать дополнительные функциональные ингредиенты, такие как скользящие вещества, ароматизаторы и модификаторы вязкости, все из которых хорошо известны в уровне техники. Общие сведения о фармацевтических покрытиях можно найти в Aulton's *Pharmaceutics*, 5th Edition, 2018, Elsevier, например, на страницах 580-596.

[0046] Opadry® II является одним из примеров системы покрытия, которая может быть использована для пленочного покрытия таблеток в соответствии с настоящим изобретением. Точная композиция Opadry® II будет зависеть от выбранного цвета, при этом для придания необходимой окраски добавляют пигменты, такие как оксид железа. В

Opadry® II бежевом (85F270011), например, 98,8% по весу покрытия составляет поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк (в количествах 40, 23,8, 20,2 и 14,8 (все % вес/вес), соответственно, с остатком в виде желтого, красного и черного оксида железа).

[0047] Также могут быть использованы системы покрытия Aquarius, примеры подходящих композиций для таких покрытий приведены ниже. Покрытие Aquarius Preferred HSP представляет собой покрытие с высоким содержанием твердых частиц на основе коповидона с целлюлозными полимерами, имеющее представленную ниже композицию.

Компонент	Aquarius Preferred, % вес/вес	Aquarius Preferred HSP, % вес/вес
HPMC 6 сп	25,000	33,500
Plasdone S-630	22,500	27,500
Не содержащая ГМО полидекстроза	15,000	-
PEG 3350	9,500	9,500
Miglyol	3,000	3,000
Диоксид титана	22,080	23,580
Желтый оксид железа	2,340	2,340
Красный оксид железа	0,410	0,410
Черный оксид железа	0,170	0,170

[0048] В варианте осуществления предусмотрен способ получения таблеток, содержащих фармацевтический состав, содержащий соединение (I), MCC и DCPA, предусматривающий стадию i) смешивания соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с MCC и DCPA и необязательно с другими вспомогательными веществами, например путем сухого гранулирования, для получения смеси; и ii) прессования смеси, например вальцеванием, для доставки таблеток.

[0049] Типичный процесс таблетирования начинается с подачи, порционно или непрерывно, текучей порошковой смеси или гранул в корпус подающего механизма, который постоянно заполняет таблетирующую заготовку материалом с заранее заданным весом. Затем содержимое заполненной таблетирующей заготовки прессовали, обычно под действием верхнего и нижнего пуансонов, с формированием спрессованного состава, который затем выталкивали с формированием целых таблеток.

[0050] Таблетки, полученные из фармацевтических составов в соответствии с настоящим изобретением обладают преимущественно высоким пределом прочности и,

следовательно, проявляют хорошую механическую стабильность. Составы в соответствии с настоящим изобретением содержат смесь активного фармацевтического ингредиента (API), соединения (I), с MCC и DCPA, что отображают хорошую чувствительность к скорости деформации (SRS), составляющую *прибл.* 20% или менее, и эта низкая чувствительность к скорости деформации позволяет быстро смешивать API и вспомогательные вещества при получении таблеток, содержащих высокие количества вес/вес соединения (I). Составы в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают таблетки, которые могут быть воспроизводимо изготовлены без чрезмерного прессования, которые имеют значение пористости, соответствующее воспроизводимому профилю растворения.

[0051] Таблетки в соответствии с настоящим изобретением представляют собой таблетки, полученные из составов в соответствии с настоящим изобретением стандартными методиками, такими как вальцевание или прямое прессование. Таблетки в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение (I) в количестве, подходящем для дозирования нуждающемуся в этом пациенту, в виде одной таблетки или множества таблеток. Доза соединения (I), требуемая в композициях по настоящему изобретению для терапевтического или профилактического лечения конкретного заболевания или медицинского состояния, обязательно будет варьироваться в зависимости, например, от хозяина, подвергающегося лечению, и от тяжести заболевания, подлежащего лечению. Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, подвергающегося лечению, тяжести нарушения или состояния, скорости введения, характера соединения и усмотрения лечащего врача. Количество соединения (I) в отдельной таблетке, т. е. стандартной дозе, обычно находится в диапазоне от 5 мг до 250 мг, например 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150 или 250 мг. В вариантах осуществления таблетка в соответствии с настоящим изобретением содержит 25 мг, 50 мг или 100 мг соединения (I). В вариантах осуществления таблетка в соответствии с настоящим изобретением содержит 75 мг соединения (I). В вариантах осуществления % по вес/вес соединения (I) в таблетках в соответствии с настоящим изобретением составляет до 40%, например 20%, 25%, 27%, 30%, 35% или 35%. В вариантах осуществления % по вес/вес соединения (I) в таблетках в соответствии с настоящим изобретением составляет 27%.

[0052] Как используется в данном документе и если не указано иное, то следует понимать, что термин *прибл.* используют синонимично с термином "примерно". Иллюстративно и если не указано иное, применение термина *прибл.* указывает на значения немного за пределами указанных значений критериев, а именно $\pm 10\%$ (в целях удобства $\pm 5\%$, как, например, $\pm 2\%$).

[0053] В частности, составы в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют свойства немедленного высвобождения. Используемый в данном документе термин "немедленное высвобождение" или "IR" используется в его общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает высвобождение соединения (I) сразу после введения. Например, фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением означает композицию, у которой скорость растворения лекарственного средства из композиции составляет 80% или больше через 30 минут от начала теста на растворение, который проводят в соответствии с тестом на растворение (способ с лопастной мешалкой), описанным в Фармакопее Соединенных Штатов Америки, в условиях, когда используют 900 мл соответствующей тестируемой жидкости (такой как буфер USP, pH 6,8 или pH 7,4), и скорость вращения лопастной мешалки составляет 50, 75 или 100 rpm (например, как в устройстве II (лопастной мешалке) Фармакопии Соединенных Штатов Америки, как описано в примерах ниже (где тест на растворение проводили с устройством USP 2 при 75 rpm в фосфатном буфере с pH 6,8).

[0054] В результате итеративного процесса разработки были получены прототипы составов, содержащих смесь наполнителей MCC/DCPA, которая была выбрана в качестве предпочтительной по сравнению с рядом альтернативных смесей наполнителей, таких как системы MCC/маннит. Было установлено, что смеси соединения (I)/MCC/DCPA демонстрируют ряд необходимых свойств. В качестве первого примера можно отметить, что смеси соединения (I)/MCC/DCPA характеризовались значительно более высокими коэффициентами текучести (FFC), чем оцененные альтернативные смеси, что является преимуществом, поскольку более высокий FFC указывает на меньшую склонность к возникновению проблем с грануляцией, которые могут помешать переработке в таблетки путем вальцевания, или, в конечном итоге, непрерывного прямого прессования (**фигура 1**, данные C). В качестве второго примера, дальнейшая оценка профиля смесей-прототипов показывала, что таблетки, полученные из смеси соединения (I)/MCC/DCPA, превосходили по пределу прочности и пористости (**фигура 3**, данные C и D), при этом пористость >9% была целевой, чтобы избежать риска переменного растворения и чрезмерного прессования. Смесь-прототип соединения (I)/MCC/DCPA также стабильно обеспечивала таблетки с пределом прочности >2 МПа (см. ниже подробную информацию о методиках измерения этого показателя). В дополнение к свойствам смеси-прототипы соединения (I)/MCC/DCPA также характеризуются преимущественно низкими значениями силы выталкивания, чем эквивалентная смесь соединения (I)/маннит/MCC со значениями силы выталкивания для таблеток с соответствующими вспомогательными веществами, составляющими <800 Н и >1000 Н, соответственно (см. **фигуру 3**, данные C). Меньшая сила выталкивания является

необходимой, так как это свидетельствует о меньшей склонности таблетки к прилипанию к таблеточному пуансону и меньшей склонности к образованию бракованных таблеток в процессе производства.

[0055] После определения преимущественных свойств составов-прототипов соединение (I)/MCC/DCPA были проведены эксперименты в отношении определения соотношения MCC/DCPA, которое обеспечит заданную чувствительность к скорости деформации (SRS) смеси до *прибл.* 20% и предел прочности таблетки >2 МПа. Таким образом, были установлены оптимальные соотношения MCC и DCPA в составах в соответствии с настоящим изобретением в диапазоне от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA (см. **фигуру 6**).

[0056] Составы с соотношением MCC и DCPA в предпочтительном диапазоне от 3:1 MCC и DCPA до 2:3 MCC и DCPA могут быть использованы для получения таблеток с высокой нагрузкой соединения (I), составляющей до 60%, которые характеризуются необходимым сочетанием SRS смеси и предела прочности таблетки.

[0057] В диапазоне описанных выше соотношений смеси MCC и DCPA, обеспечивающих необходимую SRS смеси и предел прочности таблетки, также оказалось выгодным работать в диапазоне от 3:1 MCC и DCPA до 3:2 MCC и DCPA, поскольку путем уменьшения количества относительно плотного вспомогательного вещества, представляющего собой DCPA, смеси с такими соотношениями менее склонны к сгущению материала, если состав подвергается воздействию биологически значимой среды растворения, явление, которое может ухудшить высвобождение в исследованиях *in vitro*, проводимых в целях тестирования качества, хотя это не должно ухудшать высвобождение *in vivo*.

[0058] Точное общее количество % по вес/вес MCC и DCPA, используемое в составе, в отличие от относительных соотношений этих двух наполнителей, может варьироваться в зависимости от количества активного ингредиента, соединения (I), и других вспомогательных веществ, которые могут присутствовать в составе. Количество каждого конкретного компонента (активного ингредиента или вспомогательного вещества) в составах согласно настоящему изобретению выражают как значения в процентах, это относится к % по вес/вес, т. е. как вес компонента, деленный на общий вес всех компонентов, умноженный на 100, чтобы получить процентное соотношение. % по вес/вес не включает какой-либо необязательный слой покрытия, который может быть использован для покрытия таблетки, сформированной из состава.

[0059] В предпочтительном варианте осуществления таблетки в соответствии с настоящим изобретением характеризуются композицией из приведенной ниже **таблицы 3**, где пленочное покрытие является необязательным.

Медицинские пути применения

[0060] Как отмечено выше, соединение (I) является мощным связывающим рецептора эстрогена и снижает клеточные уровни ER α , и, соответственно, композиции в соответствии с настоящим изобретением могут представлять ценность как противоопухолевые средства, применимые для лечения состояний, подобных тем, которые описаны в международной патентной заявке WO2018/077630A1, в которой раскрыто соединение (I). Например, фармацевтические композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению могут быть ценны при доставке соединения (I) пациентам, где оно может действовать как селективный ингибитор пролиферации, выживания, подвижности, диссеминации и инвазивности раковых клеток млекопитающих, приводя к ингибированию роста и выживания опухолей и к ингибированию роста метастатических опухолей. В частности, композиции по настоящему изобретению могут представлять ценность как антипролиферативные и антиинвазивные композиции при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, в том числе без ограничения опухолей, которые чувствительны к ER α , и в которых он вовлечен в этапы сигнальной трансдукции, обуславливающие пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также способность к миграции и инвазивность метастазирующих опухолевых клеток. Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут быть применимы при предупреждении или лечении тех опухолей, для которых это опосредовано исключительно или частично антагонистическим воздействием и супрессией в отношении ER α , т. е. композиции можно применять для получения ингибирующего ER α эффекта у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении. Например, композиции по настоящему изобретению могут быть применимы для предупреждения или лечения рака, в том числе без ограничения эстроген-чувствительных заболеваний или состояний (в том числе заболеваний, характеризующихся возникновением устойчивости к средствам эндокринной терапии), для применения в лечении рака молочной железы (в том числе ER+ve рака молочной железы), и видов гинекологического рака (в том числе эндометрия, яичников и шейки матки), и видов рака, экспрессирующих подверженные мутации белки ER α , которые могут представлять собой мутации *de novo* или такие, которые возникли в результате лечения с помощью более раннего применения средства эндокринной терапии, такого как ингибитор ароматазы, например нестероидный ингибитор ароматазы, такой как летрозол или анастрозол.

[0061] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, которая определена в данном документе, для применения в терапии.

[0062] Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

[0063] Соединение (I), присутствующее в композициях по настоящему изобретению, оказывает ингибиторный эффект в отношении ER α . Соответственно, композиции по настоящему изобретению, как ожидается, будут пригодны при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных исключительно или частично ER α , т. е. композицию по настоящему изобретению можно применять для получения ингибирующего ER α эффекта у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении. Таким образом, композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения видов рака (включая заболевания, характеризующиеся наличием солидной опухоли), в том числе без ограничения эстроген-чувствительных заболеваний или состояний (в том числе заболеваний, характеризующихся возникновением устойчивости к средствам эндокринной терапии), характеризующихся ингибированием ER α , т. е. композицию по настоящему изобретению можно применять для получения антипролиферативного эффекта и/или антиинвазивного эффекта посредством сдерживания распространения и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, исключительно или частично ингибированием ER α . Соответственно, ожидается, что композиции по настоящему изобретению будут пригодны для предупреждения или лечения видов рака у теплокровного животного, такого как человек, которые являются чувствительными к ингибированию ER α , в частности, для лечения заболеваний, характеризующихся наличием солидной опухоли, таких как описанные выше в данном документе заболевания. В конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению относится к способу получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава, которое определено выше в данном документе. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления введение фармацевтического состава по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом, относится к способу получения антиинвазивного эффекта посредством сдерживания распространения и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как

человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением, которое определено выше в данном документе. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения или лечения тех видов опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ER α , который вовлечен в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения ингибиторного эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения селективного ингибиторного эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки у теплокровного животного, такого как

человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака молочной железы у теплокровного животного, такого как человек, предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким другим средствам эндокринной терапии, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения Er+ve рака молочной железы у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением.

[0064] В варианте осуществления по настоящему изобретению предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли. В конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек. В еще дополнительном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением для применения при предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек. В конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые

являются чувствительными к ингибированию ER α , который вовлечен в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при получении ингибиторного эффекта в отношении ER α . В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при получении ингибиторного эффекта в отношении ER α . В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для применения при лечении рака молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для лечения рака молочной железы. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для лечения рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким средствам эндокринной терапии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, для лечения ER+ve рака молочной железы.

[0065] Дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при получении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек. В другом варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной

опухоли. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек. В еще дополнительном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию ER α , который вовлечен в этапы передачи сигнала, обуславливающие пролиферацию, выживание, инвазивность и способность к миграции опухолевых клеток, у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при получении ингибиторного эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при получении ингибиторного эффекта в отношении ER α у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении рака молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака

молочной железы у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака молочной железы, где у раковых клеток развилась устойчивость к одному или нескольким средствам эндокринной терапии у теплокровного животного, такого как человек. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения ER+ve рака молочной железы у теплокровного животного, такого как человек.

[0066] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить отдельно в качестве средства монотерапии или можно вводить в дополнение к одному или нескольким другим веществам и/или средствам для лечения. Такого совместного лечения можно достичь путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения.

[0067] Противораковое лечение, определенное в данном документе, можно применять в качестве монотерапии или его можно включать в дополнение к соединениям по настоящему изобретению, традиционное хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может предусматривать применение одной или нескольких из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) другие антипролиферативные/antineoplastические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, а также таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) противогормональные средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фульвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен),

прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, такие как анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан);

(iii) ингибиторы функции факторов роста и их нисходящих путей передачи сигнала: включены Ab-модуляторы любых факторов роста или рецепторов факторов роста в качестве мишеней, обзор которых приведен в Stern et al. *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, 54, pp11-29); также включены низкомолекулярные ингибиторы таких мишеней, например, ингибиторы киназ - примеры включают антитела к erbB2, трастузумаб [Herceptin™] и пертузумаб [Perjeta™], направленные на HER-2 конъюгаты антитело-лекарственное средство, трастузумаб дерукстекан [Enhertu™] и трастузумаб эмтанзин [Kadcyla™], антитело к EGFR, панитумумаб, антитело к EGFR, цетуксимаб [Erbix, C225], и ингибиторы тирозинкиназы, в том числе ингибиторы рецепторов семейства erbB, такие как ингибиторы тирозинкиназы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR/erbB1), такие как gefитиниб, осимертиниб или эрлотиниб, ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб, и смешанные ингибиторы erb1/2, такие как афатиниб; аналогичные стратегии доступны для других классов факторов роста и их рецепторов, например ингибиторов семейства факторов роста гепатоцитов или их рецепторов, в том числе c-Met и Ron; ингибиторов инсулина и семейства инсулиноподобных факторов роста или их рецепторов (IGFR, IR); ингибиторов семейства факторов роста тромбоцитов или их рецепторов (PDGFR) и ингибиторов передачи сигнала, опосредованной другими рецепторными тирозинкиназами, такими как c-kit, AnLK и CSF-1R;

также предусмотрены модуляторы, которые нацеливаются на сигнальные белки в пути передачи сигнала PI3-киназы, например ингибиторы изоформ PI3-киназы, например PI3K- $\alpha/\beta/\gamma$ и ser/thr-киназ, например AKT, mTOR (как, например, AZD2014 и эверолимус), PDK, SGK, PI4K или PIP5K; также предусмотрены ингибиторы не перечисленных выше серин/треониновых киназ, например ингибиторы raf, такие как вемурафениб, ингибиторы MEK, такие как селуметиниб, ингибиторы Abl, такие как иматиниб или нилотиниб, ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб, ингибиторы киназы augora (например, AZD1152), ингибиторы других ser/thr-киназ, например разновидности JAK, STAT и IRAK4, и ингибиторы циклинзависимых киназ, как, например, палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб или лероциклиб;

(iv) модуляторы сигнальных путей ответа на повреждение ДНК, например ингибиторы PARP (например, олапариб, рукапариб, нирапариб, талазопариб), ингибиторы ATR или ингибиторы ATM;

(v) модуляторы путей апоптоза и гибели клеток, такие как модуляторы семейства Bcl (например, АВТ-263/навитоклакс, АВТ-199);

(vi) антиангиогенные средства, такие как средства, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов, бевацизумаб (Avastin™), и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как сорафениб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб и вандетаниб, а также соединения, воздействующие посредством других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин)];

(vii) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4;

(viii) антиинвазивные средства, например, ингибиторы киназ семейства c-Src, такие как дазатиниб (J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), а также ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, ингибиторы функции рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

(ix) иммунотерапевтические подходы, в том числе, например, ex vivo и in vivo подходы к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, как, например, трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы для уменьшения Т-клеточной толерантности, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы с использованием цитокин-трансфицированных опухолевых клеточных линий и подходы с использованием антиидиотипических антител. Конкретные примеры включают в себя моноклональные антитела, нацеленные на PD-1 (например, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб), PD-L1 (например, дурвалумаб, атезолизумаб или авелумаб) или CTLA4 (например, ипилимумаб и тремелимумаб);

(x) виды антисмысловой или основанной на RNAi терапии, например, направленные на перечисленные мишени;

(xi) подходы генной терапии, в том числе, например, подходы к замене аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантные BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (геноопосредованной ферментативной пролекарственной терапии), такие как подходы с применением цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходы к повышению переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости.

[0068] В тех случаях, когда соединение (I) вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, нет необходимости вводить соединение (I) тем же путем, что и другие терапевтические средства, и можно из-за различных физических и химических

характеристик вводить другим путем. Например, соединение (I) можно вводить пероральным путем с получением и поддержанием его хороших уровней в крови, тогда как другое терапевтическое средство можно вводить внутривенно. Первоначальное введение можно выполнять в соответствии с установленными протоколами, известными в уровне техники, а затем, исходя из наблюдаемых эффектов, доза, способы введения и время введения могут быть модифицированы квалифицированным клиницистом.

[0069] Конкретный выбор другого терапевтического средства будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния индивидуума и соответствующего протокола лечения. В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и другое противоопухолевое средство, в частности любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i)–(xi) выше. В частности, применение противоопухолевых средств, перечисленных в пунктах (i)–(xi) выше, представляет собой стандарт оказания медицинской помощи при конкретном виде рака, подлежащем лечению; специалисту в данной области будет понятно значение термина “стандарт оказания медицинской помощи”.

[0070] Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для лечения рака, содержащая композицию по настоящему изобретению и другое противоопухолевое средство, в частности противоопухолевое средство, выбранное из средств, перечисленных в пунктах (i)–(xi) выше в данном документе.

[0071] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для лечения рака, содержащая композицию по настоящему изобретению, которая определена выше в данном документе, и любое из противоопухолевых средств, перечисленных в пункте (i) выше.

[0072] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для лечения рака, содержащая композицию по данному описанию, которая определена выше в данном документе, и таксоид, такой как, например, таксол или таксотер, преимущественно таксотер.

[0073] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для лечения рака, содержащая композицию по настоящему изобретению и другое противоопухолевое средство, в частности противоопухолевое средство, выбранное из средств, перечисленных в пункте (ii) выше в данном документе.

[0074] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для лечения рака, содержащая композицию по настоящему

изобретению, которая определена выше в данном документе, и любое средство из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например любой из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или например из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше.

[0075] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения при лечении рака, содержащая композицию по настоящему изобретению и ингибитор mTOR, такой как AZD2014 или эверолимус.

[0076] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения при лечении рака, содержащая композицию по настоящему изобретению и PI3K α -ингибитор, такой как ингибиторы PI3K α/δ из WO 2014/114928. Одним примером подходящего ингибитора PI3K α/δ является пример 3 из WO 2014/114928.

[0077] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлена комбинация, пригодная для применения при лечении рака, содержащая композицию по настоящему изобретению и палбоциклиб, абемациклиб или рибоциклиб.

[0078] В одном аспекте вышеуказанная комбинация композиции по настоящему изобретению и противоопухолевого средства, перечисленного в пункте (ii) выше, или ингибитора mTOR (как, например, AZD2014 или эверолимус), или PI3K α -ингибитора (как, например, ингибиторов PI3K α/δ в WO 2014/114928, в частности пример 3 в том документе), или палбоциклиба, абемациклиба или рибоциклиба, является подходящей для применения при лечении рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичников или шейки матки, в частности рак молочной железы, такой как ER+ve рак молочной железы.

[0079] В тех случаях, когда в данном документе используют термин "комбинация", его следует понимать как относящийся к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к раздельному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка во введении второго компонента не должна быть такой, чтобы был потерян полезный эффект комбинации. Если комбинацию двух или более компонентов вводят по отдельности или последовательно, то будет понятно, что режим дозирования для каждого компонента может отличаться от режимов дозирования других компонентов и не зависит от них. В целях удобства, соединения по настоящему изобретению вводят в виде дозы один раз в день.

[0080] Следовательно, в дополнительном признаке настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из средств, перечисленных в пунктах (i)–(xi) выше в данном документе.

[0081] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению в комбинации с любым из противогормональных средств, перечисленных в пункте (ii) выше, например любым из антиэстрогенов, перечисленных в пункте (ii) выше, или например из ингибиторов ароматазы, перечисленных в пункте (ii) выше.

[0082] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению в комбинации с ингибитором mTOR, таким как AZD2014 или эверолимус, например эверолимус в суточной дозе до 10 мг.

[0083] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению в комбинации с PI3K α -ингибитором, таким как ингибиторы PI3K α/δ в WO 2014/114928. Одним примером подходящего ингибитора PI3K α/δ является пример 3 из WO 2014/114928.

[0084] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества композиции по настоящему изобретению в комбинации с палбоциклибом, абемациклибом или рибоциклибом.

[0085] В одном аспекте вышеуказанные способы лечения рака представляют собой способы лечения рака молочной железы или видов гинекологического рака, таких как рак молочной железы, эндометрия, яичника или шейки матки, в частности рака молочной железы, такого как ER+ve рак молочной железы.

[0086] В одном варианте осуществления композиции и способы, описанные в данном документе, предусматривают наборы для лечения нарушений, таких как описанные

в данном документе. Эти наборы содержат композицию, описанную в данном документе, в контейнере и, необязательно, инструкции, объясняющие применение набора в соответствии с различными способами и подходами, описанными в данном документе. Такие наборы также могут включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы инструкции по медицинскому применению средства, результаты клинических испытаний и/или их резюме и т. д., которые указывают или определяют виды активности и/или преимущества композиции и/или описывают предоставление доз, введение, побочные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами или другую информацию, полезную для медицинского работника. Такая информация может основываться на результатах различных исследований, например исследований с применением экспериментальных животных, в том числе *in vivo* моделей, и исследований на основе клинических испытаний с участием людей. Наборы, описанные в данном документе, можно предоставлять, продавать и/или рекламировать медицинским работникам, в том числе врачам, медсестрам, фармацевтам, должностным лицам в сфере фармакологии и т. п. Также, в некоторых вариантах осуществления, наборы можно продавать непосредственно потребителю.

[0087] Композиции по настоящему изобретению можно применять для диагностики и в качестве инструментов исследования. Например, композиции, содержащие соединение (I), как отдельно, так и в комбинации с другими соединениями, можно применять в качестве инструментов в дифференциальных и/или комбинаторных анализах для выяснения паттернов экспрессии генов, экспрессируемых в клетках и тканях.

[0088] Помимо того, что они пригодны для лечения человека, композиции по настоящему изобретению могут быть пригодны для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. В целях удобства такие животные предусматривают лошадей, собак и кошек.

Примеры

[0089] *N*-(1-(3-Фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6*S*,8*R*)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3*H*-пиразоло[4,3-*f*]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин (соединение (I)) может быть получен в соответствии со способами, раскрытыми в WO2018/077630A1 (пример номер 17).

[0090] После предварительных скрининговых исследований ряд составов-прототипов, содержащих соединение (I), наполнители, разрыхлители и смазывающие вещества, получали способом сухого гранулирования для оценки.

[0091] В таких составах-прототипах количество соединения (I) поддерживали на уровне 27% вес/вес и общее количество наполнителя было установлено на уровне 65,5% вес/вес, а оставшиеся 6,5% вес/вес приходились на разрыхлитель (5%) и смазывающее вещество (1,5%). Затем из полученных смесей можно сформировать таблетки путем вальцевания, как описано ниже. Вспомогательные вещества были выбраны после того, как в результате исследований было установлено, что срок годности полученных составов будет составлять 3 года.

[0092] Тестовые смеси составов от **A** до **D** с композициями, приведенными в **таблице 1**, получали путем сухого гранулирования. Соединение (I) использовали в кристаллической форме **A**.

Таблица 1. Составы-прототипы, содержащие соединение (I)

№ прототипа	Соединение (I) (%)	Маннит (%)	MCC (%)	DCPA (%)	CCS (%)	SSG (%)	MgSt (%)	Давление металла на валки (кН/см)
A	27	43,22	23,28	0	5	0	1,5	7
B	27	43,22	23,28	0	0	5	1,5	7
C	27	0	39,9	26,6	0	5	1,5	7
D	27	25,4	31,1	10	0	5	1,5	7

MCC = микрокристаллическая целлюлоза; DCPA = безводный дикальцийфосфат; CCS = натрия кроскармеллоза SSG = натрия крахмалгликолят; MgSt = стеарат магния.

[0093] **Пример 1.** Таблетки получали путем сухого смешивания/прямого прессования приведенным ниже образом. Соединение (I) смешивали в сухом виде с перечисленными в таблице вспомогательными веществами (за исключением стеарата магния) с помощью блендера TURBULA® T2 (www.wab-group.com) при скорости 30 rpm в течение 10 минут. Затем в смесь добавляли стеарат магния и смешивание продолжали еще в течение 5 минут при 30 rpm. Сухую смесь спрессовывали с формированием таблеток по 370,4 мг с использованием пресса Killian STYL' One (www.gomaco.com), оснащенного овальным пуансоном 13 x 7,5 мм при давлении прессования от 120 до 250 МПа.

[0094] **Пример 2.** Таблетки изготавливали с помощью процесса сухого смешивания/вальцевания приведенным ниже образом.

Соединение (I) смешивали в сухом виде с перечисленными в таблице вспомогательными веществами (за исключением стеарата магния) с помощью блендера TURBULA® T2 при скорости 30 rpm в течение 10 минут, часть стеарата магния (0,5% от веса партии) добавляли и перемешивание продолжали еще в течение 5 минут при 30 rpm. Смесью вальцевали с

применением Gerteis Mini-Pactor® (www.gerteis.com) с давлением между валками, составляющим 7 кН/см, зазором формующей щели, составляющим 2 мм, и скоростью валков, составляющей 2 rpm. Полученные ленты впоследствии измельчали в гранулы путем пропускания лент через мельницу, присоединенную к роликовому прессу. Полученные гранулы возвращали в блендер TURBULA® T2, добавляли оставшуюся аликвоту стеарата магния (1% от веса партии) и продолжали перемешивание при 30 rpm в течение 5 минут. Смазанные гранулы спрессовывали для формирования таблеток по 370,4 мг с применением пресса Piccola Riva Classic (<https://riva-europe.co.uk/products/piccola-classic-tablet-press>), оснащенного овальными пуансонами 13 x 7,5 мм.

[0095] Неспрессованные смеси оценивали в отношении текучести (**фигура 1**) и угла трения стенок, чтобы оценить влияние вспомогательного вещества на поток смеси в роликовый пресс. Коэффициенты функции текучести (FFC) для смесей определяли с помощью кольцевого сдвигового прибора Schultz RST-XS (<http://www.dietmar-schulze.com/rstxse.html>) при нормальных напряжениях при предварительных напряжениях сдвига 1000, 2000 и 4000 Па в соответствии с инструкциями производителя. Из результатов (см. **фигуру 1**) видно, что все протестированные составы, от **A** до **D**, характеризовались приемлемыми свойствами текучести для вальцевания, при этом коэффициент функции текучести смеси (FFC) 4 или выше является необходимым, хотя прототип **C**, который содержит комбинацию MCC и DCPA в качестве наполнителя, продемонстрировал значительно более высокий (и, следовательно, более благоприятный) FFC, чем другие прототипы. Этот результат подчеркивает, что система MCC/DCPA в прототипе **C** обладает потенциалом в качестве надежного варианта состава для процесса изготовления вальцеванием с текучими свойствами, необходимыми для последующего перехода к процессу таблетирования с непрерывным прямым прессованием (CDC). В дополнение к текучим свойствам смеси чувствительность к скорости деформации (SRS), которая обсуждается ниже, является ключевым фактором в оценке того, может ли конкретный состав быть перенесен в процесс изготовления CDC, поскольку скорость, с которой материалы могут быть смешаны вместе с получением однородной смеси для прессования/таблетирования, определяет производительность процесса.

[0096] Непрерывное прямое прессование (CDC) является очень желательным вариантом таблетирования, поскольку постоянная подача активного ингредиента и вспомогательных веществ может быть введена в процесс, который сочетает в себе как процесс смешивания/гранулирования, так и этап прессования/таблетирования для получения необходимых таблеток на выходе. При необходимости в процесс CDC могут быть включены дополнительные этапы измельчения и просеивания. Преимущества CDC

включают исключение необходимости переноса материала с одного оборудования на другое и устранение возможных потерь материала, а также обеспечение ускоренной, уменьшенной области узнавания, отлаженного процесса, который может снизить себестоимость продукции. Хорошие текучие свойства необходимы для воспроизводимости процесса таблетирования с помощью процесса CDC.

[0097] Углы трения стенок (WFA) смесей также были оценены и во всех случаях измерялись в диапазоне от 65% до 68%, значение, связанное с умеренными адгезионными свойствами. Таким образом, все смеси-прототипы обладали приемлемыми значениями FFC и WFA.

[0098] Затем смеси-прототипы подвергали вальцеванию при постоянном давлении металла на валки, составляющем 7 кН/см, или прямому прессованию при давлении прессования, составляющем 120-250 МПа, как описано выше.

[0099] Данные силы выталкивания для таблеток, полученных из смесей-прототипов процессом вальцевания, как описано выше, представлены на **фигуре 2**. Сила выталкивания, составляющая <800 Н, была выбрана в качестве цели, чтобы избежать застревания пуансона и дефектов таблетки в процессе прессования. Из результатов видно, что увеличение количества DCPA в составе приводило к снижению значения силы выталкивания, при этом смесь MCC/DCPA обеспечивала силу выталкивания, составляющую менее 800 Н, тогда как смеси MCC/маннит А и В обладали выталкиванием, составляющим приблизительно 1000 Н.

[00100] Пористость таблеток определяли по кажущейся плотности и истинной плотности таблетки с использованием приведенного ниже уравнения (I).

$$\text{Пористость} = 100 \times (\text{кажущаяся плотность} / \text{истинная плотность}) \quad (\text{I}).$$

[00101] Истинную плотность таблеток (II) получали способом гелиевой пикнометрии с использованием пикнометра AccuPyc II 1345 (подробнее см. <https://www.micromeritics.com/Product-Showcase/AccuPyc-II-1340.aspx>), это методика, которая позволяет определить объем таблетки без учета поверхности и внутренних пор путем вытеснения газа.

$$\text{Истинная плотность} = \text{масса} / \text{объем твердых частиц} \quad (\text{II}).$$

[00102] В отличие от этого, если объем таблетки рассчитывали приведенным ниже стандартным уравнением (III), то включены поры на поверхности и во внутренней части таблетки.

$$\begin{aligned} \text{Объем таблетки} = & (((2\pi(\text{высота капс.})^2 \text{ с } (3 \times \text{радиус кривизны} - \text{высота капс.})) / 3) + ((\\ & \pi(\text{диаметр}/2)^2 \times (\text{толщина} - 2 \times \text{высота капс.})) \end{aligned} \quad (\text{III}).$$

[00103] Одиннадцать таблеток точно взвешивали, помещали в чашку для образцов, ранее использованную для калибровки, и анализировали в соответствии с инструкциями производителя.

[00104] Плотность оболочки таблетки (кажущуюся плотность) рассчитывали для 10 таблеток отдельно по размерам каждой таблетки и по их весу с использованием приведенных ниже уравнений.

$$\text{Кажущаяся плотность} = \text{масса таблеток} \div \text{объем оболочки таблеток} \quad (\text{IV}).$$

[00105] Твердость и предел прочности. Для определения веса, твердости, толщины и диаметра 10 таблеток, полученных из составов от А до D путем вальцевания, использовали Sotax HT100 (www.sotax.com). Предел прочности рассчитывали по данным твердости и размерам таблеток, полученных с помощью Sotax HT100, а размеры инструментов для прессования с использованием уравнения Питта (см. K. G. Pitt & M. G. Heasley Powder Technology, 2013 (238) p 169-175).

[00106] Как видно из **фигуры 3**, из четырех партий составов-прототипов только состав **С**, содержащий МСС и DCPA в качестве наполнителя, обеспечивал таблетки с заданными значениями предела прочности, составляющими > 2 МПа. Таблетки представляют собой таблетки с дозировкой 100 мг (вес прессования 370,4 мг), полученные в соответствии с примером 1 выше. Преимуществом является то, что пористость таблеток, полученных из состава **С**, также оказалась выше, чем у таблеток из других партий, что указывает на меньший риск чрезмерного прессования для состава **С**, это свойство необходимо для воспроизводимых свойств высвобождения.

[00107] После установления физических свойств смесей, которые способствуют надежным и воспроизводимым свойствам для изготовления таблеток из смесей соединения (I) с МСС/DCPA, проводили эксперименты в отношении растворения для установления распада молекул с использованием устройства USP 2. Таблетки, полученные из состава **С** путем вальцевания, обеспечивали необходимое 85% растворение за 30 минут, что характерно для состава с немедленным высвобождением.

[00108] Чтобы расширить уже имеющийся преимущественный профиль составов соединения (I) с ММС/DCPA в качестве наполнителя, проводили эксперименты, чтобы определить, будут ли составы МСС/DCPA также обеспечивать смеси составов с чувствительностью к скорости деформации, составляющей прилб. 20% или менее, что позволит производить их с высокой скоростью, например, путем вальцевания непрерывным прямым прессованием. Кроме того, требовалось подтверждение проектного пространства составов, которые при уплотнении будут обеспечивать таблетки с высоким пределом прочности (> 2 МПа). Таким образом, второй набор составов, представленных в таблице 2,

а также таблетки были получены в соответствии с примерами 1 и 2 выше. Этот набор составов позволял установить оптимальные соотношения MCC и DCPA.

Таблица 2. Составы-прототипы Е, F, С, G и Н, содержащие AZD9833 и различные соотношения MCC и DCPA

№ прототипа	AZD9833 (%)	MCC (%)	DCPA (%)	SSG (%)	MgSt (%)	Соотношение DCPA (соотношение 1-MCC)
Е (14)	27	66,5	0	5	1,5	0,0
F (13)	27	49,875	16,625	5	1,5	0,25
С (11)	27	39,9	26,6	5	1,5	0,40
G (15)	27	26,6	39,9	5	1,5	0,60
Н (16)	27	9,975	56,525	5	1,5	0,85

SSG = натрия крахмалгликолят; MgSt = стеарат магния.

[00109] Чувствительность к скорости деформации (SRS) каждого компонента в составе рассчитывали по приведенному ниже уравнению.

$$SRS = 100(P_y \text{ (быстро)} - P_y \text{ (медленно)}) / P_y \text{ (медленно)},$$

где предел текучести, P_y , определяли по способу Геккеля с использованием имитатора прессования (Phoenix, выполненного в качестве услуги компанией Merlin Powder Characterisation Ltd, см. <https://www.merlin-pc.com/services/strain-rate-sensitivity>), оснащенного круглым, плоским пуансоном диаметром 10 мм и комплектным штампом. Более подробно, аликвоты отдельных компонентов каждого из составов **Е, F, С, G и Н** (приблизительно 327 мг) спрессовывали до теоретически нулевой пористости при скорости вращения пуансона, составляющей 300 (быстро) и 0,1 (медленно) мм в секунду. Предел текучести (P_y) рассчитывали в диапазоне давления пуансона от 25 до 75 МПа. Затем рассчитывали общую чувствительность к скорости деформации составов на основе объемных пропорций каждого компонента в составах.

[00110] Чувствительность к скорости деформации составов **Е, F, С, G и Н**, измеренная описанным выше способом, показана на **фигуре 4** ниже. Как видно из **фигуры 4**, композиции с 25% или более DCPA в качестве наполнителя, т. е. композиции с максимальным соотношением 3 MCC и 1 DCPA или MCC:DCPA 3:1, дают необходимую чувствительность к скорости деформации, составляющей прибл. 20% или меньше.

[00111] Предел прочности таблеток, полученных из составов **Е, F, С, G и Н** способом прямого прессования, также был измерен и представлен на **фигуре 5**. Как видно из **фигуры 5**, все составы обеспечивали таблетки с пределом прочности, составляющим

2 МПа или больше, причем наблюдали увеличение предела прочности в зависимости от содержания МСС. Данные из **фигур 4 и 5** представлены вместе на **фигуре 6** для иллюстрации композиций, которые обладают оптимальным SRS и которые обеспечивают таблетки с необходимым пределом прочности. Таблетки, полученные способом, описанным выше в примере 2, с использованием вальцевания также продемонстрировали необходимый предел прочности, составляющий >2 МПа.

[00112] Окончательное подтверждение свойств составов, содержащих МСС/ДСРА, было получено в ходе экспериментов в отношении растворения. Описанные в данном документе эксперименты в отношении растворения проводили на устройстве II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки или с 900 мл фосфатного буфера с pH 6,8 (50 mM NaH_2PO_4), или с искусственным желудочным соком (SGF) при температуре 37°C. Образцы (15 мл) среды растворения отбирали через 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 и 90 минут, фильтровали через шприцевой фильтр (канюля 10 мкм UHMWPE + шприц 0,45 мкм PES), отбрасывая первые 6 мл. Концентрацию лекарственного вещества в оставшемся растворе определяли количественно с помощью УФ-анализа (УФ-спектрофотометр Cary 60) с длиной волны 253 нм (pH 6,8) или 263 нм (SGF) против стандартного раствора. Скорость перемешивания увеличивали до 250 rpm после отбора проб в течение 60 минут. Как правило, результаты растворения, раскрытые в данном описании, основаны на среднем значении трех повторных испытаний.

[00113] Результаты экспериментов в отношении растворения, проведенных с составами **Е, F, C, G и H**, представлены на **фигурах 7a и 7b**. Целью был профиль немедленного высвобождения с по меньшей мере 85% растворением, достигаемым за 30 минут. Как может быть видно из **фигуры 7a**, скорость растворения в устройстве USP 2 снижается в зависимости от увеличения содержания ДСРА в исследовании, *in vitro*, USP 2. Считается, что это снижение растворения, наблюдаемое через 30 минут, возникает в результате сгущения, известной проблемы в тестах в отношении растворения, где не растворенный материал образует насыпь в застойной зоне под лопастной мешалкой в оборудовании USP 2, что ингибирует растворение. Как может быть видно из **фигуры 7a**, эффект сгущения может быть преодолен путем увеличения скорости перемешивания (как это было сделано в момент времени 60 минут). Несмотря на то, что сгущение характерно для условий *in vitro* и не должно ухудшать показатели высвобождения *in vivo*, необходимо иметь воспроизводимый профиль растворения ($>85\%$ за 30 минут в устройстве USP 2) в целях обеспечения качества, т. е. для обеспечения показателей между партиями перед выпуском партии. Как полагали, эффект сгущения, наблюдаемый для состава с большим количеством ДСРА, происходит из-за образования зоны высокой плотности под лопастной

мешалкой в устройстве USP 2, в котором собирается нерастворенный материал, эта зона высокой плотности нарушается только при увеличении скорости перемешивания. Как может быть видно из **фигуры 7b**, соотношения MCC:DCPA, которые обеспечивают 85% растворение за 30 минут и которые также имеют необходимую чувствительность к скорости деформации (из **фигуры 4**) и предел прочности (**фигура 5**), это соотношения MCC:DCPA от 3:1 до 3:2.

[00114] Покрытие Opadry II бежевый выбирали для предварительных исследований по разработке. Покрытие наносили на таблетки с дозировкой 20 и 100 мг с использованием O'Hara Labcoat (www.oharatech.com) при параметрах, рекомендованных поставщиком покрытия. Обе таблетки с показателями дозировки были покрыты успешно, без каких-либо наблюдаемых дефектов внешнего вида. Композиция таблеток представлена в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Количественная и качественная композиция таблеток AZD9833, покрытых бежевой пленочной оболочкой

Материал	Функция	Степень	% вес/вес
AZD9833	API	AZ	27,0
MCC	Наполнитель	Avicel PH-102	39,9
DCPA	Наполнитель	Calipharm A	26,6
SSG	Разрыхлитель	Glycolys LV	5,0
Стеарат магния	Внегранулярное смазывающее вещество	Peter Greven	0,5
Стеарат магния	Внегранулярное смазывающее вещество	Peter Greven	1,0
Opadry II бежевый	Покрытие	Coloron	4,9% вес/вес (20 мг) 3,3 вес/вес (100 мг)

[00115] Показатели растворения в SGF таблеток с покрытием **таблицы 3** представлены на **фигуре 8**. Обе таблетки с дозировкой 20 мг и 100 мг показывали профиль немедленного высвобождения с высвобождением >85% в течение 30 минут с профилем, сравнимым с таблетками без покрытия (см. прототип C на **фигуре 7**). Эксперимент проводили с перемешиванием при 50 rpm в течение первых 60 минут, после чего скорость перемешивания была увеличена до 200 rpm. Были отмечены признаки сгущения для таблеток с дозировкой 100 мг, хотя целевой профиль растворения все еще был получен.

[00116] Предварительные результаты исследования относительной биодоступности у добровольцев-людей показывали отсутствие существенной разницы в измеренных уровнях AZD9833 в плазме крови после введения равных доз AZD9833 в виде как перорального раствора, так и таблеток. Таблетки, оцениваемые в исследовании, были изготовлены либо путем прямого прессования (DC, свойства которых являются репрезентативными для таблеток, изготовленных путем непрерывного прямого прессования (CDC)), либо путем вальцевания (RC) из составов в соответствии с настоящим изобретением. Эквивалентность воздействия лекарственного средства между таблетками и пероральными растворами подтверждает полезность составов в соответствии с описанием в клинических условиях, а также эквивалентность таблеток, изготовленных с помощью RC и DC, с точки зрения профилей доставки. Дозы AZD9833, вводимые в ходе исследования, составляли 75 мг (таблетки и раствор) и 300 мг (только таблетки).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин, микрокристаллическую целлюлозу (МСС) и безводный дикальцийфосфат (ДСРА).

2. Фармацевтический состав с немедленным высвобождением по п. 1.

3. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где количество N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин составляет до 60% вес/вес.

4. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где количество N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин составляет 27% вес/вес.

5. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где соотношение МСС и ДСРА составляет от 3:1 до 2:3.

6. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где соотношение МСС и ДСРА составляет от 3:1 до 3:2.

7. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где объединенное количество МСС и ДСРА составляет от 15% вес/вес до 85% вес/вес.

8. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, где объединенное количество МСС и ДСРА составляет от 40% вес/вес до 85% вес/вес.

9. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий по меньшей мере один дополнительный разрыхлитель в количестве до 10% вес/вес, где необязательно разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, кросповидона и натрия крахмалгликолята.

10. Фармацевтический состав по п. 9, где по меньшей мере один дополнительный разрыхлитель представляет собой натрия крахмалгликолят.

11. Фармацевтический состав по п. 9 или п. 10, где по меньшей мере один дополнительный разрыхлитель присутствует в количестве до 5% вес/вес.

12. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве до 4% вес/вес, где необязательно разрыхлитель выбран из стеарата магния, стеарата кальция и стеарилфумарата натрия (SSF).

13. Фармацевтический состав по п. 12, где по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

14. Фармацевтический состав по п. 12 или п. 13, где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве до 1,5% вес/вес.

15. Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов в форме таблетки, где необязательно таблетка является покрытой.

16. Таблетка по п. 15, содержащая 25 мг, 50 мг или 100 мг N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин.

17. Капсула, содержащая фармацевтический состав по любому из пп. 1-14.

18. Способ изготовления таблетки по п. 15, предусматривающий этапы:

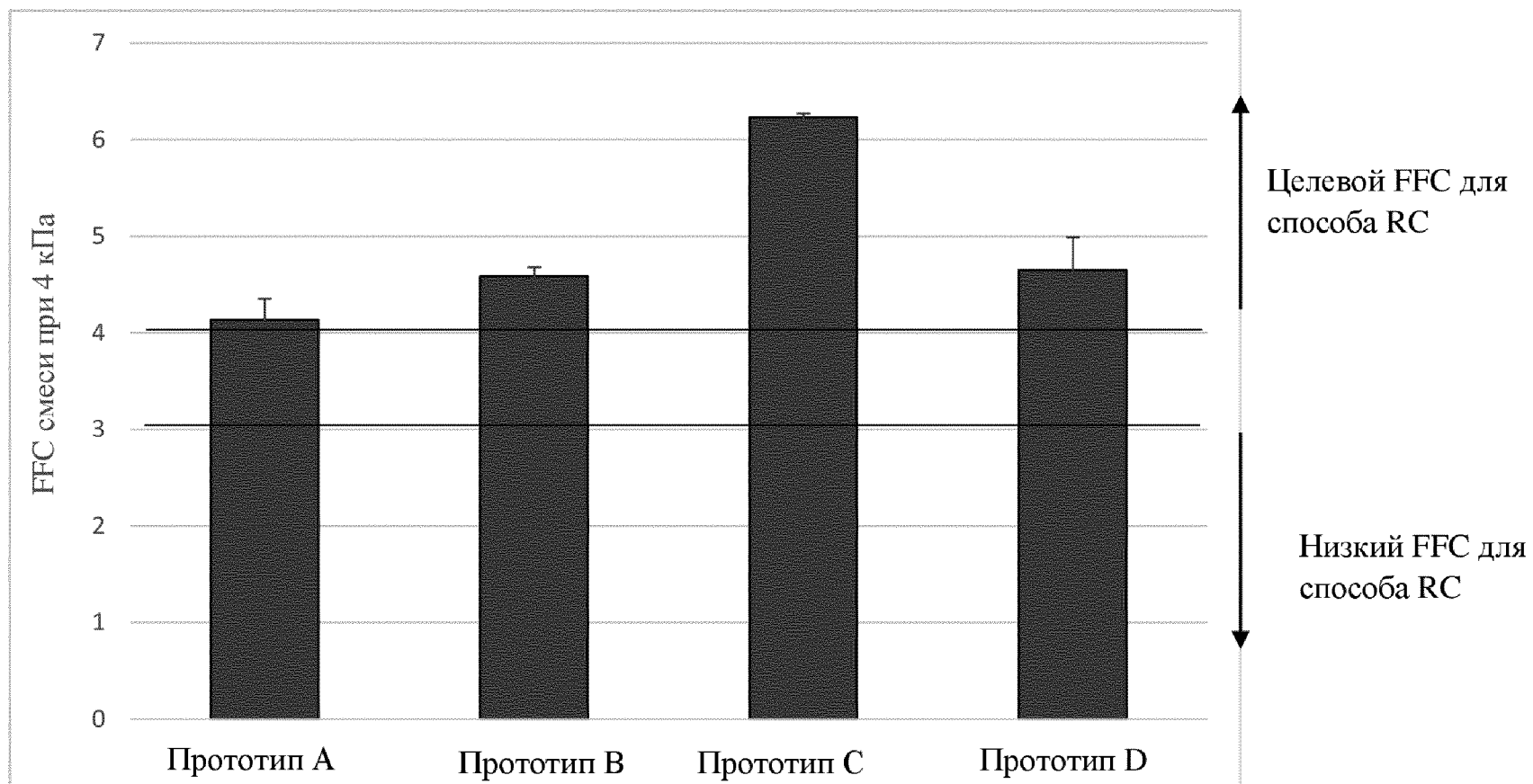
i) сухого гранулирования N-(1-(3-фторпропил)азетидин-3-ил)-6-((6S,8R)-8-метил-7-(2,2,2-трифторэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-f]изохинолин-6-ил)пиридин-3-амин с MCC и DCPA с образованием смеси и

ii) прессования смеси в таблетку.

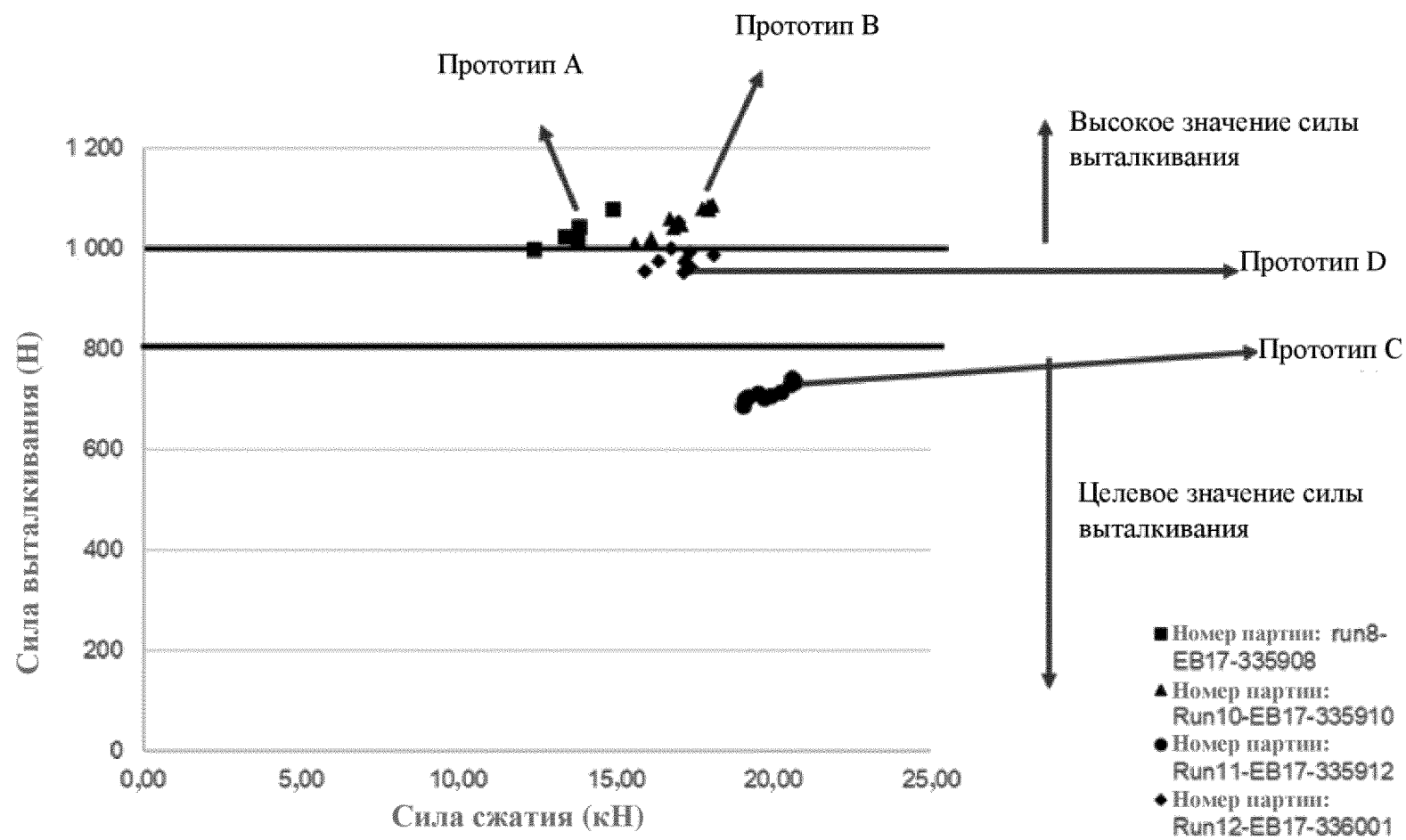
19. Способ по п. 18, где прессование в таблетки выполняют с помощью вальцевания.

20. Способ непрерывного прямого прессования по п. 18 или п. 19.

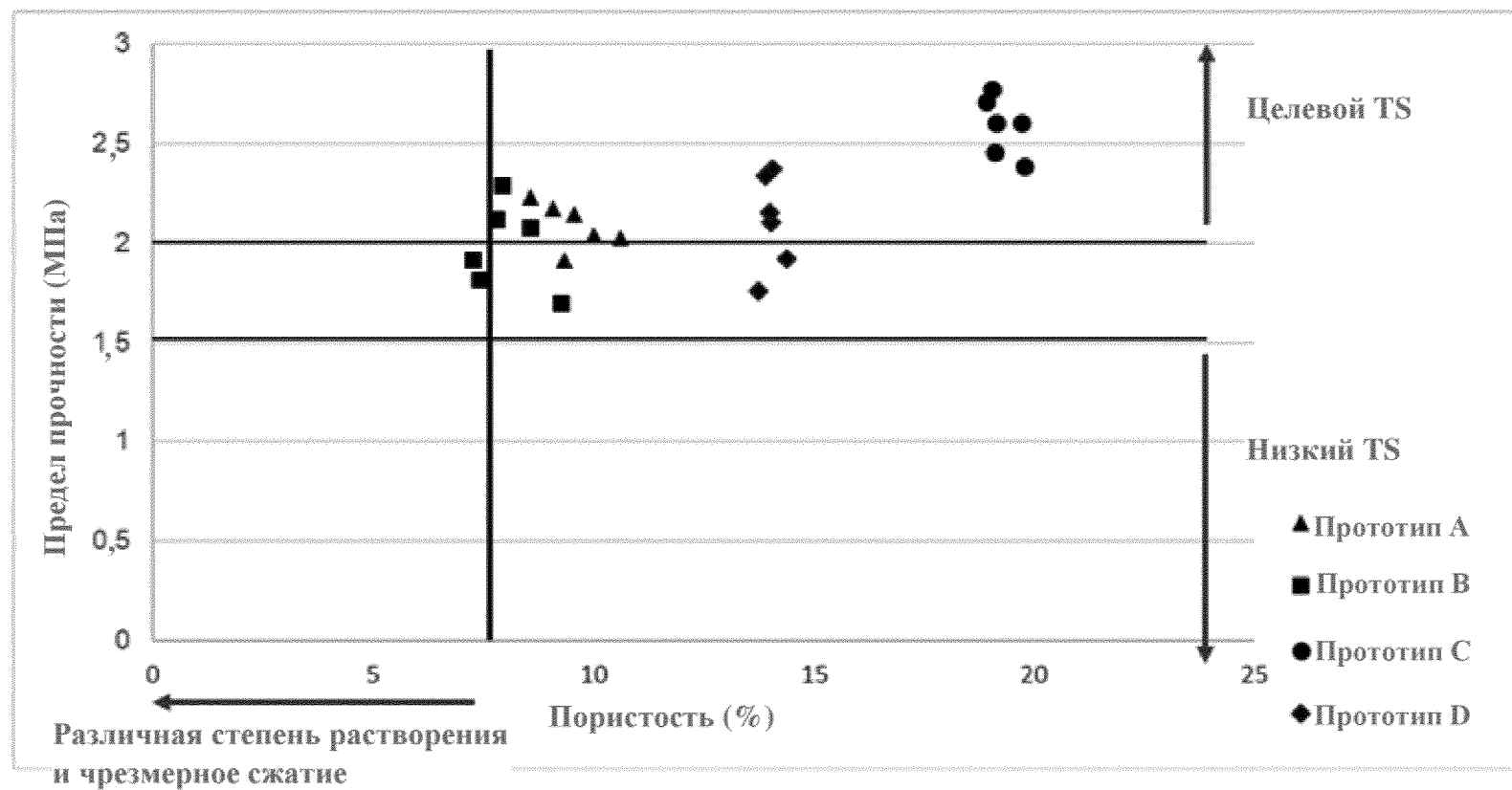
Фигура 1



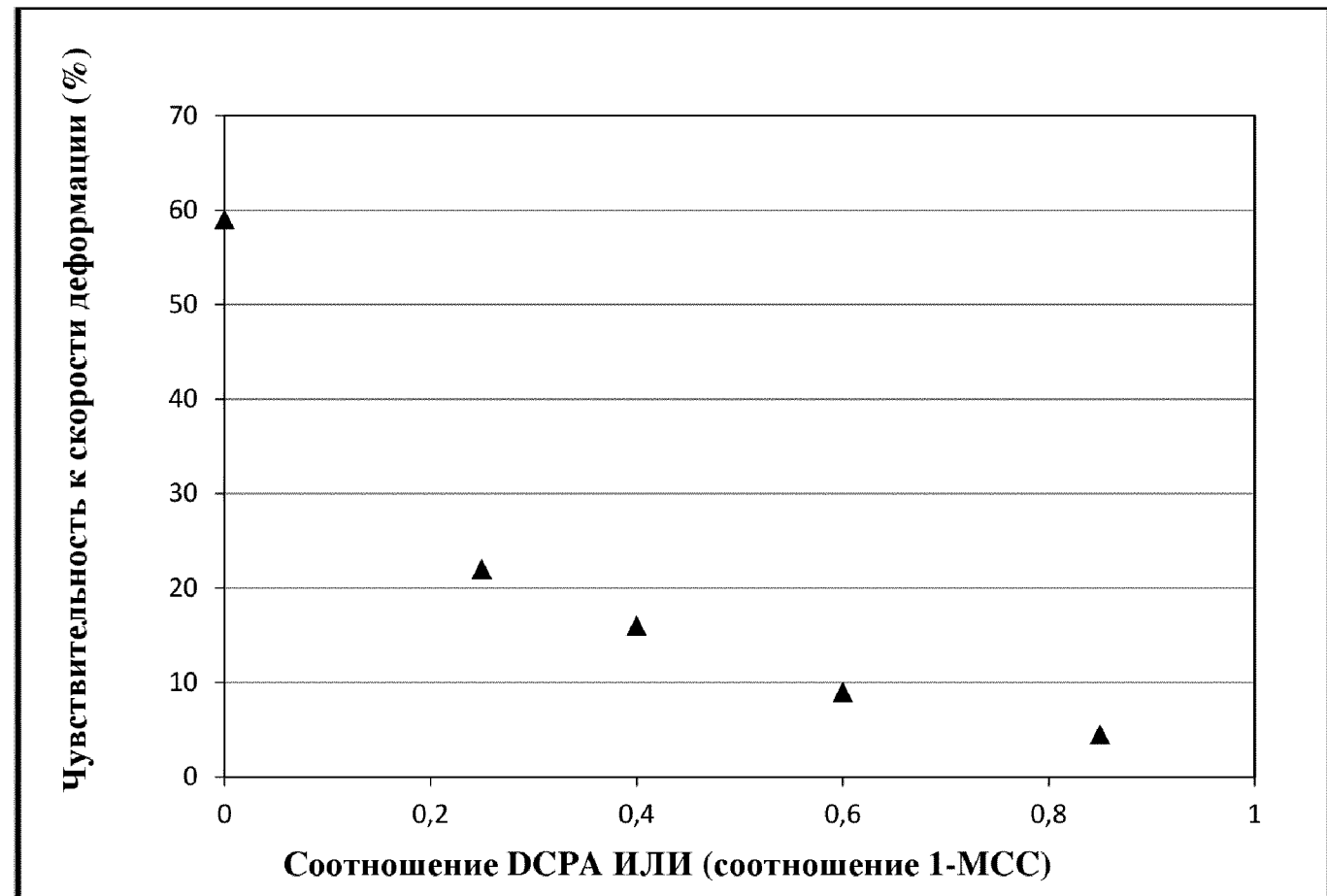
Фигура 2



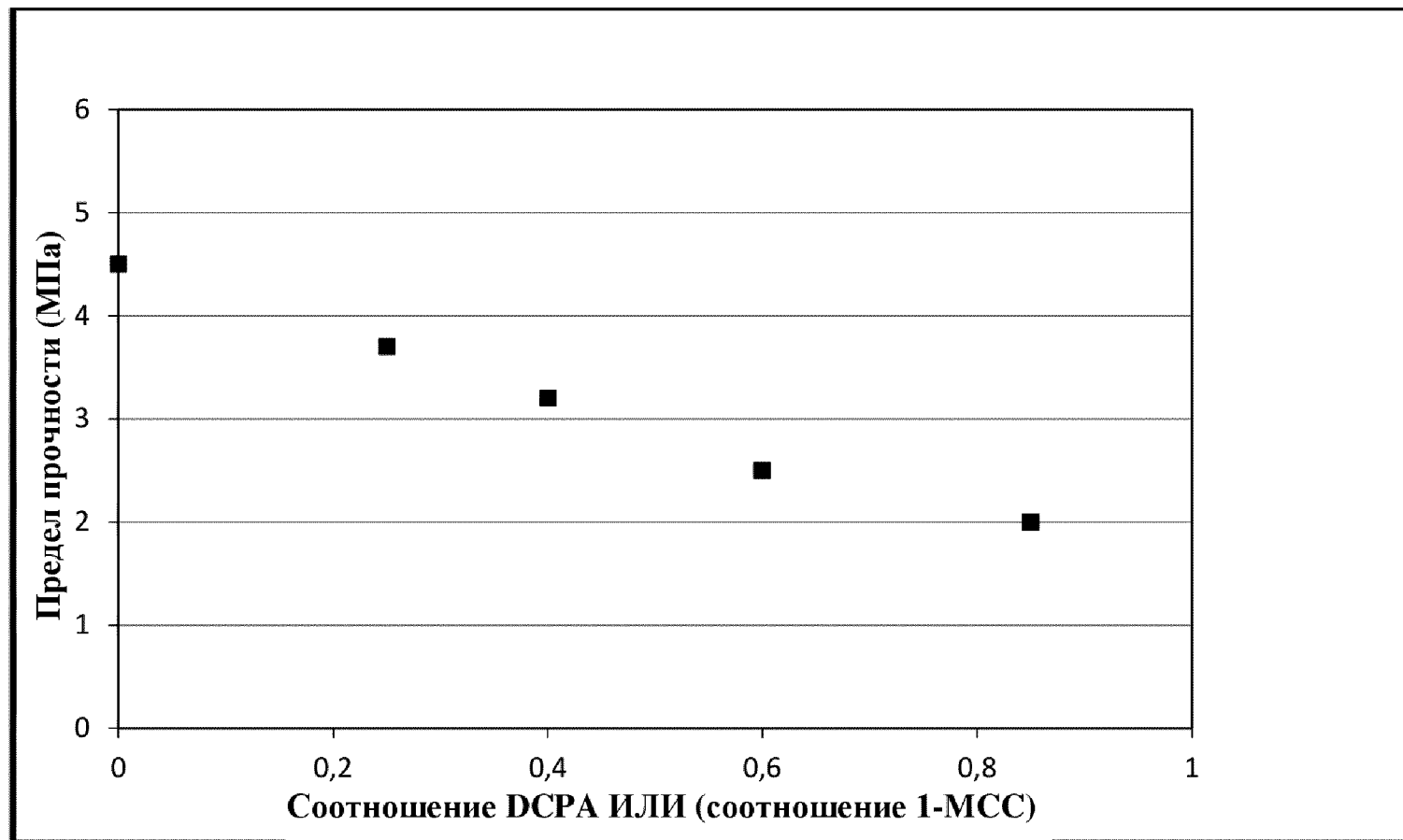
Фигура 3



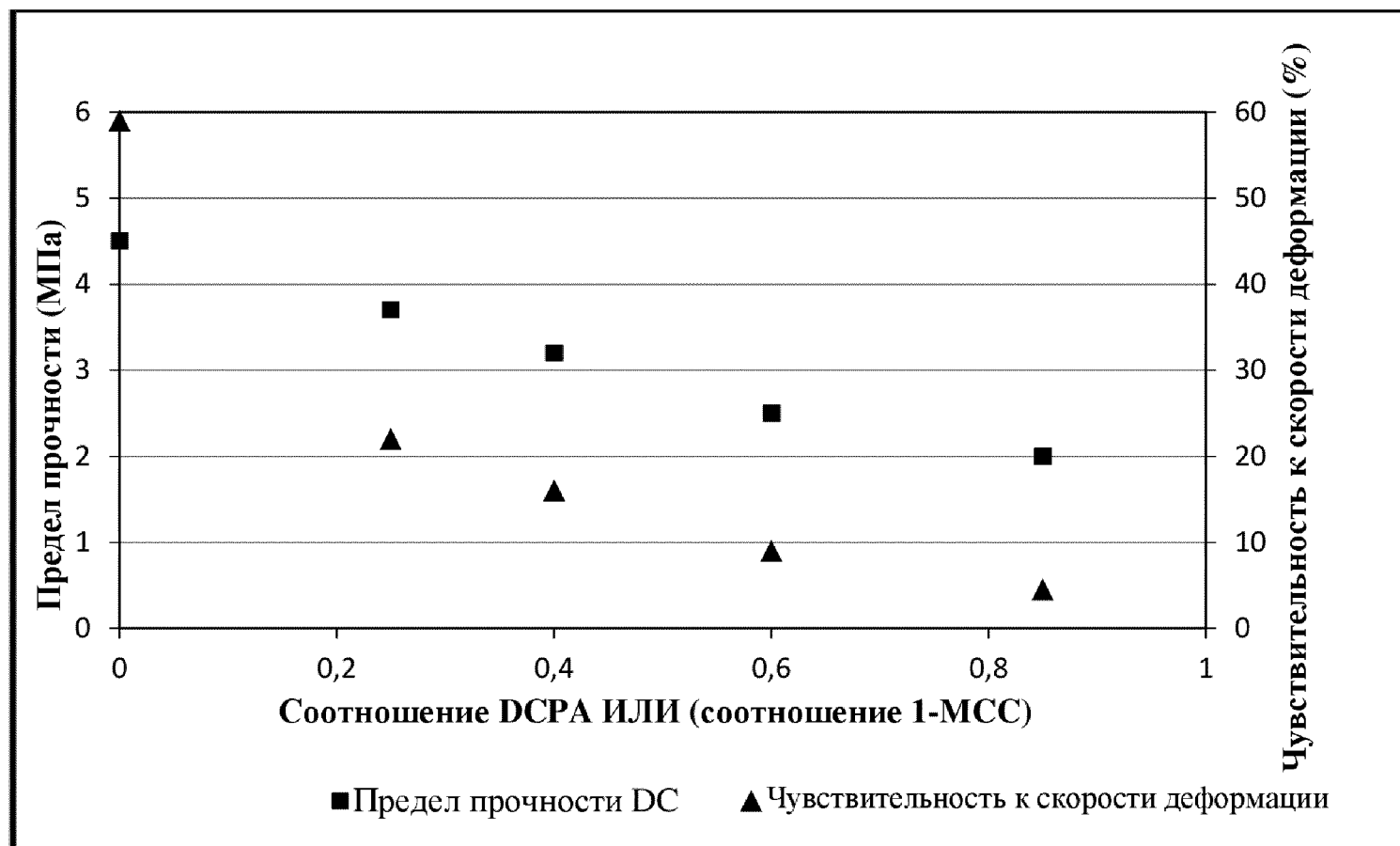
Фигура 4



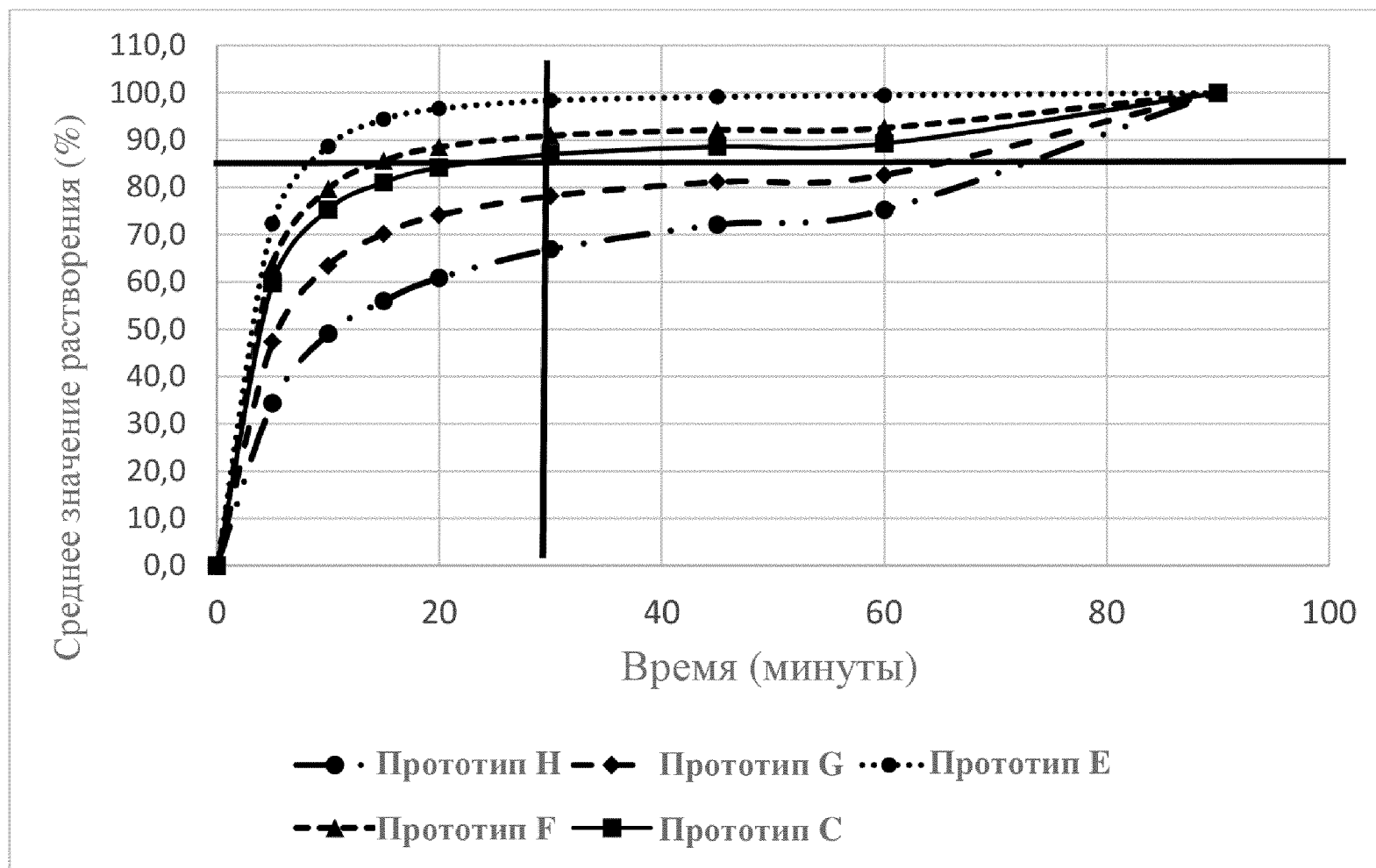
Фигура 5



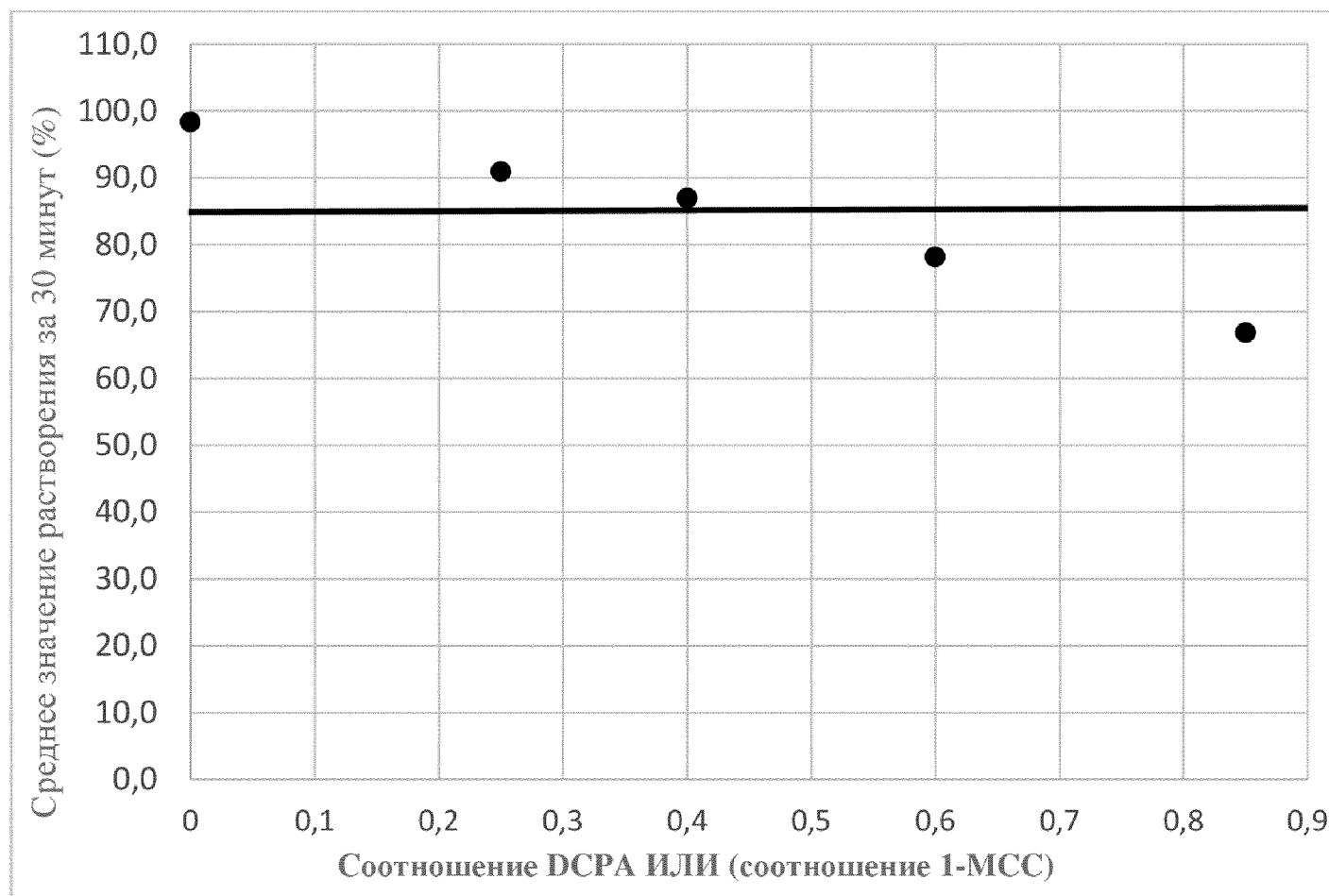
Фигура 6



Фигура 7а



Фигура 7b



Фигура 8

