



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.18

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.06

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-3-ФТОРБЕНЗОНИТРИЛ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/048,998

(32) 2020.07.07

(33) US

(86) PCT/US2021/040452

(87) WO 2022/010854 2022.01.13

(71) Заявитель:

СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)

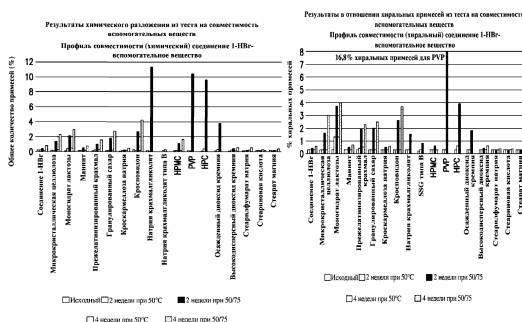
(72) Изобретатель:

Агравал Анджали, Митра Биплоб К.,
Сул Праджвал Гюнванс, Хиггинс-
Грабер Шэннон, Родригез Дженифер
Альмодовар, Лиу Дэмин (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции (например, лекарственные формы для перорального применения), содержащие (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель. Также в настоящем изобретении представлены способы получения и способы применения фармацевтических композиций.



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-
ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-4-
ИЛ)ОКСИ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-3-ФТОРБЕНЗОНИТРИЛ, И
СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/048998, поданной 7 июля 2020 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

2. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель. Также в настоящем изобретении представлены способы применения таких фармацевтических композиций для лечения, предупреждения и контроля различных нарушений.

3. ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток в костном мозге. Обычно плазматические клетки продуцируют антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост таких клеток приводит к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома является вторым по распространенности гемобластомом, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома вызывает высокие уровни белков в крови, моче и органах, в том числе без ограничения М-белка и других иммуноглобулинов (антител), альбумина и бета-2-микроглобулина, за исключением некоторых пациентов (по оценкам от 1% до 5%), клетки миеломы которых не секретируют эти белки (так называемая несекреторная миелома). М-белок, представляющий собой сокращенную форму от моноклонального белка, также известный как парапρωтеин, является весьма аномальным белком, продуцируемым миеломными плазматическими клетками, и может быть обнаружен в крови или моче почти у всех пациентов с множественной миеломой, за исключением пациентов, у которых имеется несекреторная миелома или миеломные клетки которых продуцируют легкие цепи иммуноглобулина с тяжелой цепью.

[0004] Симптомы, относящиеся к костной системе, в том числе боль в костях, относятся к числу самых клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки высвобождают факторы, стимулирующие остеокласты (в том числе IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, вызывая литические очаги поражения; гиперкальцемия представляет собой другой симптом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предупреждать апоптоз, или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза имеются поддающиеся рентгенологическому обнаружению очаги поражения костной системы, связанные с миеломой. Другие распространенные клинические симптомы множественной миеломы включают полиневропатию, анемию, повышенную вязкость, инфекции и почечную недостаточность.

[0005] Современная терапия множественной миеломы может включать одно или несколько из хирургического вмешательства, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для устранения клеток множественной миеломы у пациента. Все современные подходы к терапии представляют существенные недостатки для пациента.

[0006] В последнее десятилетие новые терапевтические средства, в частности иммуномодулирующие лекарственные средства, такие как леналидомид и помалидомид, значительно увеличили частоту ответов и продлили выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с множественной миеломой. Тем не менее, постоянные уровни остаточного заболевания, которые ниже уровней чувствительности морфологии костного мозга (BM), электрофореза белков с иммунофиксацией и количественного определения легких цепей, сохраняются у многих пациентов с множественной миеломой, даже после того, как эти пациенты достигли полного ответа (CR), и в конечном итоге вызовут рецидив заболевания. Минимальное остаточное заболевание (MRD) при миеломе является независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования (PFS) и рассматривается в качестве суррогатной конечной точки испытаний для улучшения идентификации эффективных методов лечения, в частности, для испытаний первой линии, которые в настоящее время требуют 5-10 лет наблюдения для выявления различий в выживаемости. Мониторинг минимального остаточного заболевания (MRD) у пациентов с множественной миеломой, таким образом, обеспечивает прогностическую ценность для прогнозирования PFS и OS и принятия решений о лечении. При выявлении минимального остаточного заболевания (MRD) при миеломе может использоваться порог 0,01% (10^{-4}) после лечения, т. е. наличие

10^{-4} клеток или меньше клеток множественной миеломы в виде доли от общего количества моноклеарных клеток костного мозга считается MRD-отрицательным, а наличие 10^{-4} клеток или выше считается MRD-положительным. Порог 10^{-4} MRD изначально был основан на технических возможностях, но количественное определение MRD теперь возможно при 10^{-5} с помощью проточной цитометрии и при 10^{-6} с помощью высокопроизводительного секвенирования. (Rawstron *et al.*, *Blood* 2015;125(12):1932-1935). Методы измерения MRD включают секвенирование ДНК VDJ, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (включая аллель-специфическую ПЦР, ASO ПЦР) и многопараметрическую проточную цитометрию (MPF). Анализ MRD, например, на основе измерения профиля клонотипа, также описан в патенте США № 8628927, Faham *et al.*, который включен в данный документ посредством ссылки.

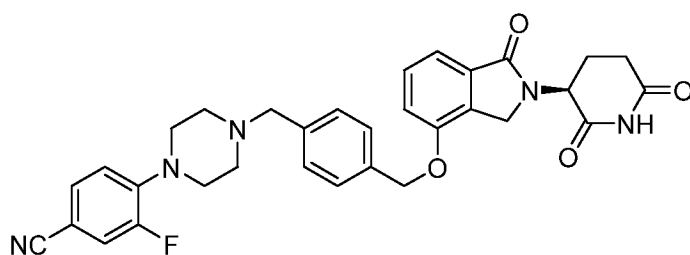
[0007] Существует значительная потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, предупреждения и управления течением множественной миеломы, в том числе для пациентов, у которых множественная миелома диагностирована недавно или является невосприимчивой к стандартным методам лечения, со снижением или предотвращением при этом токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с традиционными методами лечения.

[0008] Разнообразие возможных фармацевтических композиций (например, лекарственные формы для перорального применения, содержащие различные вспомогательные вещества) создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор фармацевтических композиций имеют большое значение для разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Определенные фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, ранее описаны в заявке на патент США № 16/737721, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

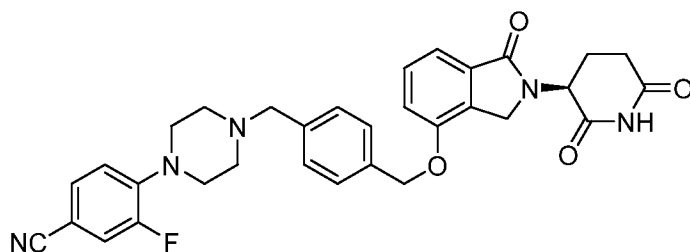
[0010] В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции (например, лекарственные формы для перорального применения), содержащие 1) бромистоводородную соль соединения 1:



1,

2) смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала, 3) гидроксипропилцеллюлозу (HPMC), 4) натрия крахмалгликолят (SSG) и 5) стеариновую кислоту.

[0011] Также в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции (например, лекарственные формы для перорального применения), содержащие 1) соединение 1:



1,

2) смесь маннита и крахмала, 3) стеарилфумарат натрия и 4) необязательно фумаровую кислоту.

[0012] Соединение 1 имеет химическое название (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. Также в настоящем изобретении представлены способы получения фармацевтических композиций.

[0013] Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, являются полезными составами для применения у животных или людей. Таким образом, варианты осуществления в данном документе охватывают применение этих фармацевтических композиций в качестве конечного лекарственного продукта. В определенных вариантах осуществления представлены фармацевтические композиции, применимые в получении конечных лекарственных форм с улучшенными свойствами, например, среди прочих, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости со вспомогательными веществами, которые необходимы для производства, обработки, составления и/или хранения конечных лекарственных продуктов.

[0014] Также представлены фармацевтические композиции, составленные для введения соответствующим способом и средствами, содержащие эффективные концентрации соединения 1, представленного в данном документе. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой лекарственные формы для перорального применения с немедленным высвобождением (IR).

[0015] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения множественной миеломы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предупреждения множественной миеломы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для ослабления множественной миеломы.

[0016] В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы лечения множественной миеломы, включающие введение фармацевтических композиций, представленных в данном документе. Также в данном документе представлены виды комбинированной терапии с использованием фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в сочетании со средством терапии, например, другим фармацевтическим средством, обладающим активностью против множественной миеломы или ее симптомов. Примеры видов терапии, входящих в объем способов, включают без ограничения хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию и их комбинации.

[0017] Кроме того, представлена фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. Необязательно с таким контейнером(контейнерами) может быть ассоциировано уведомление в форме, предписанной государственным агентством, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, при этом уведомление отражает одобрение агентством изготовления, применения продажи для введения человеку. На упаковке или наборе может быть указана информация о способе введения, последовательности введения лекарственного средства (например, отдельно, последовательно или одновременно) и т. п.

[0018] Эти и другие аспекты предмета настоящего изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию.

5. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0019] На **фиг. 1A** и **фиг. 1B** представлены уровни общего количества химических примесей и хиральных примесей соответственно по результатам теста на совместимость вспомогательных веществ.

[0020] На **фиг. 2A** и **фиг. 2B** представлены уровни общего количества химических примесей и хиральных примесей соответственно для составов-прототипов, полученных способом RC.

[0021] На **фиг. 3A**, **фиг. 3B** и **фиг. 3C** представлены уровни гидролитического продукта разложения № 1, гидролитического продукта разложения № 2 и хиральных примесей соответственно для составов-прототипов, полученных способом RC.

[0022] На **фиг. 4A** и **фиг. 4B** представлены уровни общего количества химических примесей и хиральных примесей соответственно для составов-прототипов, полученных способом HSWG.

[0023] На **фиг. 5A**, **фиг. 5B** и **фиг. 5C** представлены уровни гидролитического продукта разложения № 1, гидролитического продукта разложения № 2 и хиральных примесей соответственно для составов-прототипов, полученных способом HSWG.

[0024] На **фиг. 6A** и **фиг. 6B** представлено влияние стеариновой кислоты на химическую и хиральную чистоту на основании результатов исследования в открытых чашках Петри и в условиях хранения соответственно.

[0025] На **фиг. 7** представлены профили растворимости составов-прототипов, полученных способом HSWG.

[0026] На **фиг. 8** представлены профили высвобождения при растворении партий DoE ряда вспомогательных веществ при T=0 при pH 4,5.

[0027] На **фиг. 9** представлено влияние SSG на эффективность растворения при использовании составов-прототипов.

[0028] На **фиг. 10A** представлены сравнительные профили стабильности (хиральной/химической) DP, изготовленных с использованием различных способов производства (DB по сравнению с RC по сравнению с HSWG); на **фиг. 10B** представлены сравнительные профили растворения.

[0029] На **фиг. 11** представлены профили высвобождения при растворении партий DoE ряда вспомогательных веществ (T=0) при pH 2,0.

[0030] На **фиг. 12А** и **фиг. 12В** представлены связанные уровни гидролитических примесей и хиральных примесей соответственно для партии DoE ряда вспомогательных веществ.

[0031] На **фиг. 13** представлены несколько сравнительных профилей растворения в различных средах состава свободного основания DB с 3% FA и состава свободного основания HSWG при pH 1,2, 2,0, 4,5 и 6,8 с использованием дозировки 2 мг.

[0032] На **фиг. 14** представлено двухстадийное исследование растворения для оценки влияния на риск осаждения лекарственного средства с использованием состава свободного основания DB с 3% FA и состава свободного основания HSWG при дозировке 0,5 мг.

[0033] На **фиг. 15** представлены сравнительные характеристики растворения состава свободного основания DB с 3% FA и состава свободного основания HSWG (без фумаровой кислоты, с 1% и 3% FA) при pH 4,5 с использованием дозировки 2 мг.

[0034] На **фиг. 16** представлены средние данные PK у обезьян с использованием 2,0 мг состава свободного основания DB с 3% FA и состава свободного основания HSWG.

[0035] На **фиг. 17** представлены характеристики растворения *in vitro* состава свободного основания DB с 3% FA, состава свободного основания HSWG с фумаровой кислотой и без нее и состава с солью HBг при pH 4,5.

[0036] На **фиг. 18** представлены средние данные PK у обезьян с использованием 0,5 мг состава свободного основания DB с 3% FA и состава свободного основания HSWG.

[0037] На **фиг. 19** представлена иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы К свободного основания соединения 1.

[0038] На **фиг. 20** представлена иллюстративная дифрактограмма XRPD формы К' свободного основания соединения 1.

[0039] На **фиг. 21** представлена иллюстративная дифрактограмма XRPD формы А бромистоводородной соли соединения 1.

6. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

6.1 Определения

[0040] Применяемые в данном документе и в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают ссылки на формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

[0041] Применяемые в данном документе термины "предусматривающий" и "включающий" можно применять взаимозаменяемо. Термины "предусматривающий" и "включающий" следует интерпретировать как определяющие наличие указанных

признаков или компонентов, как изложено, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "предусматривающий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" можно применять вместо терминов "предусматривающий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0042] Термин "состоящий из" означает, что предмет настоящего изобретения характеризуется по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

[0043] Применяемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любой один или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей.

[0044] Применяемые в данном документе термины "приблизительно" и "примерно", если не указано иное, если применяются в связи с дозами, количествами или весовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, то означают дозу, количество или весовой процент, которые признаются специалистом средней квалификации в данной области техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от охватываемой указанной дозы, количества или весового процента. В определенных вариантах осуществления термины "приблизительно" и "примерно" при применении в данном контексте предполагают дозу, количество или весовой процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% указанной дозы, количества или весового процента.

[0045] Как используется в данном документе, и если не указано иное, термины "приблизительно" и "примерно" при применении вместе с числовым значением или диапазоном значений, которые приводятся для характеристики конкретной твердой формы, например, конкретной температуры или диапазона температур, таких как, например, температура плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменения массы, как, например, изменение массы в зависимости от температуры или

влажности; содержания растворителя или воды, в виде, например, массы или процента; или положения пика, как, например, при анализе с помощью ИК- или рамановской спектроскопии или XRPD; указывают на то, что значение или диапазон значений могут отклоняться в степени, считающейся приемлемой для специалиста в данной области техники, и при этом описывать конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах осуществления термины "приблизительно" и "примерно", при использовании в данном контексте, указывают на то, что числовое значение или диапазон значений может варьироваться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах осуществления значение положения пика XRPD может варьироваться в пределах $\pm 0,2$ градуса 2θ и при этом описывать конкретный пик XRPD. Применяемая в данном документе тильда (т. е. "~") перед числовым значением или диапазоном значений означает "приблизительно" или "примерно".

[0046] Если не указано иное, термины "рентгеновская дифракция на порошке", "порошковая рентгеновская дифракция", "PXRD" и "XRPD" используются в данной заявке взаимозаменяемо.

[0047] Как используется в данном документе, и если не указано иное, термины "твердая форма" и соответствующие термины относятся к физической форме, которая преимущественно не находится в жидком или газообразном состоянии. Применяемые в данном документе термины "твердая форма" и "твердые формы" охватывают полутвердые вещества. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или смесями форм.

[0048] Как используется в данном документе, и если не указано иное, термин "кристаллический" и связанные термины, используемые в данном документе, при использовании для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются в основном кристаллическими, например, как определено с помощью рентгеновской дифракции. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); *The United States Pharmacopeia*, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

[0049] Как используется в данном документе, и если не указано иное, термин "аморфный", "аморфная форма" и связанные термины, используемые в данном документе, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является в основном кристаллическим, как определено с помощью рентгеновской дифракции. В частности,

термин "аморфная форма" описывает твердую форму с неупорядоченной структурой, т. е. твердую форму, в которой отсутствует дальний кристаллический порядок. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может по существу не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. В других вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать менее чем приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или нескольких других аморфных форм и/или кристаллических форм в весовом отношении. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой на приблизительно 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%. В определенных вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или вспомогательное вещество, которое может служить для дальнейшей стабилизации аморфной формы). В определенных вариантах осуществления аморфная форма может быть твердым раствором

[0050] Применяемый в данном документе, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, в том числе неорганических кислот и органических кислот. В определенных вариантах осуществления подходящие кислоты включают без ограничения уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, угольную, лимонную, дигидрофосфорную, этенсульфоновую, фумаровую, галактуноровую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, йодистоводородную, изомасляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, моногидрокарбоновую, моногидрофосфорную, моногидросерную, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, субериновую, янтарную, серную, винную, толуолсульфоновую кислоту и т. п. (см., например, S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); и *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). В определенных вариантах осуществления подходящими кислотами являются сильные кислоты (например, с рКа, составляющей менее приблизительно 1), в том числе без ограничения хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная, метансульфоновая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, пиридинсульфоновая или другие замещенные сульфоновые

кислоты. Также включены соли других относительно нетоксичных соединений, которые обладают кислотным характером, в том числе аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и т. п., и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и т. п. Соли присоединения кислоты могут быть получены посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе. В виде твердых веществ соли могут существовать в кристаллической или аморфной форме или их смесях. Соли также могут существовать в полиморфных формах.

[0051] Применяемый в данном документе термин "множественная миелома" относится к гематологическим состояниям, характеризующимся злокачественными плазматическими клетками, и включает следующие нарушения: моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS); множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска; впервые диагностированную множественную миелому (в том числе впервые диагностированную множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска); множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации и не удовлетворяющую критериям трансплантации; "тлеющую" (индолентную) множественную миелому (в том числе "тлеющую" множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска); активную множественную миелому; солитарную плазмоцитому; экстрамедуллярную плазмоцитому; лейкоз плазматических клеток; множественную миелому центральной нервной системы; миелому легких цепей; несекреторную миелому; миелому иммуноглобулина класса D; миелому иммуноглобулина класса E; и множественную миелому, характеризующуюся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;q32); t(12;14)(p13;q32); или t(6;20)); транслокации MMSET (например, t(4;14)(p16;q32)); транслокации MAF (например, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); или t(14;20)(q32;q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del(17/17p), отличное от гипердиплоидии состояние и приобретение (1q)).

[0052] Применяемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение", если не указано иное, относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, которое подвергали лечению, например, множественной миеломой.

[0053] Термин "предупреждение" включает подавление симптома конкретного заболевания или нарушения, например, множественной миеломы. В некоторых вариантах

осуществления пациенты с множественной миеломой в семейном анамнезе являются кандидатами для применения профилактических схем. Как правило, термин "предупреждение" относится к введению лекарственного средства до появления симптомов, особенно пациентам, подверженным риску развития множественной миеломы.

[0054] Применяемый в данном документе и если не указано иное, термин "осуществление контроля" охватывает предупреждение рецидива конкретного заболевания или нарушения, такого как множественная миелома, у пациента, который страдал им, увеличение времени сохранения ремиссии у пациента, который страдал заболеванием или нарушением, уменьшение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или предотвращения симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подлежащим контролю.

[0055] Применяемый в данном документе "субъект" или "пациент" представляет собой животное, обычно млекопитающее, включая человека, например человека-пациента.

[0056] Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, где у пациентов, у которых была ремиссия множественной миеломы после терапии, наблюдается возвращение клеток миеломы и/или уменьшение количества нормальных клеток в костном мозге.

[0057] Термин "рефрактерный или резистентный" относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения имеются остаточные клетки миеломы и/или уменьшение количества нормальных клеток в костном мозге.

[0058] Применяемый в данном документе термин "индукционная терапия" относится к первому лечению, назначаемому при заболевании, или первому лечению, назначаемому с целью вызвать полную ремиссию заболевания, такого как рак. При применении сама по себе индукционная терапия признается лучшим доступным лечением. Если обнаружен остаточный рак, пациенты получают лечение с помощью другой терапии, называемой повторной индукционной. Если пациент находится в полной ремиссии после индукционной терапии, то назначают дополнительную консолидирующую и/или поддерживающую терапию для продления ремиссии или потенциального излечения пациента.

[0059] Применяемый в данном документе термин "консолидирующая терапия" относится к лечению заболевания, назначаемому после впервые достигнутой ремиссии. Например, консолидирующая терапия рака представляет собой лечение, назначаемое

после того, как рак исчез после начальной терапии. Консолидирующая терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или терапию рака с помощью лекарственных средств. Консолидирующую терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

[0060] Применяемый в данном документе термин "поддерживающая терапия" относится к лечению заболевания, назначаемому после достижения ремиссии или наилучшего ответа с целью предупреждения или замедления рецидива. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

[0061] Применяемый в данном документе термин "ремиссия" представляет собой снижение проявления или исчезновение признаков и симптомов рака, например, множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезают некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезают, хотя рак все еще может оставаться в организме.

[0062] Применяемый в данном документе термин "трансплантат" относится к терапии высокими дозами с сохранением стволовых клеток. Гемопоетические (кровяные) или стволовые клетки костного мозга применяются не в качестве лечения, но для сохранения жизни пациента после терапии высокими дозами, например, химиотерапии и/или облучения с помощью высоких доз. Трансплантат включает "аутологичный" трансплантат стволовых клеток (ASCT), который относится к применению собственных стволовых клеток пациентов, собранных и применяемых в качестве замещающих клеток. В некоторых вариантах осуществления трансплантат также включает tandemный трансплантат или множественные трансплантаты.

[0063] Применяемые в данном документе термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения, если не указано иное, относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении, предупреждении и/или контроле заболевания, например, множественной миеломы, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением, которые подвергали лечению. Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" могут охватывать количество, которое улучшает общую терапию, ослабляет или устраняет симптомы или причины заболевания или нарушения или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[0064] Термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение одного или нескольких терапевтических средств (например, соединения, представленного

в данном документе, и другого средства против множественной миеломы, противоракового средства или средства поддерживающей терапии) либо одновременно, либо параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте осуществления средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время или оказывают свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. В одном варианте осуществления терапевтические средства находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. В другом варианте осуществления терапевтические средства находятся в отдельных композициях или стандартных лекарственных формах.

[0065] Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое обеспечивает лечение, предупреждение или контроль неблагоприятного эффекта от лечения соединением 1 или его энантиомером или смесью энантиомеров, таутомерами, изотопологом или фармацевтически приемлемой солью.

[0066] Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и т. п.

[0067] В контексте рака, такого как множественная миелома, подавление может быть оценено посредством подавления прогрессирования заболевания, подавления роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, подавления факторов, секретируемых опухолью, задерживания появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, снижения частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или снижения тяжести вторичных эффектов заболевания, остановки роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования (TTP), увеличения выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличения общей выживаемости (OS), среди прочего. OS, как применяется в данном документе, означает время от начала лечения до смерти по любой причине. TTP, как применяется в данном документе, означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает случаи смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от введения первой дозы соединения до первого случая прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте осуществления показатели PFS будут вычислены с применением оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого безрезультативного результата лечения, в том числе

прогрессирования заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. В одном варианте осуществления общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигается полный и частичный ответы. В одном варианте осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ $\geq$ частичного ответа (PR), согласно единым критериям ответа IMWG. В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа $\geq$ частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа $\geq$ частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа. В одном варианте осуществления TTR означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа $\geq$ частичного ответа (PR). В исключительном случае полное подавление называются в данном документе как предупреждение или химиопрофилактика. В этом контексте термин "профилактика" включает либо предупреждение начала возникновения клинически очевидного рака в целом, либо предупреждение начала возникновения доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предупреждение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение прогрессирования предраковых клеток в злокачественные клетки. Оно включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

[0068] В определенных вариантах осуществления лечение множественной миеломы может быть оценено с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), с применением определений ответа и конечной точки, представленных ниже.

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
sCR	CR, как определено ниже, плюс нормальное соотношение FLC и отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции ^c
CR	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке крови и моче, и исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и < 5% плазматических клеток в костном мозге ^b
VGPR	М-белок в сыворотке крови и моче обнаруживается с помощью иммунофиксации, но не при электрофорезе, или снижение уровня М-белка в сыворотке крови и моче на 90% или выше плюс уровень М-белка < 100 мг за 24 ч
PR	Снижение уровня М-белка в сыворотке крови на $\geq 50\%$ и снижение уровня М-белка в моче за 24 часа на $\geq 90\%$ или до < 200 мг за 24 часа Если М-белок в сыворотке крови и моче не поддается измерению^d, вместо критериев М-белка требуется снижение разницы между уровнями активных и неактивных FLC на $\geq 50\%$ Если М-белок в сыворотке крови и моче не поддается измерению, и световой анализ в сыворотке крови также не поддается измерению, требуется снижение количества плазматических клеток на $\geq 50\%$ вместо М-белка при условии, что процент плазматических клеток на исходном уровне в костном мозге составлял $\geq 30\%$ В дополнение к вышеперечисленным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется $\geq 50\%$ уменьшение размера плазмочитом мягких тканей

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
SD (не рекомендуется для применения в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описывается с помощью получения оценок времени до прогрессирования)	Несоответствие критериям для CR, VGPR, PR или прогрессирования заболевания

Сокращения: CR, полный ответ; FLC, свободная легкая цепь; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание; sCR, строгий полный ответ; VGPR, очень хороший частичный ответ.

^a Все категории ответа требуют двух последовательных оценок, проводимых в любое время до введения любого нового средства терапии; все категории также не требуют известных доказательств прогрессирования или новых очагов поражений костей, если были выполнены рентгенографические исследования. Для удовлетворения этих требований к ответу не требуются рентгенографические исследования.

^b Подтверждение с помощью повторной биопсии костного мозга не является необходимой.

^c Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении κ/λ. Аномальное соотношение κ/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, составляет κ/λ >4:1 или <1:2.

^d Поддающееся измерению заболевание, определяемое как минимум одним из следующих показателей: плазматические клетки костного мозга ≥ 30%; М-белок сыворотки крови ≥ 1 г/дл (≥ 10 г/л)[10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; анализ FLC в сыворотке крови: уровень вовлеченного FLC ≥ 10 мг/дл (≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение FLC в сыворотке крови является аномальным.

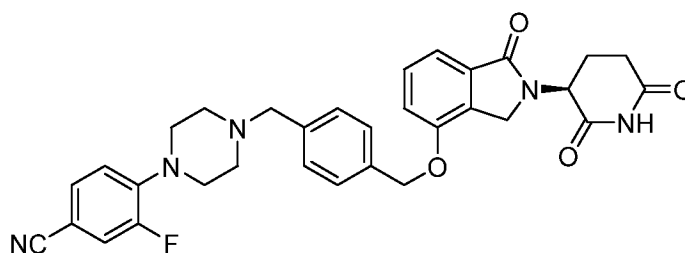
[0069] Применяемый в данном документе статус по шкале ECOG относится к функциональному статусу по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655), как показано ниже.

Показатель	Описание
0	Полностью активен, способен осуществлять все функции, которые был способен осуществлять до заболевания, без ограничений
1	Ограничен в отношении физической нагрузки, но является амбулаторным пациентом и способен выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, работу в офисе.
2	Амбулаторный пациент и способен к самообслуживанию, но не способен выполнять какие-либо активности, связанные с работой. Находится на ногах более приблизительно 50% активного времени суток.
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, прикован к постели или креслу более 50% активного времени суток.
4	Полностью недееспособен. Не способен к какому-либо самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу
5	Мертв

[0070] Если не указано иное, в случае расхождения между изображенной химической структурой соединения, представленного в данном документе, и химическим названием соединения, представленного в данном документе, химическая структура является определяющей.

6.2 Фармацевтические композиции, содержащие соединение 1

[0071] В определенном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции (например, лекарственные формы для перорального применения), содержащие соединение 1:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель.

[0072] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, являются подходящими для перорального введения пациенту. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции,

представленные в данном документе, обладают преимущественными физическими и/или фармакологическими свойствами. Такие свойства включают без ограничения простоту анализа, однородность содержания, свойства текучести при производстве, растворение и биодоступность, а также стабильность. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, характеризуются сроком хранения без охлаждения по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев. В определенных вариантах осуществления "без охлаждения" относится к температуре 20°C или выше. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, хранят в охлажденном состоянии. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, характеризуются сроком хранения по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при хранении в охлажденном состоянии. В одном варианте осуществления свойства фармацевтических композиций, представленных в данном документе, делают их пригодными для немедленного высвобождения (IR).

[0073] Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в подходящие фармацевтические составы, такие как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в стерильных растворах или суспензиях для офтальмологического или парентерального введения, а также в виде препарата для чрескожного введения и сухих порошковых ингаляторов. Как правило, описанные выше соединения составляют фармацевтические композиции с использованием техник и процедур, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999). В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В одном варианте осуществления единичная лекарственная форма для перорального введения представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления единичная лекарственная форма для перорального введения представляет собой каплет. В одном варианте осуществления единичная лекарственная форма для перорального введения

представляет собой капсулу. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, представляют собой капсулы с немедленным высвобождением. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, представляют собой смесь в капсулах (BIC) с немедленным высвобождением (IR).

[0074] Таблетки, капли и капсулы обычно содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг фармацевтической композиции (т. е. активный ингредиент и вспомогательное(-ые) вещество(-а)). Капсулы могут быть любого размера. Примеры стандартных размеров включают №000, №00, №0, №1, №2, №3, №4 и №5. См., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), что включено посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления капсулы, представленные в данном документе, обладают размером №1 или больше, №2 или больше, №3 или больше или №4 или больше.

[0075] В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей смешиваются с подходящим фармацевтическим носителем или средой-носителем. В определенных вариантах осуществления концентрации соединений в композициях при введении эффективны для доставки количества, которое обеспечивает лечение, предупреждение или облегчение одного или нескольких симптомов и/или прогрессирования множественной миеломы.

(a) Формы соединения 1

[0076] Соединение 1 имеет химическое название (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. Способы получения соединения 1 были описаны в патенте США №10357489, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0077] В одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль представлены в фармацевтической композиции в твердой форме. Твердые формы соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли были описаны в заявке на патент США № 16/737739, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0078] В одном варианте осуществления твердая форма является аморфной. В одном варианте осуществления твердая форма является кристаллической. В одном варианте осуществления твердая форма является гидратом. В одном варианте

осуществления твердая форма является ангидридом. В одном варианте осуществления твердая форма является сольватом. В одном варианте осуществления твердая форма является несольватированной.

[0079] Твердые формы могут быть охарактеризованы с помощью ряда способов, известных специалисту в данной области, включая без ограничения рентгеновскую дифракцию монокристаллов, порошковую рентгеновскую дифракцию (PXRD), микроскопию (например, оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термический гравиметрический анализ (TGA) и высокотемпературную микроскопию), динамическую сорбцию паров (DVS), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и ядерно-магнитный резонанс), высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Размер частиц и распределение по размерам твердой формы, представленной в данном документе, могут быть определены традиционными способами, такими как методика расчета рассеяния лазерного излучения.

[0080] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение 1 (т. е. в виде свободного основания). Как используется в данном документе, и если не указано иное, термины "соединение 1" и "свободное основание соединения 1" используются взаимозаменяемо. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является аморфным. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является кристаллическим. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является смесью одной или нескольких аморфных форм и кристаллических форм.

[0081] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой хлористоводородную соль, мезилатную соль, бромистоводородную соль, безилатную соль, гликолятную соль, L-малатную соль, нападисилатную соль, сульфатную соль, тозилатную соль, оксалатную соль, изетионатную соль, малеатную соль, фосфатную соль, малонатную соль, гентизатную соль, L-тарtratную соль, фумаратную соль, цитратную соль, соль R-миндальной кислоты, L-аскорбатную соль, сукцинатную соль, нитратную соль, салицилатную соль, эдизилатную соль, цикламатную соль, эзилатную соль, D-глюкуронатную соль, 4-аминосалицилатную соль, капроатную соль, циннаматную соль, каприлатную соль, камфоратную соль, D-аспартатную соль или D-глутаматную соль. В одном варианте осуществления соль соединения 1 является аморфной. В одном варианте

осуществления соль соединения 1 является кристаллической. В одном варианте осуществления соль соединения 1 является смесью одной или нескольких аморфных форм и кристаллических форм.

[0082] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит хлористоводородную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит мезилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит бромистоводородную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит безилатную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит гликолятную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит L-малатную соль соединения 1.

[0083] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит форму К свободного основания соединения 1, форму К' свободного основания соединения 1 или промежуточную форму между формой К и формой К', или их смесь.

[0084] В одном варианте осуществления форма К представляет собой канальный гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма К представляет собой моногидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления форма К' представляет собой обезвоженный гидрат формы К. В одном варианте осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, форма К' превращается в форму К при увеличении влажности, а форма К превращается в форму К' при уменьшении влажности. Соответственно, в зависимости от степени влажности существуют промежуточные формы между формой К и формой К'. В одном варианте осуществления форма К превращается в форму К', если активность воды не превышает приблизительно 0,11. В одном варианте осуществления форма К' превращается в форму К, если активность воды не ниже приблизительно 0,17.

[0085] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму К, форму К', или промежуточную форму между формой К и формой К', или их смесь, свободного основания соединения 1, которое характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 22,3 и 23,1° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,6, 14,3, 14,6,

16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3 и 23,1° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму К свободного основания соединения 1, которое характеризуется дифрактограммой XRPD, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около 14,2, 18,6 или 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму К' свободного основания соединения 1, которое характеризуется дифрактограммой XRPD, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около 18,0 или 18,8° 2 θ .

[0086] Иллюстративная дифрактограмма XRPD формы К представлена на **фиг. 19**.

[0087] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 8,6, 10,8, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 17,3, 17,5, 18,2, 18,3, 18,6, 20,3, 20,5, 20,9, 21,8, 22,3, 22,5, 23,1, 24,5, 25,1, 25,7, 26,0, 27,4, 27,9 и 31,4° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 8,59, 10,78, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 17,26, 17,45, 18,21, 18,34, 18,62, 20,25, 20,47, 20,87, 21,79, 22,28, 22,45, 23,05, 24,54, 25,05, 25,67, 26,01, 27,43, 27,89 и 31,44° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[0088] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления

дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,8° 2 θ .

[0089] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,21, 14,60, 18,21 и 18,34° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ .

[0090] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2,

18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,21, 14,60, 18,21 и 18,34° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ ± 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ ± 0,02° 2 θ .

[0091] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,21, 14,60, 18,21 и 18,34° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ .

[0092] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,2, 18,3 и 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 18,6, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,8° 2 θ .

[0093] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 18,6° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 18,6, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 18,62° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 18,62, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ .

[0094] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 18,6° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 18,6, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 18,62° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 18,62, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° $2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$.

[0095] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 18,6° 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 18,6, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму,

характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 18,62° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 18,62, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ .

[0096] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,2, 18,3 и 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,8° 2 θ .

[0097] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 20,3° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 20,25° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления

дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° $2\theta \pm 0,04^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° $2\theta \pm 0,04^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° $2\theta \pm 0,04^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° $2\theta \pm 0,04^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° $2\theta \pm 0,04^\circ$ 2 θ .

[0098] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 20,3° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 20,25° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° $2\theta \pm 0,02^\circ$ 2 θ .

[0099] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном

варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и 20,25° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,75° 2 θ .

[00100] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, которая совпадает с дифрактограммой XRPD, представленной на **фиг. 19**.

[00101] Иллюстративная дифрактограмма XRPD формы K' представлена на **фиг. 20**.

[00102] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 8,7, 10,8, 14,4, 14,6, 16,6, 17,4, 17,5, 18,0, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 21,8, 22,4, 22,6, 23,2, 24,7, 25,2, 25,8, 26,2, 26,4, 27,5, 28,1, 31,7 и 38,4° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 8,65, 10,79, 14,36, 14,63, 16,55, 17,35, 17,53, 18,02, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 21,81, 22,36, 22,64, 23,19, 24,68, 25,20, 25,82, 26,17, 26,39, 27,54, 28,08, 31,69 и 38,41° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В

одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00103] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,0, 18,3 и 18,4° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 16,6 и 20,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 20,3° 2 θ .

[00104] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,0, 18,3 и 18,4° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и 20,5° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,2° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,6° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,3° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,02, 18,25 и 18,40° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит

пики при $16,55$ и $20,52^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,65$, $14,36$, $14,63$, $16,55$, $18,02$, $18,25$, $18,40$, $20,52$, $20,92$, $22,36$, $23,19$ и $24,68^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$.

[00105] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $14,6$, $18,0$, $18,3$ и $18,4^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,9$, $22,4$ и $23,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $16,6$ и $20,5^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,7$, $14,4$, $14,6$, $16,6$, $18,0$, $18,3$, $18,4$, $20,5$, $20,9$, $22,4$, $23,2$ и $24,7^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,6^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $14,63$, $18,02$, $18,25$ и $18,40^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,92$, $22,36$ и $23,19^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $16,55$ и $20,52^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,65$, $14,36$, $14,63$, $16,55$, $18,02$, $18,25$, $18,40$, $20,52$, $20,92$, $22,36$, $23,19$ и $24,68^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$.

[00106] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $14,6$, $18,0$, $18,3$ и $18,4^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления

дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и 20,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,02, 18,25 и 18,40° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и 20,52° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,02, 18,25, 18,40, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и 24,68° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,21° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,62° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,25° 2 θ .

[00107] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,3, 18,4 и 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 16,6 и 20,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при около 20,3° 2 θ .

[00108] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,3, 18,4 и 18,8° 2 θ $\pm$ 0,04° 2 θ . В одном варианте

осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,9$, $22,4$ и $23,2^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $16,6$ и $20,5^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,7$, $14,4$, $14,6$, $16,6$, $18,3$, $18,4$, $18,8$, $20,5$, $20,9$, $22,4$, $23,2$ и $24,7^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,2^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,6^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $14,63$, $18,25$, $18,40$ и $18,75^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,92$, $22,36$ и $23,19^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $16,55$ и $20,52^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,65$, $14,36$, $14,63$, $16,55$, $18,25$, $18,40$, $18,75$, $20,52$, $20,92$, $22,36$, $23,19$ и $24,68^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,21^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,62^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,25^\circ 2\theta \pm 0,04^\circ 2\theta$.

[00109] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $14,6$, $18,3$, $18,4$ и $18,8^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $20,9$, $22,4$ и $23,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при $16,6$ и $20,5^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при $8,7$, $14,4$, $14,6$, $16,6$, $18,3$, $18,4$, $18,8$, $20,5$, $20,9$, $22,4$, $23,2$ и $24,7^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $14,2^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $18,6^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при $20,3^\circ 2\theta \pm 0,02^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет

собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,25, 18,40 и 18,75° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и 20,52° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и 24,68° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,21° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,62° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,25° 2 θ $\pm$ 0,02° 2 θ .

[00110] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,6, 18,3, 18,4 и 18,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,9, 22,4 и 23,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,6 и 20,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и 24,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 14,63, 18,25, 18,40 и 18,75° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при 16,55 и 20,52° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и 24,68° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 14,21° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 18,62° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD не содержит пика при 20,25° 2 θ .

[00111] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1,

которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, которая совпадает с дифрактограммой XRPD, представленной на **фиг. 20**.

[00112] В одном варианте осуществления без ограничения какой-либо конкретной теорией, по сравнению с формой К, пики XRPD в форме К' немного смещаются в сторону более высоких значений $^{\circ} 2\theta$, указывая на то, что форма К' характеризуется слегка уплотненной решеткой.

[00113] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму А бромистоводородной соли соединения 1.

[00114] В одном варианте осуществления молярное соотношение соединения 1 к бромистоводородной кислоте в форме А составляет приблизительно 1:1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой моно-бромистоводородную соль соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой несольватированную форму бромистоводородной соли соединения 1. В одном варианте осуществления форма А представляет собой ангидрид бромистоводородной соли соединения 1.

[00115] Иллюстративная дифрактограмма XRPD формы А бромистоводородной соли соединения 1 представлена на **фиг. 21**.

[00116] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит бромистоводородную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 14,4, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 18,8, 19,3, 20,2, 20,7, 22,4, 22,8, 23,3, 24,0, 26,0, 26,4, 26,9, 27,7, 28,5, 29,6 и $31,1^{\circ} 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00117] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит бромистоводородную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными

приблизительно в следующих положениях: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 15,7, 15,9, 17,1, 17,2, 17,7, 18,8, 19,3, 19,5, 19,6, 20,2, 20,3, 20,7, 22,5, 22,8, 23,3, 23,9, 24,1, 26,0, 26,3, 26,8, 27,7 и 31,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

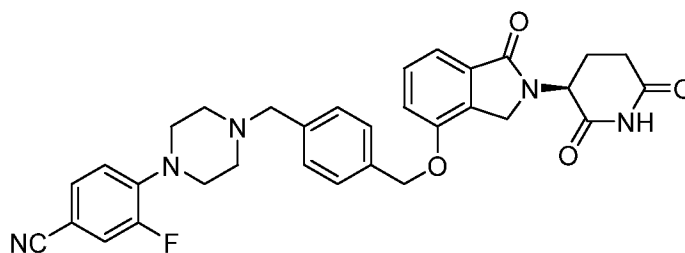
[00118] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит бромистоводородную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 10,3, 19,3 и 24,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 17,1 и 20,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 12,8 и 15,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 10,3, 12,8, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 19,3, 20,7, 24,0 и 26,0° 2 θ .

[00119] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит бромистоводородную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, которая совпадает с дифрактограммой XRPD, представленной на **фиг. 21**.

[00120] В одном варианте осуществления картины XRPD получены с помощью Cu-K α -излучения.

(b) Фармацевтическая композиция бромистоводородной соли соединения 1

[00121] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая 1) бромистоводородную соль, соединения 1:



1,

2) смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала, 3) гидроксипропилцеллюлозу (HPMC), 4) натрия крахмалгликолят (SSG) и 5) стеариновую кислоту.

[00122] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 3% вес/вес; 2) носитель или разбавитель в количестве от приблизительно 70 до приблизительно 98% вес/вес; 3) HPMC в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес; 4) SSG в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 8% вес/вес; и при этом носитель или разбавитель представляет собой смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала.

[00123] В одном варианте осуществления бромистоводородная соль соединения 1 представляет собой кристаллическую бромистоводородную соль соединения 1. В одном варианте осуществления бромистоводородная соль соединения 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 10,3, 19,3 и 24,0° 2 θ .

[00124] В одном варианте осуществления количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 3% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5% вес/вес. В одном варианте осуществления количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет от приблизительно 0,16 до приблизительно 0,65% вес/вес.

[00125] В одном варианте осуществления количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет приблизительно 0,05, приблизительно 0,06, приблизительно 0,07, приблизительно 0,08, приблизительно 0,09, приблизительно 0,1, приблизительно 0,11, приблизительно 0,12, приблизительно 0,13, приблизительно 0,14, приблизительно 0,15, приблизительно 0,16, приблизительно 0,17, приблизительно 0,18, приблизительно 0,19, приблизительно 0,2, приблизительно 0,25, приблизительно 0,3, приблизительно 0,35, приблизительно 0,4, приблизительно 0,45, приблизительно 0,5, приблизительно 0,55, приблизительно 0,6, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,75, приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,9, приблизительно 0,95, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7,

приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7, приблизительно 2,8, приблизительно 2,9 или приблизительно 3% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,16% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,65% вес/вес.

[00126] В одном варианте осуществления компонент 2) представляет собой смесь маннита и целлюлозы. В одном варианте осуществления целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (МСС).

[00127] В одном варианте осуществления компонент 2) представляет собой смесь маннита и крахмала. В одном варианте осуществления крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.

[00128] В одном варианте осуществления количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 70 до приблизительно 98% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 80 до приблизительно 90% вес/вес. В одном варианте осуществления количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 85 до приблизительно 86 % вес/вес.

[00129] В одном варианте осуществления количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет приблизительно 70, приблизительно 71, приблизительно 72, приблизительно 73, приблизительно 74, приблизительно 75, приблизительно 76, приблизительно 77, приблизительно 78, приблизительно 79, приблизительно 80, приблизительно 80,5, приблизительно 81, приблизительно 81,5, приблизительно 82, приблизительно 82,5, приблизительно 83, приблизительно 83,5, приблизительно 84, приблизительно 84,5, приблизительно 85, приблизительно 85,5, приблизительно 86, приблизительно 86,5, приблизительно 87, приблизительно 87,5, приблизительно 88, приблизительно 88,5, приблизительно 89, приблизительно 89,5, приблизительно 90, приблизительно 91, приблизительно 92, приблизительно 93, приблизительно 94, приблизительно 95, приблизительно 96, приблизительно 97 или приблизительно 98% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 85 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 86 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет

приблизительно 85,35 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 85,84 % вес/вес.

[00130] В одном варианте осуществления количество маннита составляет от приблизительно 35 до приблизительно 93% вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет от приблизительно 5 до приблизительно 35% вес/вес. В одном варианте осуществления количество маннита составляет от приблизительно 50 до приблизительно 80 % вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество маннита составляет от приблизительно 65 до приблизительно 66% вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет приблизительно 20% вес/вес.

[00131] В одном варианте осуществления количество маннита составляет приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 61, приблизительно 62, приблизительно 63, приблизительно 64, приблизительно 65, приблизительно 66, приблизительно 67, приблизительно 68, приблизительно 69, приблизительно 70, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 85, приблизительно 90 или приблизительно 93% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 65,35 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 65,84 % вес/вес.

[00132] В одном варианте осуществления количество целлюлозы составляет приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 30 или приблизительно 35% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 20 % вес/вес.

[00133] В одном варианте осуществления количество крахмала составляет приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 30 или приблизительно 35% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 20 % вес/вес.

[00134] В одном варианте осуществления весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:20. В одном варианте осуществления весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита

составляет от приблизительно 1:1,3 до приблизительно 1:15. В одном варианте осуществления весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:1,7 до приблизительно 1:8. В одном варианте осуществления весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4. В одном варианте осуществления весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет приблизительно 1:3,3.

[00135] В одном варианте осуществления НРМС представляет собой НРМС Е5.

[00136] В одном варианте осуществления количество НРМС составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество НРМС составляет от приблизительно 1 до приблизительно 9% вес/вес. В одном варианте осуществления количество НРМС составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес. В одном варианте осуществления количество НРМС составляет от приблизительно 3 до приблизительно 7% вес/вес. В одном варианте осуществления количество НРМС составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес.

[00137] В одном варианте осуществления количество НРМС составляет приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9, приблизительно 9,5 или приблизительно 10% вес/вес. В одном варианте осуществления количество НРМС составляет приблизительно 5% вес/вес.

[00138] В одном варианте осуществления SSG представляет собой SSG с низким pH.

[00139] В одном варианте осуществления количество SSG составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество SSG составляет от приблизительно 1 до приблизительно 9% вес/вес. В одном варианте осуществления количество SSG составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес/вес. В одном варианте осуществления количество SSG составляет от приблизительно 3 до приблизительно 7% вес/вес. В одном варианте осуществления количество SSG составляет от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес.

[00140] В одном варианте осуществления количество SSG составляет приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2,

приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9, приблизительно 9,5 или приблизительно 10% вес/вес. В одном варианте осуществления количество SSG составляет приблизительно 5% вес/вес.

[00141] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется pH (например, pH суспензии) от приблизительно 4,2 до приблизительно 5,8. В одном варианте осуществления pH составляет от приблизительно 4,4 до приблизительно 4,8. В одном варианте осуществления pH составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 4,7. В одном варианте осуществления pH составляет приблизительно 4,5. В одном варианте осуществления pH составляет приблизительно 4,6. В одном варианте осуществления pH составляет приблизительно 4,7.

[00142] В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 8% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет от приблизительно 1 до приблизительно 7% вес/вес. В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет от приблизительно 2 до приблизительно 6% вес/вес. В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет от приблизительно 3 до приблизительно 5% вес/вес.

[00143] В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5 или приблизительно 8% вес/вес. В одном варианте осуществления количество стеариновой кислоты составляет приблизительно 4% вес/вес.

[00144] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется средним размером частиц от приблизительно 100 до приблизительно 250 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D10 от приблизительно 15 до приблизительно 100 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D10 от приблизительно 30 до приблизительно 100 мкМ. В одном варианте осуществления

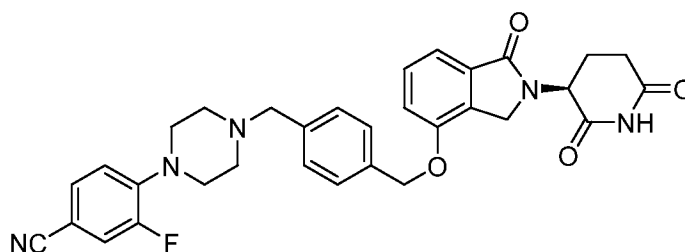
фармацевтическая композиция характеризуется D50 от приблизительно 80 до приблизительно 250 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D50 от приблизительно 100 до приблизительно 250 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D90 от приблизительно 180 до приблизительно 650 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D90 от приблизительно 280 до приблизительно 650 мкМ.

[00145] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2% вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 64 до приблизительно 67% вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес; 4) SSG с низким рН в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 3 до приблизительно 5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве приблизительно 0,16% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 65,84% вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве приблизительно 5% вес/вес; 4) SSG с низким рН в количестве приблизительно 5% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 4% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 70 до приблизительно 280 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка, эквивалентная от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,4 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 70 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 4 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 140 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 2 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 210 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 280 мг.

[00146] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,7 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 64 до приблизительно 67% вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес; 4) SSG с низким рН в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 3 до приблизительно 5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве приблизительно 0,65 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 65,35 % вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве приблизительно 5% вес/вес; 4) SSG с низким рН в количестве приблизительно 5% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 4% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 70 до приблизительно 280 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка, эквивалентная от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,6 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 70 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 3 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 140 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 210 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 280 мг.

(с) Фармацевтическая композиция свободного основания соединения 1

[00147] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая 1) соединение 1:



1,

2) смесь маннита и крахмала, 3) стеарилфумарат натрия и 4) необязательно фумаровую кислоту.

[00148] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 4% вес/вес; 2) смесь маннита и крахмала в количестве от приблизительно 90 до приблизительно 99,5% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 10% вес/вес.

[00149] В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой кристаллическое соединение 1. В одном варианте осуществления соединение 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ .

[00150] В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 4% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 2% вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,13 до приблизительно 1,33% вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,13 до приблизительно 0,27 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,27 до приблизительно 0,5 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,67 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,67 до приблизительно 1,33 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет от приблизительно 1,33 до приблизительно 2,67 % вес/вес.

[00151] В одном варианте осуществления количество соединения 1 составляет приблизительно 0,05, приблизительно 0,06, приблизительно 0,07, приблизительно 0,08, приблизительно 0,09, приблизительно 0,1, приблизительно 0,11, приблизительно 0,12, приблизительно 0,13, приблизительно 0,14, приблизительно 0,15, приблизительно 0,16, приблизительно 0,17, приблизительно 0,18, приблизительно 0,19, приблизительно 0,2, приблизительно 0,25, приблизительно 0,3, приблизительно 0,35, приблизительно 0,4, приблизительно 0,45, приблизительно 0,5, приблизительно 0,55, приблизительно 0,6, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,75, приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,9, приблизительно 0,95, приблизительно 1,

приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7, приблизительно 2,8, приблизительно 2,9, приблизительно 3, приблизительно 3,1, приблизительно 3,2, приблизительно 3,3, приблизительно 3,4, приблизительно 3,5, приблизительно 3,6, приблизительно 3,7, приблизительно 3,8, приблизительно 3,9 или приблизительно 4% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,13 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,27 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,5 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 0,67 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 1,33 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 2,67 % вес/вес.

[00152] В одном варианте осуществления крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.

[00153] В одном варианте осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 90 до приблизительно 99,5% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 95 до приблизительно 99% вес/вес. В одном варианте осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 97 до приблизительно 99% вес/вес.

[00154] В одном варианте осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет приблизительно 90, приблизительно 90,5, приблизительно 91, приблизительно 91,5, приблизительно 92, приблизительно 92,5, приблизительно 93, приблизительно 93,5, приблизительно 94, приблизительно 94,5, приблизительно 95, приблизительно 95,5, приблизительно 96, приблизительно 96,5, приблизительно 97, приблизительно 97,5, приблизительно 97,6, приблизительно 97,7, приблизительно 97,8, приблизительно 97,9, приблизительно 98, приблизительно 98,1, приблизительно 98,2, приблизительно 98,3, приблизительно 98,4, приблизительно 98,5, приблизительно 98,6, приблизительно 98,7, приблизительно 98,8, приблизительно 98,9, приблизительно 99 или приблизительно 99,5% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 98 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 99 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 97,67

% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 98,5 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 98,73 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 98,87 % вес/вес.

[00155] В одном варианте осуществления количество маннита составляет от приблизительно 60 до приблизительно 89% вес/вес, и количество крахмала составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30% вес/вес. В одном варианте осуществления количество маннита составляет от приблизительно 77 до приблизительно 79% вес/вес, и количество крахмала составляет приблизительно 20% вес/вес.

[00156] В одном варианте осуществления количество маннита составляет приблизительно 60, приблизительно 65, приблизительно 70, приблизительно 71, приблизительно 72, приблизительно 73, приблизительно 74, приблизительно 75, приблизительно 76, приблизительно 77, приблизительно 78, приблизительно 79, приблизительно 80, приблизительно 81, приблизительно 82, приблизительно 83, приблизительно 84, приблизительно 85 или приблизительно 89% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 78 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 79 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 77,67 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 78,5 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 78,73 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 78,87 % вес/вес.

[00157] В одном варианте осуществления количество крахмала составляет приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25 или приблизительно 30% вес/вес. В одном варианте осуществления количество составляет приблизительно 20 % вес/вес.

[00158] В одном варианте осуществления весовое соотношение крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:9. В одном варианте осуществления весовое соотношение крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:2,5 до приблизительно 1:6. В одном варианте осуществления весовое соотношение крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:4,5. В одном варианте осуществления весовое соотношение крахмала и маннита составляет приблизительно 1:3,9.

[00159] В одном варианте осуществления количество стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 3% вес/вес. В одном варианте осуществления количество стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 % вес/вес.

[00160] В одном варианте осуществления количество стеарилфумарата натрия составляет приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7, приблизительно 2,8, приблизительно 2,9, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5 или приблизительно 5% вес/вес. В одном варианте осуществления количество стеарилфумарата натрия составляет приблизительно 1% вес/вес.

[00161] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция не содержит фумаровой кислоты.

[00162] В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес (от общего веса фармацевтической композиции). В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 6% вес/вес. В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 % вес/вес. В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3 % вес/вес.

[00163] В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет приблизительно 0,1, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9, приблизительно 9,5 или приблизительно 10% вес/вес. В одном варианте осуществления количество фумаровой

кислоты составляет приблизительно 1% вес/вес. В одном варианте осуществления количество фумаровой кислоты составляет приблизительно 3 % вес/вес.

[00164] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН (например, рН суспензии) от приблизительно 2,1 до приблизительно 8,7. В одном варианте осуществления рН составляет от приблизительно 4,4 до приблизительно 4,8. В одном варианте осуществления рН составляет от приблизительно 4,5 до приблизительно 4,7. В одном варианте осуществления рН составляет приблизительно 4,5. В одном варианте осуществления рН составляет приблизительно 4,6. В одном варианте осуществления рН составляет приблизительно 4,7.

[00165] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется средним размером частиц от приблизительно 70 до приблизительно 250 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется средним размером частиц от приблизительно 120 до приблизительно 200 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D10 от приблизительно 30 до приблизительно 100 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D10 от приблизительно 60 до приблизительно 90 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D50 от приблизительно 110 до приблизительно 280 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D50 от приблизительно 130 до приблизительно 250 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D90 от приблизительно 240 до приблизительно 580 мкМ. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется D90 от приблизительно 350 до приблизительно 560 мкМ.

[00166] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2% вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 78 до приблизительно 79% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 0,13% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,87% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве

приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 75 до приблизительно 300 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,4 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 75 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 4 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 1 размера.

[00167] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 78 до приблизительно 79% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 0,27 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,73 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 75 до приблизительно 300 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 75 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 4 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 1 размера.

[00168] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,6 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 78 до приблизительно 79% вес/вес и частично

прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 0,5 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,5 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 80 до приблизительно 300 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,5 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 80 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 4 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 1 размера.

[00169] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,4 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 77 до приблизительно 78 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 1,33 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 77,67 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом от приблизительно 75 до приблизительно 300 мг, и в одном варианте осуществления представлена дозировка от приблизительно 1 до приблизительно 4 мг соединения 1 (свободное основание). В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция характеризуется общим весом приблизительно 75 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 4 размера. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция

композиция характеризуется общим весом приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержится в капсуле 1 размера.

[00170] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,6% вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 75 до приблизительно 76% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 0,5% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 75,5% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 3% вес/вес.

[00171] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,4 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 76 до приблизительно 77 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 % вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 1,33 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 76,67 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 1 % вес/вес.

[00172] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,4 % вес/вес; 2) маннит в количестве от приблизительно 74 до приблизительно 75 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве от приблизительно 19 до приблизительно

21% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5% вес/вес. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве приблизительно 1,33 % вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 74,67 % вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 3% вес/вес.

(d) Дополнительные варианты осуществления фармацевтических композиций

[00173] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ. Дополнительные вспомогательные вещества включают без ограничения смачивающее средство, солюбилизатор, стабилизатор кристаллизации, антиадгезив и ингибитор осаждения.

[00174] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, необязательно дополнительно содержат одно или несколько из полисорбатов (например, Tween 80), полоксамера (например, Poloxamer 188), лаурилсульфата натрия (SLS), HPBCD, VitE-TPGS, HPMCAS (например, HPMCAS-LF), HPMC (например, HPMC E3), PVP (например, PVP VA64 или PVP K30), HPC (например, HPC EXF) и талька.

[00175] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в данном документе, составлены в капсулу. В одном варианте осуществления капсула представляет собой капсулу HPMC. В одном варианте осуществления капсула представляет собой желатиновую капсулу.

[00176] Как правило, композиции составлены для однократного введения. Для составления композиции массовую долю соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают в выбранной среде-носителе в эффективной концентрации таким образом, что в состоянии, которое подвергают лечению, наступает облегчение или улучшение. Фармацевтические носители или среды-носители, подходящие для введения соединений, представленных в данном документе, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области техники, которые подходят для конкретного способа введения.

[00177] Кроме того, соединения могут быть составлены в качестве единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомальные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткани, такие как липосомы, нацеленные на опухоли, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомальные составы могут быть получены, как известно в данной области техники. Вкратце, липосомы, такие как мультиламеллярные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина мозга (молярное соотношение 7:3) на внутренней поверхности колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в данном документе, в фосфатно-буферном солевом растворе, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и встряхивают колбу до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, гранулируют центрифугированием, а затем повторно суспендируют в PBS.

[00178] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов в отношении пациента, которого подвергают лечению. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в настоящем документе, а затем экстраполирована оттуда для дозировок для людей.

[00179] Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от всасывания, распределения в тканях, инактивации, метаболизма и скорости выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, графика дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, доставляемое количество достаточно для ослабления одного или нескольких симптомов рака, включая солидные опухоли и опухоли, происходящие из кроветворной ткани.

[00180] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного нанесения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные средства, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая

кислота и бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, ручки, одноразовые шприцы или флаконы с одной или несколькими дозами, изготовленные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

[00181] В случаях, если соединения проявляют недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают без ограничения использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

[00182] После смешивания или добавления соединения(й), полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т. п. Форма получаемой в результате смеси зависит от ряда факторов, в том числе предполагаемого способа введения и растворимости соединения в выбранном носителе или связующем веществе. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов заболевания, нарушения или состояния, которое подвергается лечению, и может быть определена эмпирически.

[00183] Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и пероральные растворы или суспензии и эмульсии масло-вода, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводят в стандартных лекарственных формах или множественных лекарственных формах. Стандартные лекарственные формы, используемые в данном документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для субъекта-человека и субъектов-животных и упакованным индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточного для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, средой-носителем или разбавителем. Примеры стандартных лекарственных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Стандартные лекарственные формы можно вводить в виде дробных частей или кратных им количеств. Множественная

лекарственная форма представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в отдельный контейнер, для введения в форме отдельных стандартных лекарственных форм. Примеры множественных лекарственных форм включают флаконы, бутылочки с таблетками или капсулами или бутылочки с пинтами или галлонами. Следовательно, множественная лекарственная форма представляет собой множество стандартных лекарственных форм, которые не разделены в упаковке.

[00184] Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100%, при этом остальную часть составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемая нетоксичная композиция образуется путем включения любого из обычно используемых вспомогательных веществ, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактоза, крахмал, стеарат магния, тальк, производные целлюлозы, кроскармеллоза натрия, глюкоза, сахароза, карбонат магния или сахарин натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы с длительным высвобождением, такие как без ограничения имплантаты и микрокапсулированные системы доставки и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, сложные полиортоэфир, полимолочная кислота и другие. Способы получения таких композиций известны специалистам в данной области.

[00185] Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы с временным высвобождением или покрытия.

[00186] Композиции могут включать другие активные соединения для получения требуемых комбинаций свойств. Представленные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, также могут быть преимущественно введены в терапевтических или профилактических целях вместе с другим фармакологическим средством, известным в данной области техники, имеющим ценность для лечения одного или нескольких заболеваний или медицинских состояний, упомянутых в данном документе, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

(е) Способ получения лекарственных форм

[00187] Фармацевтические композиции (лекарственные формы), представленные в данном документе, могут быть получены любым из способов фармацевтики, но все способы включают стадию приведения активного ингредиента в сочетание со вспомогательным веществом, которое составляет один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного смешивания (например, прямого смешивания) активного ингредиента с жидкими вспомогательными веществами или мелкодисперсными твердыми вспомогательными веществами или и тем, и другим, а затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы (например, с помощью способов вальцевания (RC), HSWG, уплотнения и/или инкапсуляции). При желании таблетки можно покрыть посредством стандартных методик с применением или без применения воды.

[00188] Лекарственная форма, представленная в данном документе, может быть получена путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со вспомогательным веществом, как указано выше, и/или поверхностно-активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Инкапсуляция лекарственных форм, представленных в данном документе, может быть осуществлена с помощью капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы, альгината кальция или желатина.

[00189] В некоторых вариантах осуществления активные ингредиенты и вспомогательные вещества непосредственно смешиваются и загружаются, например, в капсулу или прессуются непосредственно в таблетки. В некоторых случаях лекарственная форма с прямым смешиванием может быть более предпочтительной, чем уплотненная (например, вальцеванием) лекарственная форма. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма с прямым смешиванием может быть более предпочтительной, чем уплотненная (например, вальцеванием) лекарственная форма, поскольку способ прямого смешивания может привести к лучшей стабильности молекул, которые чувствительны к разложению при механическом усилии (например, при уплотнении). В некоторых вариантах осуществления прямое смешивание также помогает минимизировать разложение активного ингредиента.

[00190] В некоторых вариантах осуществления способ вальцевания включает смешивание внутригранулярных ингредиентов в блендере, деагломерацию с помощью конусной мельницы и прохождение через роликовый пресс и мельницу для получения гранул. В способе вальцевания уплотненный материал часто измельчается на более мелкие частицы для дальнейшей обработки. Целью этой стадии производства является уменьшение размера частиц материала. Затем измельченный материал смешивается с другими ингредиентами перед изготовлением конечной лекарственной формы.

[00191] В некоторых вариантах осуществления способ влажного гранулирования с большим усилием сдвига (HSWG) включает предварительное смешивание внутригранулярных ингредиентов, добавление воды при перемешивании, грануляцию влажной массы, сушку в псевдоожиженном слое, совместное измельчение, окончательное смазывание и инкапсулирование.

[00192] Для определенных активных ингредиентов, в частности, для соединения с низкой растворимостью, размер частиц активного ингредиента уменьшается до тонкодисперсного порошка, чтобы помочь увеличить скорость сольюбилизации активного ингредиента. Увеличение скорости сольюбилизации часто необходимо для эффективного всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. Тем не менее, для того чтобы тонкодисперсные порошки можно было непосредственно смешивать и загружать в капсулы, вспомогательные вещества предпочтительно должны обеспечивать определенные характеристики, которые делают ингредиенты пригодными для способа прямого смешивания. Примеры таких характеристик включают без ограничения приемлемые характеристики потока. Таким образом, в одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены использование и композиции, включающие вспомогательные вещества, которые могут обеспечить характеристики, делающие полученную смесь пригодной для способа прямого смешивания, например, хорошие характеристики текучести.

6.3 Способы применения

[00193] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение указанной фармацевтической композиции пациенту.

[00194] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ предупреждения множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, для применения в способе предупреждения множественной миеломы, где способ включает введение указанного соединения пациенту.

[00195] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ контроля множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, для применения в способе контроля множественной миеломы, где способ включает введение указанного соединения пациенту.

[00196] В одном варианте осуществления в данном документе также предусмотрены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7) пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа, как определено Международными едиными критериями ответа для множественной миеломы (IURC), у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения повышения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования или выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения повышения выживаемости без прогрессирования у пациента, включающие

введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения повышения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения повышения времени до прогрессирования у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы достижения повышения выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с множественной миеломой.

[00197] В данном документе также предусмотрены способы осуществления лечения пациентов, которые ранее подвергались лечению множественной миеломы, но не отвечают на стандартные средства терапии, а также пациентов, которые ранее не подвергались лечению. Кроме того, охватываются способы осуществления лечения пациентов, которые подвергались хирургическому вмешательству в попытке лечения множественной миеломы, а также пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Также в данном документе предусмотрены способы осуществления лечения пациентов, которые ранее подвергались трансплантационной терапии, а также пациентов, которые не подвергались трансплантационной терапии.

[00198] Способы, предусмотренные в данном документе, включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой. Способы, предусмотренные в данном документе, включают предупреждение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой. Способы, предусмотренные в данном документе, включают контроль множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой. В некоторых таких вариантах осуществления миелома представляет собой первичную, вторичную, третичную, четырехкратно или пятикратно рецидивирующую множественную миелому. В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, способствуют уменьшению, поддержанию или устранению минимального остаточного заболевания (MRD). В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают осуществление лечения,

предупреждение или контроль различных типов множественной миеломы, таких как моноклональная гаммапатия неопределенного генеза (MGUS), множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска, впервые диагностированная множественная миелома (в том числе впервые диагностированная множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска), удовлетворяющая и не удовлетворяющая критериям трансплантации множественная миелома, "тлеющая" (индолентная) множественная миелома (в том числе "тлеющая" множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска), активная множественная миелома, солитарная плазмоцитома, экстрамедуллярная плазмоцитома, лейкоз плазматических клеток, множественная миелома центральной нервной системы, миелома легких цепей, несекреторная миелома, миелома иммуноглобулина класса D и миелома иммуноглобулина класса E, путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В другом варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают осуществление лечения, предупреждение или контроль множественной миеломы, характеризующейся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;q32); t(12;14)(p13;q32); или t(6;20)); транслокации MMSET (например, t(4;14)(p16;q32)); транслокации MAF t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); или t(14;20)(q32;q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del(17/17p), отличное от гипердиплоидии состояние и приобретение (1q)), путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

[00199] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве индукционной терапии. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии.

[00200] В одном конкретном варианте осуществления способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

[00201] В одном варианте осуществления способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. В некоторых таких вариантах осуществления множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной. В одном варианте осуществления множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая рецидивирует в течение 12 месяцев после первого лечения. В еще одном варианте осуществления множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая характеризуется генетическими аномалиями, например, одной или несколькими из $\text{del}(17/17\text{p})$ и $\text{t}(14;16)(\text{q}32;\text{q}32)$. В некоторых таких вариантах осуществления множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной в отношении одного, двух или трех предшествующих средств лечения.

[00202] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию Q331. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R273H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132N. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337L. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию W146. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261T. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161T.

[00203] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53 дикого типа.

[00204] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа.

[00205] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией одного или нескольких онкогенных факторов. В одном варианте осуществления один или несколько онкогенных факторов выбраны из группы, состоящей из C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, циклина D1 и циклина D. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией C-MAF. В одном варианте множественная миелома характеризуется активацией MAFB. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией FGFR3 и MMset. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией C-MAF, FGFR3 и MMset. В одном варианте множественная миелома характеризуется активацией циклина D1. В одном варианте множественная миелома характеризуется активацией MAFB и циклина D1. В одном варианте множественная миелома характеризуется активацией циклина D.

[00206] В одном варианте множественная миелома характеризуется одной или несколькими хромосомными транслокациями. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(14;16). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(14;20). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(4;14). В одном варианте осуществления хромосомные транслокации представляют собой t(4;14) и t(14;16). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(11;14). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(6;20). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(20;22). В одном варианте хромосомные транслокации представляют собой t(6;20) и t(20;22). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(16;22). В одном варианте хромосомные транслокации представляют собой t(14;16) и t(16;22). В одном варианте хромосомные транслокации представляют собой t(14;20) и t(11;14).

[00207] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 Q331, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 K132N, активацией MAFB и хромосомной транслокацией в t(14;20). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией C-MAF и

хромосомной транслокацией в t(14;16). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией FGFR3, MMset и C-MAF и хромосомными транслокациями в t(4;14) и t(14;16). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в t(11;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 R337L, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в t(11;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 W146, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 S261T, активацией MAFB и хромосомными транслокациями в t(6;20) и t(20;22). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 E286K, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 R175H, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в t(4;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 E258K, активацией C-MAF и хромосомными транслокациями в t(14;16) и t(16;22). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией MAFB и циклина D1 и хромосомными транслокациями в t(14;20) и t(11;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 A161T, активацией циклина D и хромосомной транслокацией в t(11;14).

[00208] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации. В другом варианте осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, не удовлетворяющую критериям трансплантации.

[00209] В еще других вариантах осуществления множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, через менее 12 месяцев) после исходного лечения. Во все еще других вариантах осуществления множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, через менее 12 месяцев) после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В другом варианте осуществления множественная миелома является рефрактерной в отношении леналидомида. В другом варианте осуществления множественная миелома является рефрактерной в отношении

помалидомида. В некоторых таких вариантах осуществления предполагается, что множественная миелома является рефрактерной в отношении помалидомида (например, посредством молекулярной характеристики). В другом варианте осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной в отношении 3 или более средств лечения и подвергалась воздействию ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомеиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомеида), или является дважды рефрактерной в отношении ингибитора протеасом и иммуномодулирующего соединения. Во все еще других вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной в отношении 3 или более предшествующих средств терапии, в том числе, например, моноклонального антитела к CD38 (mAb к CD38, например, даратумумаба или изатуксимаба), ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомеида) или является дважды рефрактерной в отношении ингибитора протеасом или иммуномодулирующего соединения и mAb к CD38. Во все еще других вариантах осуществления множественная миелома является трижды рефрактерной, например, множественная миелома является рефрактерной в отношении ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомеиба или маризомиба), иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомеида) и одного другого активного средства, как описано в данном документе.

[00210] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения и/или контроля множественной миеломы, в том числе рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы у пациентов с нарушением функции почек или его симптомом, включающие введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, имеющему рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому с нарушением функции почек.

[00211] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения и/или контроля множественной миеломы, в том числе рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы у ослабленных пациентов или с симптомом ослабленности, включающие введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции,

представленной в данном документе, ослабленному пациенту, имеющему множественную миелому. В некоторых таких вариантах осуществления ослабленный пациент характеризуется отсутствием критериев, удовлетворяющим индукционной терапии, или непереносимостью лечения с помощью дексаметазона. В некоторых таких вариантах осуществления ослабленный пациент является лицом пожилого возраста, например, старше возраста 65 лет.

[00212] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, где множественная миелома представляет собой множественную миелому, рецидивирующую/рефрактерную в отношении четвертой линии.

[00213] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве индукционной терапии, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации.

[00214] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации, до другой терапии или трансплантации.

[00215] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации, до другой терапии и/или трансплантации. В некоторых вариантах

осуществления другая терапия перед трансплантацией представляет собой лечение с помощью химиотерапии или соединения 1.

[00216] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, при этом множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска, которая является рецидивирующей или рефрактерной в отношении одного, двух или трех предыдущих средств лечения.

[00217] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, не удовлетворяющую критериям трансплантации.

[00218] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 2 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,25 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,25 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 25 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мг в сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг в сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг в сутки или от приблизительно 1 до приблизительно 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления

терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 мг в сутки до приблизительно 0,4 мг в сутки.

[00219] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 или приблизительно 25 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6 или приблизительно 0,7 мг в сутки.

[00220] В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения 1 для состояний, описанных в данном документе, находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 25 мг в сутки, предпочтительно вводимых в виде однократной дозы один раз в сутки или в виде разделенных доз в течение суток. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг в сутки. Конкретные дозы в сутки предусматривают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг в сутки. Более конкретные дозы в сутки включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в сутки.

[00221] В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 или 25 мг в сутки. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 1, 2, 3, 4 или 5 мг в сутки.

[00222] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от приблизительно 0,001 до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 4 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 2 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,05 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,04 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,03 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,02 мг/кг/сутки, от

приблизительно 0,001 до приблизительно 0,01 мг/кг/сутки или от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,005 мг/кг/сутки.

[00223] Вводимая доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/сутки. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены как мг/м²/сутки. Специалист в данной области техники может легко понять, как преобразовать дозы из мг/кг/сутки в мг/м²/сутки с учетом либо роста, либо веса субъекта, либо и того, и другого (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/сутки для человека массой 65 кг примерно эквивалентна 38 мг/м²/сутки.

[00224] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению посредством одного из способов, представленных в данном документе, не подвергался терапии для лечения множественной миеломы до введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению посредством одного из способов, представленных в данном документе, подвергался терапии для лечения множественной миеломы до введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению с помощью одного из способов, предусмотренных в данном документе, развилась устойчивость к лекарственным средствам в отношении терапии множественной миеломы. В некоторых таких вариантах осуществления у пациента развилась устойчивость к одному, двум или трем средствам терапии для лечения множественной миеломы, при этом средства терапии выбраны из моноклонального антитела к CD38 (mAb к CD38, например, даратумумаба или изатуксимаба), ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или аваддомида).

[00225] Способы, предусмотренные в данном документе, охватывают осуществление лечения пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 65 лет. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта пожилого возраста с множественной миеломой, такого как субъект в возрасте старше 65 лет. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта пожилого возраста с множественной миеломой, такого как субъект в возрасте старше 75 лет.

[00226] В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может вводиться пероральным, парентеральным (например, внутримышечной, внутривенной, CIV, внутрицистемной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или в виде имплантата), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, подязычным или наружным (например, трансдермальным или местным) путями введения. Фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, может быть составлена, отдельно или вместе, в подходящей единице дозирования с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и средами-носителями, подходящими для каждого пути введения.

[00227] В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят перорально. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят внутривенно.

[00228] Фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, может быть доставлена в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или в течение определенного времени, например, в виде непрерывной инфузии в течение определенного времени или разделенных болюсных доз в течение определенного времени. Соединения, описанные в данном документе, при необходимости можно вводить многократно, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабильное течение заболевания или регрессия, или пока у пациента не наступит прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяется способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физический осмотр, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгена, САТ, ПЕТ или МРТ-сканирование и других общепринятых способов оценки.

[00229] Фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, можно вводить один раз в сутки (QD или qd) или разделить на несколько суточных доз, таких как два раза в сутки (BID или bid), три раза в сутки (TID или tid) и четыре раза в сутки (QID или qid). Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. один раз в сутки в течение последовательных дней или каждый день), дробным, например, в циклах (т. е. включая дни, недели или месяцы отдыха без введения лекарственного средства). Подразумевается, что используемый в данном документе термин "один раз в сутки"

означает, что терапевтическое соединение вводят один раз или больше одного раза в сутки, например, в течение определенного периода времени. Подразумевается, что термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение вводят один раз в сутки в течение непрерывного периода времени, составляющего от по меньшей мере 7 дней до 52 недель. Подразумевается, что используемые в данном документе термины "прерывистый" или "прерывисто" означают прекращение и начало с любыми регулярными или нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми недель подряд, затем период отдыха без введения вплоть до одной недели) или введение по чередующимся дням. Подразумевается, что используемый в данном документе термин "цикличность" означает, что терапевтическое соединение вводят один раз в сутки или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется один раз в сутки в течение двух - шести дней, затем период отдыха без введения в течение пяти - семи дней.

[00230] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно суточной дозы до приблизительно месячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят дважды в сутки. Еще в одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят трижды в сутки. Еще в другом варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят четыре раза в сутки.

[00231] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 20 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 15 дней с

последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 10 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 7 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 4 дней с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в цикле лечения, который предусматривает период введения не более 3 дней с последующим периодом отдыха.

[00232] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 14 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 10 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 7 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 5 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 4 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 3 дней, за которым следует период отдыха.

[00233] В одном варианте осуществления период отдыха составляет от приблизительно 2 дней до приблизительно 11 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от приблизительно 2 дней до приблизительно 10 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 2 дня. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 3 дня. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 4 дня. В одном варианте осуществления период отдыха составляет приблизительно 5 дней. В одном

период введения, составляющий не более 5 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 5 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 3 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 11 дней. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 5 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 9 дней. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 5 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 2 дня. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий не более 3 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 4 дня.

[00236] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-21 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5 7-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-7 7-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-10 и дни 15-24 28-дневного цикла (в данном документе называется циклом дозирования 20/28). В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-3 и дни 15-18 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-7 и дни 15-21 28-дневного цикла (в данном документе называется циклом дозирования 14/28). В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5 и дни 15-

19 28-дневного цикла (в данном документе называется циклом дозирования 10/28). В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-3 и дни 15-17 28-дневного цикла (в данном документе называется циклом дозирования 6/28).

[00237] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-14 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-4 и 8-11 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5 и 8-12 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5 и 11-15 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-5, 8-12 и 15-19 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-4, 8-11 и 15-18 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-4, 8-10 и 15-17 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-3 и 8-11 21-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дни 1-3 и 11-13 21-дневного цикла.

[00238] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, можно повторять в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл

лечения предусматривает от 1 до приблизительно 4 циклов. В определенных вариантах осуществления все циклы 1-4 представляют собой 28-дневные циклы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят в течение 1-13 циклов из 28 дней (например, приблизительно 1 год). В определенных случаях циклическая терапия не ограничена количеством циклов, и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях предусматривать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

[00239] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 5,0 мг/сутки или 10 мг/сутки, с введением один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки или 0,8 мг/сутки, с введением один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг, в дни 1-10 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг, в дни 1-10 и 15-24 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг, в дни 1-10 и 15-24 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, дважды в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг, в дни 1-3 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, дважды в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг,

0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг, в дни 1-3 и 15-19 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, дважды в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг, в дни 1-3 и 15-17 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, дважды в дни при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,2 мг, в дни 1-3 и 15-17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в дни 1-3 (утро и вечер), день 14 (только вечер), дни 15 и 16 (утро и вечер) и день 17 (только утро) 28-дневного цикла, например, в цикле 1.

[00240] Для ясности следует отметить, что, если не указано иное, упоминаемые в данном документе дозы соединения 1 относятся к количеству свободного основания соединения 1. В случае использования, например, фармацевтически приемлемой соли соединения 1, приведенные выше количества должны быть подобраны соответствующим образом.

6.4 Комбинированная терапия со вторым активным средством

[00241] Фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, также можно дополнительно комбинировать или применять в сочетании со (например, до, во время или после) средством общепринятой терапии, включая без ограничения хирургическое вмешательство, биологическую терапию (в том числе иммунотерапию, например, с помощью ингибиторов контрольных точек), лучевую терапию, химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию или другую терапию без применения лекарственных средств, применяемую в настоящее время для лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы. Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе, и средства общепринятой терапии может обеспечить уникальную схему лечения, которая является неожиданно эффективной у определенных пациентов. Не ограничиваясь теорией, считается, что фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты при одновременном применении со средством общепринятой терапии.

[00242] Как обсуждалось в другом разделе в данном документе, в данном документе охвачен способ уменьшения, осуществления лечения и/или предупреждения неблагоприятных или нежелательных эффектов, ассоциированных со средством общепринятой терапии, в том числе без ограничения хирургическим вмешательством,

химиотерапией, лучевой терапией, биологической терапией и иммунотерапией.

Фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, и другой активный ингредиент можно вводить пациенту до, во время или после возникновения неблагоприятного эффекта, ассоциированного со средством общепринятой терапии.

[00243] Фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, также можно комбинировать или применять в комбинации с другими терапевтическими средствами, применимыми для лечения и/или предупреждения множественной миеломы, описанной в данном документе.

[00244] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ осуществления лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в комбинации с одним или несколькими вторыми активными средствами, и необязательно в комбинации с лучевой терапией, трансфузиями крови или хирургическим вмешательством.

[00245] Применяемый в данном документе термин "в комбинации" предусматривает применение более чем одного средства терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако применение термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором средства терапии (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят пациенту с заболеванием или нарушением. Первое средство терапии (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как фармацевтическая композиция, представленная в данном документе) можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно с или следом за (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введением второго средства терапии (например, профилактического или терапевтического средства) субъекту. В данном документе также рассматривается трехкомпонентное средство терапии, а также четырехкомпонентное средство терапии. В одном варианте осуществления второе средство терапии представляет собой дексаметазон.

[00246] Введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, и одного или нескольких вторых активных средств пациенту может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями

введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного средства (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток).

[00247] Путь введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе, не зависит от пути введения второго средства терапии. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят перорально. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят перорально или внутривенно, а второе средство терапии можно вводить перорально, парентерально, внутривенно, внутриаартериально, трансдермально, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, с помощью липосом, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазным способом, посредством местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, с помощью доставки в жировую ткань, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме медленного высвобождения. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, и второе средство терапии вводят одним и тем же способом введения, перорально или IV. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят одним способом введения, например, с помощью IV введения, тогда как второе средство (средство для лечения множественной миеломы) вводят другим способом введения, например, перорально.

[00248] В одном варианте осуществления второе активное средство вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в сутки в количестве, составляющем от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 350 мг или от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг. Конкретное количество второго активного средства будет зависеть от конкретного применяемого средства, типа множественной миеломы, подлежащей лечению или контролю, тяжести и стадии заболевания и количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, и любых необязательных дополнительных активных средств, одновременно вводимых пациенту.

[00249] Один или несколько вторых активных ингредиентов или средств можно применять вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, представленных в данном документе. Вторыми активными

средствами могут быть большие молекулы (например, белки), малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы) или средства клеточной терапии (например, клетки с CAR).

[00250] Примеры вторых активных средств, которые можно применять в способах и композициях, описанных в данном документе, включают одно или несколько из мелфалана, винкристина, циклофосфамида, этопозиды, доксорубицина, бендамустина, обинутумаба, ингибитора протеасом (например, бортезомида, карфилзомида, иксазомида, опрорумаба или мариумаба), ингибитора гистондеацетилазы (например, панобиностата, ACY241), ингибитора BET (например, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-она, EP11313 и EP11336), ингибитора BCL2 (например, венетоклакса или навитоклакса), ингибитора MCL-1 (например, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 или S63845), ингибитора LSD-1 (например, ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или их соли), кортикостероидов (например, преднизолона), дексаметазона; антитела (например, антитела к CS1, такое как элотузумаб; антитела к CD38, такое как даратумумаб или изатуксимаб; или антитела к BCMA, или конъюгат антитела, такой как GSK2857916 или BI 836909), ингибитора контрольных точек (как описано в данном документе) или клеток с CAR (как описано в данном документе).

[00251] В одном варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, представленных в данном документе, представляет собой дексаметазон.

[00252] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 4 мг, в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 4 мг, в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 4 мг, в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 4 мг, в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе,

осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20 мг, в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20 мг, в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20 мг, в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20 мг, в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20 мг, в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

[00256] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 10, 15 и 22 цикла 1. В некоторых других вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 28-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 3, 15 и 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе, составляющей 40 мг, в дни 1, 3, 14 и 17 цикла 1.

[00257] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой бортезомиб. Еще в одном варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой даратумумаб. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, с ингибитором протеасом, как описано в данном документе, ингибитором CD38, как описано в данном документе, и кортикостероидом, как описано в данном документе.

[00258] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой

панобиностат. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00259] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой ACY241. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00260] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой винкристин. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00261] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой циклофосфамид. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00262] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой этопозид. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00263] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой доксорубин. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00264] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой венетоклакс. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00265] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в

способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой AMG176. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00266] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой MK665. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00267] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой GSK525762A. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00268] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой OTX015. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00269] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00270] В другом варианте осуществления второе активное средство, используемое вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль (например, безилатную соль). В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение дексаметазона.

[00271] В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят в комбинации с ингибиторами контрольных точек. В одном варианте осуществления один ингибитор контрольных точек применяют в

комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе. В другом варианте осуществления два ингибитора контрольных точек применяют в комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе. В еще одном варианте осуществления три или больше ингибиторов контрольных точек применяют в комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе.

[00272] Применяемый в данном документе термин "ингибитор контрольных точек иммунного ответа" или "ингибитор контрольных точек" относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, подавляют, или модулируют активность одного или нескольких белков контрольных точек, или препятствуют их активности. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86, и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки контрольных точек иммунного ответа, по-видимому, регулируют и поддерживают аутоотолерантность и продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа предусматривают антитела или являются производными антител.

[00273] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4. Примеры антител к CTLA-4 включают без ограничения антитела, описанные в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720 и 7605238, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой тремелиумаб (также известный как тицилиумаб или CP-675206). В другом варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилиумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилиумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилиумаб продается под торговым наименованием Yervoy™.

[00274] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают

без ограничения ингибиторы, описанные в патентах США №№ 7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149 и публикациях патентных заявок согласно PCT №№ WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте.

[00275] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым наименованием Opdivo™. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым наименованием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. Антитело CT-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении рецидива острого миелоидного лейкоза (AML). В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально сконструирована способность связывать Fc-гамма-рецептор I, и которое характеризуется уникальным профилем связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени.

[00276] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

[00277] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2

представляет собой антитело к PD-L2. В одном варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[00278] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

[00279] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело к B7-H3 (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).

[00280] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор TIM3 (Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домен 3) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

[00281] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к OX40. В одном варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой антитело к OX-40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[00282] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к GITR. В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518.

[00283] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[00284] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870893.

[00285] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (rhIL-15).

[00286] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

[00287] В определенных вариантах осуществления средства комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, содержат два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек одного и того же или другого класса). Более того, средства комбинированной терапии, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или несколькими вторыми активными средствами, описанными в данном документе, если это подходит для лечения заболеваний, описанных в данном документе, и понятно из уровня техники.

[00288] В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, можно использовать в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими на своей поверхности один или несколько химерных антигенных рецепторов (CAR) (например, модифицированной иммунной клеткой). Как правило, CAR содержат внеклеточный домен из первого белка, (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления, как только внеклеточный домен связывается с белком-мишенью, таким как опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA), посредством внутриклеточного сигнального домена генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и уничтожения клетки, экспрессирующей белок-мишень.

[00289] Внеклеточные домены: внеклеточные домены CAR связываются с представляющим интерес антигеном. В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен CAR предусматривает рецептор или часть рецептора, которые связываются с указанным антигеном. В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен предусматривает или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный домен предусматривает или представляет собой одноцепочечный Fv-домен (scFv). Одноцепочечный Fv-домен может содержать, например, V_L , связанную с V_H гибким

линкером, где указанные V_L и V_H происходят из антитела, которое связывает указанный антиген.

[00290] В определенных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в данном документе, представляет собой опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой без ограничения Her2, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), альфа-фетопrotein (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретицин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), эпителиальный мембранный белок (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназу, антиген, ассоциированный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант III эпидермального фактора роста), мезотелин, PAP (простатическую кислую фосфатазу), простеин, TARP (белок, представляющий собой Т-клеточный рецептор гамма, синтезирующийся с альтернативной рамки считывания), Trp-r8, STEAPI (трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1, пронизывающий мембрану шесть раз), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок жидкости, образующийся при макрокистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы, распознаваемый Т-лимфоцитами; MART-I), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую енолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофизис, тиреоглобулин, тиреоидный транскрипционный фактор-1, димерную форму изофермента пируваткиназы типа M2 (опухоль M2-PK), аномальный белок gas или аномальный белок p53. В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой интегрин $\alpha\nu\beta3$ (CD61), галактин или Ral-B.

[00291] В определенных вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой раковый/тестикулярный (CT) антиген, например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCP1 или TPTE.

[00292] В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой углевод или

ганглиозид, например, fuc-GM1, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т. п.

[00293] В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой альфа-актинин-4, Bage-1, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барр, слитый белок ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, нео-PAP, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфатизомеразу, Gage 3, 4, 5, 6, 7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназу, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 папилломавируса человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-катенин, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, теломеразу, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

[00294] В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой AML-ассоциированный опухолевый антиген, как описано в S. Anguille *et al*, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

[00295] Специалистам в данной области техники известны другие опухолеассоциированные и опухолеспецифические антигены.

[00296] Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и ТАА, пригодные для конструирования химерных антигенных рецепторов, известны из уровня техники, как и нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

[00297] В определенных конкретных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом химерного антигенного рецептора, представляет собой антиген, обычно не считающийся TSA или ТАА, но, тем не менее, ассоциированный с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В определенных вариантах осуществления, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, ассоциированный с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста,

цитокины или интерлейкины могут предусматривать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулин-подобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли также могут создавать гипоксическую среду рядом с опухолью. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой фактор, ассоциированный с гипоксией, например, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α или HIF-3 β . Опухоли также могут вызывать локальное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы, представляющие собой молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP, также известные как алармины). Таким образом, в определенных других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, хроматин-ассоциированный белок 1 высокомолекулярной группы (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, кальгранулин B), сывороточный амилоид A (SAA), или может представлять собой дезоксирибонуклеиновую кислоту, аденозинтрифосфат, мочевую кислоту или гепаринсульфат.

[00298] Трансмембранный домен: в определенных вариантах осуществления внеклеточный домен CAR присоединен к трансмембранному домену полипептида посредством линкерной, спейсерной или шарнирной полипептидной последовательности, например, последовательности из CD28 или последовательности из CTLA4.

Трансмембранный домен можно получать из трансмембранного домена любого трансмембранного белка, или трансмембранный домен может происходить из него, и может предусматривать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен можно получать, например, из CD8, CD16, рецептора цитокина и рецептора интерлейкина или рецептора фактора роста и т. п., или может происходить из них.

[00299] Внутриклеточные сигнальные домены: в определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой или предусматривает внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный сигнал о связывании антигена, который необходим для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Как правило, этот домен или мотив содержит или представляет собой ITAM (иммунорецепторный активирующий мотив на основе тирозина). ITAM-содержащие

полипептиды, подходящие для CAR, предусматривают, например, дзета-цепь CD3 (CD3 ζ) или ее ITAM-содержащие части. В конкретном варианте осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ . В других конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен происходит из цепи рецептора лимфоцитов, белка из комплекса TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В определенных вариантах осуществления CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или несколько костимулирующих доменов или мотивов могут представлять собой или могут содержать одну или несколько из костимулирующей полипептидной последовательности CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), костимулирующей полипептидной последовательности 4-1BB (CD137) или костимулирующей полипептидной последовательности индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), или другого костимулирующего домена или мотива, или любую их комбинацию.

[00300] CAR также может содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив выживания Т-клеток может представлять собой любую полипептидную последовательность или мотив, который способствует выживанию Т-лимфоцитов после стимуляции антигеном. В определенных вариантах осуществления мотив выживания Т-клеток представляет собой CD3, CD28, внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-12, внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-15, внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-21 или внутриклеточный сигнальный домен рецептора трансформирующего фактора роста β (TGF β), или получен из них.

[00301] Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут являться, например, Т-лимфоцитами (Т-клетками, например, CD4⁺ Т-клетками или CD8⁺ Т-клетками), цитотоксическими лимфоцитами (CTL) или естественными киллерами (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях и способах, предусмотренных в данном документе, могут являться наивными Т-лимфоцитами или МНС-рестриктированными Т-лимфоцитами. В определенных вариантах осуществления Т-лимфоциты представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL). В определенных вариантах осуществления Т-лимфоциты были выделены из биоптата опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биоптата опухоли. В определенных других вариантах осуществления Т-клетки были выделены или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных

из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, подлежащие применению для получения модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, можно выделять с применением принятых в данной области техники рутинных способов, например, сбора крови с последующим аферезом и необязательно выделением или сортировкой клеток, опосредованными антителами.

[00302] Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными по отношению к индивидууму, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В определенных других вариантах осуществления модифицированные иммунные клетки являются аллогенными по отношению к индивидууму, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. Если для получения модифицированных Т-лимфоцитов используются аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки, предпочтительно отбирать Т-лимфоциты или NK-клетки, которые будут снижать вероятность реакции трансплантат против хозяина (GVHD) у индивидуума. Например, в определенных вариантах осуществления для получения модифицированных Т-лимфоцитов отбирают вирус-специфические Т-лимфоциты; ожидается, что такие лимфоциты будут характеризоваться значительно сниженной нативной способностью связываться с любыми реципиентными антигенами и, таким образом, активироваться ими. В определенных вариантах осуществления степень опосредованного реципиентом отторжения аллогенных Т-лимфоцитов можно снизить посредством совместного введения хозяину одного или нескольких иммуносупрессивных средств, например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосфамида и т. п.

[00303] Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3 ζ и костимулирующий домен CD28, можно размножать с применением антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к гранулам; см., например, патенты США №№ 5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466 и 6905681.

[00304] Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать "суицидный ген" или "предохранитель", который позволяет при необходимости уничтожить практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в определенных вариантах осуществления могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте осуществления модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцируемую каспазу, например, индуцируемую каспазу 9 (icaspase9), например, слитый

белок, полученный из каспазы 9 и белка, связывающего FK506 человека, обеспечивающий димеризацию при применении специфического фармацевтического препарата, представляющего собой малую молекулу. См. Straathof *et al.*, *Blood* 105(11):4247-4254 (2005).

[00305] В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы в комбинации с Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). В определенных вариантах осуществления Т-клетка с CAR в комбинации нацелена на антиген созреваия В-клеток (BCMA), и в более конкретных вариантах осуществления Т-клетка с CAR представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка с CAR представляет собой JCARH125.

7. ПРИМЕРЫ

[00306] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы с помощью следующих неограничивающих примеров.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СОЕДИНЕНИЯ 1-HBr

7.1 Исследование совместимости лекарственных средств и вспомогательных веществ

[00307] Для определения подходящих вспомогательных веществ для капсульного состава проводили бинарное исследование совместимости лекарственного средства и вспомогательного вещества. Список вспомогательных веществ из различных функциональных классов, которые оценивали, приведен в следующей таблице. При рассмотрении состава с низкой дозой, где разбавитель составляет большую часть композиции, соотношение API и разбавителя составляло 1:400; для других вспомогательных веществ соотношение составляло 1:50.

Таблица 1. Список образцов, оцененных на совместимость с лекарственным веществом

Функция	Вспомогательное вещество	Класс	Соотношение
API	Соединение 1-HBr	NA	1
Разбавитель	Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel 102	1:400
	Высушенный распылением моногидрат лактозы	Fast Flo 316	1:400
	Маннит	Pearlitol SD100	1:400

	Частично прежелатинизированный крахмал	Lycatab C (крахмал 1500)	1:400
Гранулы	Гранулированный сахар (25/30) меш	Suglets	1:400
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	Ac-di-Sol SD-711	1:50
	Кросповидон/поливинилполипирролидон	Kollidon CL	1:50
	Натрия крахмалгликолят	Explotab типа A	1:50
	Натрия крахмалгликолят (низкий уровень pH)	Explotab типа B	1:50
Связующее/стабилизатор кристаллизации	HPMC E5	Hypromellose E5	1:50
	PVP K90	Plasdone K90	1:50
	HPC EXF	Klucel EXF	1:50
Вещество, способствующее скольжению	Осажденный диоксид кремния	Syloid 244FP	1:50
	Высокодисперсный диоксид кремния	Cabosil M5P	1:50
Смазывающее вещество	Стеарилфумарат натрия	PRUV	1:50
	Стеариновая кислота	Kolliwax	1:50
	Стеарат магния	Hyqual	1:50

[00308] Лекарственное вещество и вспомогательные вещества распределяли в заранее определенных соотношениях, перемешивали с помощью вихревого смесителя в течение 30 секунд, а затем распределяли в необходимое количество флаконов для исследования стабильности. Эти флаконы (в условиях открытой чашки Петри) подвергали воздействию условий 50°C/0% RH и 50°C/75% RH в течение 2 и 4 недель соответственно. Контрольные образцы хранили в холодильнике при 5°C. Селективные образцы проверяли в отношении химических продуктов разложения и потери хиральной чистоты (превращение S-изомера в R-изомер) через 2 недели. Образцы, которые показывали >3% химического разложения, исключали из испытания через 4 недели.

[00309] Ниже перечислены основные пути разложения, которые могут ограничивать срок годности: (1) гидролиз; (2) окисление и (3) потеря хиральной чистоты. Общие уровни содержания химических примесей и хиральных примесей в образцах после

воздействия напряжения в течение 2 недель и 4 недель сравнивали с контрольными образцами, которые представлены на **фиг. 1А** и **фиг. 1В** соответственно.

[00310] Лекарственное вещество соединения 1-HBr. Контрольный образец показывал 0,2% химических примесей и 0,3% хиральных примесей. Уровень химических примесей увеличился до 0,35% после 2-недельного и до 0,77% после 4-недельного воздействия при 50°C/75% RH. Хиральная примесь увеличилась только до 0,4% через 4 недели при этом условии. В сухом состоянии (50°C) не наблюдали значительного изменения ни химических примесей, ни хиральных примесей.

[00311] Разбавители. Микрокристаллическую целлюлозу, маннит, частично прежелатинизированный крахмал и моногидрат лактозы оценивали в качестве разбавителей или носителей. Маннит был наиболее совместим на основе уровней химических и хиральных примесей; профили разложения были аналогичны профилю разложения самого лекарственного вещества. В остальных трех случаях крахмал был более совместим с МСС, а затем с лактозой. В сухом состоянии крахмал показывал немного лучшую совместимость, чем МСС, а при 50°C/75% RH крахмал был лучше, чем МСС. Из четырех разбавителей лактоза показала наибольшее разложение как для химических, так и для хиральных веществ, как при условиях 50°C, так и при 50°C/75% RH. В целом, разбавители были расположены в порядке от наиболее до наименее совместимых следующим образом: маннит > крахмал > МСС > лактоза.

[00312] Разрыхлители. Кроскармеллоза натрия (данные за 2 и 4 недели) и натрия крахмалгликолят с низким pH (данные за 2 недели) проявляли наилучшую совместимость; уровни химических и хиральных примесей были аналогичны или лучше, чем у самого лекарственного вещества. Натрия крахмалгликолят типа А проявлял наименьшую химическую совместимость (6% примесей) после 2 недель при 50°C/75% RH и был исключен из дальнейшей оценки. Кросповидон показывал второй по величине уровень химического разложения и наибольшее количество хиральных примесей. В сухом состоянии все четыре разрыхлителя показывали такую же стабильность, как и чистое лекарственное вещество. В целом, разрыхлители были расположены в следующем порядке: кроскармеллоза натрия $\approx$ натрия крахмалгликолят типа В > кросповидон >> натрия крахмалгликолят типа А.

[00313] Связующее. Среди полимеров, оцениваемых в качестве связующего и стабилизатора кристаллизации, PVP K90 и HPC EXF вызвали значительное снижение хиральной чистоты, а также значительное увеличение общего количества относительных примесей, и только HPMC E5 продемонстрировал совместимость.

[00314] Вещества, способствующие скольжению/антиадгезив. Было показано, что осажденный диоксид кремния катализирует химическое разложение, а также приводит к потере хиральной чистоты. Тем не менее, было установлено, что высокодисперсный диоксид кремния обладает хорошей совместимостью.

[00315] Смазывающее вещество. Было показано, что все три оцениваемых смазывающих вещества обладали превосходной совместимостью без заметного увеличения общего количества сопутствующих примесей и хиральных примесей. В частности, было показано, что стеариновая кислота содержит наименьшее количество общего количества сопутствующих примесей (химических продуктов разложения) по сравнению с двумя другими смазывающими веществами.

[00316] Среди оцениваемых вспомогательных веществ для исследований совместимости лекарственного средства и вспомогательного вещества было отобрано 9 веществ для разработки состава и способа на основании влияния на риски химического и хирального разложения для лекарственного вещества. Таким образом, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, прежелатинизированный крахмал, кроскармеллозу натрия, стеариновую кислоту, НРМС Е5, натрия крахмалгликолят типа В, высокодисперсный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия выбрали для дальнейшей оценки в смесях.

7.2 Разработка состава-прототипа с помощью способа RC

[00317] Партии-прототипы, перечисленные в следующей таблице, были изготовлены с помощью способа RC. Размер партии составлял 500 г. Смеси уплотняли при заданном усилии на валки (4-4,5 кН) для достижения SF ~0,75 при скорости прокатки 1 об/мин и рабочем зазоре 2 мм. Капсулы подвергали ускоренному воздействию в условиях открытой чашки Петри (50°C/0% RH и 50°C/75% RH) и оценивали химическую и хиральную стабильность через 2 и 4 недели. В данном исследовании в качестве базовой линии использовали состав HSWG для свободного основания.

Таблица 2. Композиция партии-прототипа, изготовленная для оценки химической и хиральной стабильности с использованием RC в качестве потенциальной производственной платформы

Ингредиент	PD02- 247A	PD02- 247B	PD02- 247C	PD02- 247E	PD02- 247F
	% вес/вес				
Соединение 1-HBr*	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	0,0	20,0	20,0	20,0	0,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	0,0	0,0	0,0	0,0	33,0
Маннит (Pearlitol SD100)	97,85	77,85	76,85	77,85	64,85
Диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	2,0	2,0	2,0	0,0	2,0
Стеариновая кислота (Kolliwax)	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0
Всего (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**на основе теоретической эффективности 0,8752*

[00318] Результаты химической стабильности приведены на **фиг. 2А**. Состав PD02-247В не демонстрировал наилучшей химической стабильности. Тем не менее, присутствие крахмала в этом составе улучшало стабильность по сравнению с составом PD02-247А и составом PD02-247F, содержащим МСС. Хотя коллоидный диоксид кремния показывал отличную совместимость в бинарном исследовании, состав PD02-247С, содержащий диоксид кремния, демонстрировал наихудшую химическую стабильность. Состав PD02-247Е со стеариновой кислотой в качестве смазывающего вещества показывал значительно лучший профиль химической стабильности среди всех оцененных составов-прототипов. Как показано на **фиг. 2В**, профили хиральной стабильности составов отвечали подобной тенденции. Состав PD02-247Е с маннитом, крахмалом и стеариновой кислотой выбрали для дальнейшей оценки.

7.3 Выбор ведущего состава-прототипа для способа RC

[00319] Оценивали влияние добавления разрыхлителя и связующего вещества на стабильность составов при 0,15% DL (капсулы 0,1 мг), что может повлиять на устойчивость грануляции, стабильность и растворение. Как показано в следующей таблице, партии PD02-292А2, PD02-292В и PD02-292С были изготовлены без разрыхлителя, с кроскармеллозой натрия (CCS) и натрия крахмалгликолятом с низким рН (SSG с низким рН) соответственно. Кроме того, для оценки влияния связующего вещества был разработан состав PD02-332 с HPMC Е5 и CCS. Для оценки влияния разрыхлителя на растворение капсул изготавливали состав без разрыхлителя, состав с CCS и третий состав с CCS и HPMC Е5 при концентрации 1,5% DL (капсулы 2 мг). Все эти партии изготавливали с использованием способа вальцевания. Капсулы подвергали воздействию условий 50°C/0% RH и 50°C/75% RH в условиях открытой чашки Петри для проведения исследований стабильности и растворения.

Таблица 3. Для оценки стабильности изготавливали партии-прототипы

Партии	PD02-292A2	PD02-292B	PD02-292C	PD02-332
Ингредиенты	вес/вес %			
Соединение 1-HBr	0,15	0,15	0,15	0,15
Крахмал 1500	20	20	20	20
Маннит (Pearlitol SD 100)	77,85	72,85	72,85	67,85
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-Sol SD-711)	0	5	0	5
Натрия крахмалгликолят с низким pH (Explotab типа-B)	0	0	5	0
HPMC E5	0	0	0	5
Стеариновая кислота	1	1	1	1
Промежуточный итог	99	99	99	99
Внегранулярная стеариновая кислота	1	1	1	1
Всего	100	100	100	100

[00320] Гидролитические и хиральные продукты разложения представлены на **фиг. 3А, фиг. 3В и фиг. 3С**. При сравнении состава PD02-292A2 без разрыхлителя и состава PD02-292B с кроскармеллозой натрия наблюдали аналогичные продукты разложения в течение четырех недель. При сравнении состава PD02-292B с кроскармеллозой натрия (CCS) и состава PD02-292C с натрия крахмалгликолятом типа В (SSG), состав с SSG типа В демонстрировал значительно лучшие профили стабильности. Семь недель при 50°C и 50°C/75% RH для PD02-292C были даже сравнимы с четырьмя неделями при 50°C и 50°C/75% RH для PD02-292B. Наконец, при сравнении состава PD02-292B с CCS и состава PD02-332, который содержал как CCS, так и HPMC, присутствие HPMC демонстрировало схожую химическую и хиральную стабильность в течение двух недель при 50°C и 50°C/75% RH.

[00321] pH суспензии выбранных составов-прототипов измеряли для оценки pH микросреды и установления склонности к диспропорционированию соли HBr (pKa 6,62, pH_{max} 4,62) в составе. Как показано в следующей таблице, присутствие SSG с низким pH в составе (PD02-292C) приводило к самому низкому pH суспензии, 4,65, что приблизительно соответствует pH_{max} соли. В то время как pH суспензии составов без разрыхлителя, с CCS или CCS и HPMC E5 составляли 5,61 или выше.

Таблица 4. pH суспензии составов-прототипов, оцененный с помощью способа RC

Номер партии	pH суспензии
--------------	--------------

PD02-292A1-готовая смесь (без разрыхлителя)	5,61
PD02-292B-готовая смесь (CCS)	5,64
PD02-292C-готовая смесь (SSG-B)	4,65
PD02-332-готовая смесь (CCS и HPMC)	5,73

[00322] На основании гидролитической и хиральной стабильности и pH суспензии состав, содержащий маннит, крахмал, SSG с низким pH, HPMC E5 и стеариновую кислоту, был выбран в качестве главного состава-прототипа для способа вальцевания.

7.4 Оценка выполнимости производства для способа RC

[00323] Главный состав-прототип PD02-366, как показано в следующей таблице, был изготовлен с использованием способа RC для оценки выполнимости производства состава. Теоретический размер партии составлял 5 кг. Все внутригранулярные ингредиенты смешивали в блендере, деагломерировали с помощью конусной мельницы и пропускали через роликовый пресс и мельницу для получения гранул. Для партии PD02-366 приблизительно половину измельченных гранул затем смешивали с внегранулярным смазывающим веществом с получением конечной смеси, которую затем заключали в оболочки капсул Vcaps Plus HPMC. Для партии PD02-366A оставшуюся половину смешивали с внегранулярным маннитом и смазывающим веществом с получением конечной смеси, которую затем заключали в оболочки капсул Vcaps Plus HPMC. Для испытания CU собрали расслоенные образцы капсул.

Таблица 5. Партии-прототипы, изготовленные для оценки RC в качестве потенциальной производственной платформы

Номер партии	PD02-366	PD02-366A
Твердая фракция в виде ленты	0,67	
Ингредиент	% вес/вес	
Соединение 1-HBr	0,163	0,138
Маннит (Pearlitol 100 SD)	65,84	55,77
Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20	16,94
Натрия крахмалгликолят типа В	5	4,24
HPMC E5	5	4,24
Стеариновая кислота	2	1,69
<i>Внегранулярный</i>		
Маннит SD100	0	15,00
Стеариновая кислота	2,00	2,00

Всего	100,00	100,00
-------	--------	--------

[00324] Проверяли текучесть конечных смесей PD02-366 и PD02-366A с 15% внегранулярного маннита SD100. Значения FFc 4,8 и 5,9 были обнаружены для PD02-366 и PD02-366A соответственно, что демонстрирует, что внегранулярный маннит улучшил поток конечной смеси. PD02-366 характеризуется pH суспензии 4,54. Контроль веса капсулы был более жестким для PD02-366A с % RSD в диапазоне 1,17%-1,68% по сравнению с PD02-366, который находился в диапазоне 1,65%-2,84%.

[00325] Внегранулярный состав PD02-366A обеспечивал низкий AV и более низкий % RSD, возможно, из-за улучшения текучести при включении внегранулярного (15% вес/вес) маннита 100SD. Среднее номинальное содержание (% LC), % RSD и допустимые значения (AV) указаны в следующей таблице.

Таблица 6. Среднее номинальное содержание (% LC) и допустимое значение (AV) партий-прототипов RC

Номер партии	% номинального содержания	Корректировка по весу % LC	Допустимое значение	% RSD	Корректировка по весу % RSD
PD02-366	100,7	100,4	10,8	4,5	2,2
PD02-366A	101,8	103,3	5,1	2,0	1,6

[00326] В заключение способ вальцевания был признан целесообразным способом изготовления для удовлетворения основных характеристик качества лекарственного средства. PD02-366A был выбран в качестве главного состава-прототипа для способа вальцевания. Содержание лекарственного вещества может варьироваться от 0,164% до 0,653% для получения капсул с дозировкой 0,1-1,6 мг. Партию капсул PD02-366A упаковывали по 7 штук в бутылочки из HDPE объемом 100 куб. см и с 2 г осушителя для исследования стабильности ICH.

7.5 Разработка состава-прототипа с помощью способа HSWG

[00327] Партии-прототипы малого масштаба, перечисленные в следующей таблице, изготавливали с использованием способа влажного гранулирования с большим усилием сдвига (HSWG). Размер партии составлял 500 г. Процесс изготовления состоял из следующего: предварительного смешивания внутригранулярных ингредиентов в чаше гранулятора, добавления воды при перемешивании, грануляции влажной массы, сушки в псевдооживленном слое, совместного измельчения, конечного смазывания и инкапсулирования. Химическую и хиральную стабильность этих партий капсул оценивали с использованием оценки стабильности в условиях открытой чашки Петри при

следующих условиях хранения: 50°C/0% RH и 50°C/75% RH в течение двух недель и четырех недель соответственно.

Таблица 7. Партии-прототипы малого масштаба, изготовленные для оценки HSWG в качестве потенциальной производственной платформы

Ингредиент	PD02-248A	PD02-248B	PD02-248C	PD02-248F
	вес/вес %			
Соединение 1-HBr*	0,15	0,15	0,15	0,15
MCC Avicel PH101	0,0	0,0	33,0	33,0
Крахмал 1500	20,0	20,0	0,0	0,0
Маннит (Pearlitol 50C)	77,85	72,85	59,85	54,85
SSG, Explotab типа B	0,0	0,0	0,0	5,0
HPMC E5	0,0	5,0	5,0	5,0
<i>Внегранулярный</i>				
Стеарилфумарат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0
Всего	100	100	100	100

*на основе теоретической эффективности 0,8752

[00328] На основании исследований устойчивости прототипов малого масштаба (фиг. 4А и фиг. 4В) были сделаны следующие наблюдения, которые кратко изложены ниже. При сравнении PD02-248А и 248В (с HPMC), состав с HPMC в качестве связующего значительно улучшал стабильность. При сравнении PD02-248В (с крахмалом) и PD02-248С (с MCC) MCC в качестве разбавителя обеспечивала немного лучшую стабильность, чем состав с крахмалом. При сравнении PD02-248С и PD02-248F (и SSG-типа В) состав с SSG-типа В показывал лучший общий профиль химической и хиральной стабильности. Из первоначального скрининга состава-прототипа выбирали маннит, крахмал, MCC, SSG-типа В, HPMC и SSF для дальнейшей оценки.

7.6 Выбор ведущего состава-прототипа для способа HSWG

[00329] В данном исследовании оценивали воздействия связующего и разрыхлителя в выбранном составе HSWG. Партии-прототипы, указанные в следующей таблице, были изготовлены и оценены в отношении химической и хиральной стабильности, однородности содержания и растворения. Размер партии составлял 3 кг. Стадии изготовления включают следующее: смешивание внутригранулярных вспомогательных веществ в мешках в течение 2 минут, предварительное смешивание в грануляторе, гранулирование (добавление воды 100 г/мин), сушку в псевдоожиженном слое, совместное измельчение, конечное смешивание/смазывание и инкапсулирование.

Таблица 8. Для оценки стабильности изготавливали партии-прототипы

№ партии	PD02-316	PD02-315	PD02-314	PD02-324	PD02-323	PD02-328	PD02-329
	вес/вес %						
Соединение 1-HBr	0,152	0,152	0,152	1,37	1,37	1,37	1,37
Маннит 50C	67,848	67,848	54,85	58,63	53,63	53,63	53,63
Крахмал 1500	20	20	0	0	0	0	0
MCC PH101	0	0	33	33	33	33	33
HPMC E5	5 (в сухом виде)	5 (в сухом виде)	5 (в сухом виде)	5 (в сухом виде)	5 (в сухом виде)	5 (в сухом виде)	5 (коллоидный раствор)
Кроскармеллоза натрия	5	0	5	0	5	0	0
SSG типа B	0	5	0	0	0	5	5
Промежуточный итог	98	98	98	98	98	98	98
Внегранулярный SSF	2	2	2	2	2	2	2
Всего	100	100	100	100	100	100	100

[00330] Гидролитические и хиральные продукты разложения представлены на **фиг. 5A, фиг. 5B и фиг. 5C**. Состав без каких-либо разрыхлителей показывал гораздо более высокую степень разложения, как видно из PD02-248A. При сравнении PD02-248F (SSG-типа B) и PD02-314 (CCS), SSG-типа B снова показывал гораздо лучшую стабильность. Разложение через 11 суток при 50°C/75% RH был уже выше для PD02-314, чем для PD02-248F через 14 суток. Подобное наблюдение было отмечено для PD02-315 (SSG-типа B) по сравнению с PD02-316 (CCS), CCS приводила к более высокому разложению в составе PD02-316. Также, MCC в качестве разбавителя (PD02-314) обеспечивала немного лучшую стабильность, чем состав с крахмалом (PD02-316).

[00331] Для оценки воздействий стеариновой кислоты по сравнению с SSF в качестве смазывающего вещества на стабильность выбранного состава-прототипа были изготовлены PD02-373 и PD02-373A. Размер партии составлял 500 г. Процесс изготовления состоял из предварительного смешивания внутригранулярных ингредиентов в чаше гранулятора с последующим смешиванием с добавлением воды к грануляту, грануляции влажной массы, сушки в псевдоожиженном слое, совместного измельчения, смазывания и инкапсулирования. Композиции представлены в следующей таблице.

Таблица 9. Состав-прототип, изготовленный для оценки влияния стеариновой кислоты на стабильность

№ партии	PD02-373	PD02-373A
Ингредиенты	Количество (вес/вес %)	
Соединение 1-HBr	0,152	0,152
Маннит 50C	55,85	55,85
MCC PH101	30	30
HPMC E5	5	5
SSG с низким pH	5	5
Стеариновая кислота	0	4
Стеарилфумарат натрия	4	0
Всего	100%	100%

[00332] Стеариновая кислота обеспечивала приемлемую химическую и хиральную стабильность на основании данных по стабильности в условиях открытой чашки Петри, как показано на **фиг. 6А**. PD02-373A был также упакован в виде 7 гранул с 2 г осушителя и без него в бутылочку из HDPE объемом 100 мл для проведения исследования стабильности ICH. Результаты одно- и трехмесячной стабильности приведены на **фиг. 6В**. Препарат продемонстрировал отличную стабильность при всех условиях стабильности. Уровни гидролитических продуктов разложения были слегка выше при 40°C/75% RH, чем при 25°C/60% RH. Присутствие осушителя снижало уровни гидролитических продуктов разложения как при условиях 25°C/60% RH, так и при 40°C/75% RH. Количество хиральных примесей лишь незначительно увеличивалось при 40°C/75% RH, и на уровень примеси не влиял осушитель. Кроме того, было установлено, что стеариновая кислота, полученная в способе RC, значительно повышает стабильность состава. Наконец, стеариновая кислота также минимизирует риск диспропорционирования соли. Таким образом, стеариновая кислота была выбрана в качестве смазывающего вещества для дальнейшей оценки.

[00333] Для определения влияния разрыхлителя и связующего на растворение составов капсулы 2 мг (партии PD02-323, 324, 328 и 329) тестировали в отношении растворения *in vitro* с использованием цитратного буфера с pH 4,5 в качестве среды. Испытание на растворение проводили при T=0 и после подвергания воздействию 50°C/0%

RH и 50°C/75% RH в течение 2 недель. Как показано на **фиг. 7**, состав PD02-324 (без разрыхлителя) показывал самое медленное высвобождение, приблизительно 80% в течение 45 минут. Составы PD02-323 (CCS в качестве разрыхлителя) и PD02-328 (с SSG-типа В) показывали весьма сопоставимые профили растворения, демонстрируя отсутствие существенных различий между CCS и SSG-типа В в качестве разрыхлителя. HPMC, добавленный в качестве связующего раствора (PD02-329), улучшал кинетику высвобождения лекарственного средства с высвобождением приблизительно 94% в момент времени 45 мин. Не было обнаружено существенных различий в показателях стабильности при растворении ни при T = 0, ни после хранения при 50°C/75% RH в течение 2 недель для всех партий.

[00334] В конечном итоге, pH суспензии выбранных составов-прототипов измеряли для оценки pH микросреды и установления склонности к диспропорционированию соли HBr (pKa 6,62, pH_{max} 4,62) в составе. Как показано в следующей таблице, присутствие SSG с низким pH в составах PD02-315 и PD02-328 приводило к более низкому pH суспензии, 4,67 и 4,65 соответственно. В то время как pH суспензии составов без разрыхлителя или с CCS было выше 5,4.

Таблица 10. pH суспензии составов-прототипов, оцененный с помощью способа HSWG

Номер партии	pH суспензии
PD02-314 (MNT/ST/CCS)	5,61
PD02-315 (MNT/ST/SSG-B)	4,67
PD02-316 (MNT/ST/CCS)	5,58
PD02-323 (MNT/ST/CCS)	5,66
PD02-324 (MNT/MCC)	5,44
PD02-328 (MNT/MCC/SSG-B)	4,65
PD02-373A (MNT/MCC/SSG-B)	4,52

[00335] На основании гидролитической и хиральной стабильности, характеристик растворения и pH суспензии, состав, содержащий маннит, MCC, SSG с низким pH, HPMC и стеариновую кислоту, был выбран в качестве главного состава-прототипа для способа HSWG.

7.7 Оценка выполнимости производства для способа HSWG

[00336] В дополнение к оценке стабильности и растворения, партии PD02-314, PD02-315, PD02-316, PD02-323, PD02-324, PD02-328 и PD02-329 были охарактеризованы с точки зрения свойств гранул и изменчивости веса капсулы. Капсулы партий PD02-314, 316, 328 и 329 оценивали для анализа.

[00337] Физические характеристики конечной смеси, такие как размер частиц, объемная и насыпная плотности и вес капсулы в способе в % RSD, показаны в следующей таблице. Все партии демонстрировали хороший рост гранул, D_{50} конечной смеси изменялся от 120 до 250 мкм. Все грануляции демонстрировали хорошую текучесть (соотношение Хауснера составляло менее 1,29) и также демонстрировали хороший контроль веса капсулы. В целом, RSD веса капсул в способе составляло менее 1,5%. Значения эффективности выбранных партий (PD02-314, 316, 328 и 329) были приемлемыми и находились в диапазоне 96,9-103,0%.

Таблица 11. Распределение частиц по размеру, плотность и изменение веса в способе (% RSD) готовой смеси партий-прототипов HSWG

Номер партии	Средний размер частиц (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Вес в способе % RSD
PD02-314	115,2	~80	~150	~280	0,47	0,60	0,96-1,46
PD02-315	210,4	~80	~200	~600	0,61	0,77	0,99-1,10
PD02-316	149,3	~50	~150	~450	0,56	0,72	1,18-1,46
PD02-323	116,6	~80	~120	~280	0,54	0,66	0,47-0,61
PD02-324	218,8	~100	~250	~550	0,59	0,70	0,38-0,47
PD02-328	144,7	~80	~150	~350	0,56	0,67	0,43-0,67
PD02-329	229,7	~80	~200	~650	0,57	0,71	0,43-0,58

[00338] В заключение, на основании приемлемых профилей стабильности в условиях открытой чашки Петри и быстрого высвобождения при растворении, а также приемлемых данных анализов, представленных выше, способ HSWG был признан целесообразным процессом производства для удовлетворения основных характеристик качества лекарственного средства.

7.8 Исследование диапазона вспомогательных веществ для состава соединения 1-HBг

[00339] Для определения количественной композиции лекарственного средства соединения 1-HBг для базовых исследований, определяли влияние уровней выбранных внутригранулярных вспомогательных веществ на производство и качественные характеристики капсул. План исследования состоял из 2^3 полных факторных DoE с 2 партиями в центральной точке, как показано в следующей таблице. Три переменными в исследовании были уровни MCC, HPMC и SSG. Уровень API был фиксированным на уровне 0,653% вес/вес для получения капсул с дозировкой (0,4-1,6 мг) путем изменения веса наполнителя. Уровень внегранулярной стеариновой кислоты в данном исследовании

также был зафиксирован на уровне 4% вес/вес. Уровень маннита регулировали таким образом, чтобы довести его до 100%.

Таблица 12. План исследования при изучении диапазона вспомогательных веществ

MCC PH101	HPMC E5	SSG типа B	Маннит 50C	Стеариновая кислота	Соединение 1- HBr	Всего	Номер партии
вес/вес %							
10	3	3	79,347	4	0,653	100	PD02-401
30	7	7	51,347	4	0,653	100	PD02-402
20	5	5	65,347	4	0,653	100	PD02-403
30	3	3	59,347	4	0,653	100	PD02-404
10	7	3	75,347	4	0,653	100	PD02-405
30	7	3	55,347	4	0,653	100	PD02-406
10	3	7	75,347	4	0,653	100	PD02-407
30	3	7	55,347	4	0,653	100	PD02-408
10	7	7	71,347	4	0,653	100	PD02-409
20	5	5	65,347	4	0,653	100	PD02-410

[00340] Распределение частиц по размеру измельченных гранул и объемная и насыпная плотности конечных смесей приведены в следующей таблице. В целом, партии, содержащие более высокую долю HPMC в качестве связующего, приводили к получению гранул с большим средним размером частиц; в то время как партии, содержащие комбинацию высоких уровней MCC и низких уровней HPMC, приводили к получению гранул с самым низким средним размером частиц (PD02-404 и PD02-408) соответственно. Анализ тенденции показывал, что все оцениваемые переменные оказывали статистически значимое влияние на физические свойства гранул с р-значениями 0,00038 и 0,00302 для MCC и HPMC соответственно. Для отдельных компонентов уровень MCC характеризовался отрицательной взаимосвязью с PSD и плотностью, где увеличение уровней MCC приводило к образованию более мелких гранул с более низкой плотностью. Напротив, положительная взаимосвязь плотности и PSD была установлена с увеличением уровня HPMC. Аналогичным образом, изученный уровень SSG не оказывал существенного влияния на PSD, но оказывал влияние на плотность с Р-значением 0,026.

Таблица 13. Распределение частиц по размеру измельченных гранул и плотность готовой смеси

Номер партии	Средний размер частиц (мкм)	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)	BD (г/мл)	TD (г/мл)
PD02-401	178,5	~50	~200	~480	0,63	0,82

PD02-402	157,1	~75	~190	~380	0,50	0,61
PD02-403	160,9	~50	~200	~400	0,56	0,68
PD02-404	109,4	~50	~120	~280	0,53	0,67
PD02-405	213,6	~80	~250	~550	0,59	0,75
PD02-406	168,6	~100	~220	~380	0,54	0,66
PD02-407	109,3	~30	~100	~320	0,57	0,71
PD02-408	109,9	~50	~140	~280	0,50	0,64
PD02-409	234,4	~90	~250	~650	0,59	0,80
PD02-410	159,4	~80	~180	~400	0,54	0,67

[00341] Оценка прилипания выбранных готовых смесей демонстрировала низкую склонность конечных смесей к прилипанию к поверхности набивочного штифта во время процесса инкапсуляции.

[00342] Оценку текучести конечных смесей из всех партий проводили с помощью кольцевого прибора для измерения силы сдвига ячеек. Данные о потоке показывали, что все партии находятся в режиме свободного потока ($ffc > 10$). Предполагали, что влияние потока порошка на изменчивость веса капсулы будет очень низким.

[00343] Для определения риска диспропорционирования соли на свободное основание в составе измеряли pH суспензии в конечных смесях. pH суспензии всех смесей находился в диапазоне от 4,43 до 4,72. Теоретически, степень диспропорционирования может составлять ~1% в диапазоне pH микросреды 4,43-4,72 состава (pKa API составляет 6,62).

[00344] Для оценки гомогенности грануляции проводили анализ измельченных гранул выбранных партий на срезе сита. Среднее значение просеивания при анализе в исследуемых партиях варьировалось в пределах ~93-98%, и значения RSD составляли менее 15%. Исходя из полученных результатов, исследуемые гранулы демонстрировали приемлемую гомогенность, а риски CU были признаны низкими.

[00345] Капсулы отбирали с регулярным интервалом во время процесса инкапсуляции для стратифицированного исследования однородности содержимого. Все партии демонстрировали хороший контроль веса капсул; средний вес капсул партий находился в диапазоне $100 \pm 1\%$, а значение % RSD варьировалось от 0,95% до 2,45%. Все партии демонстрировали приемлемую однородность содержания; средние значения CU варьировались в диапазоне $100 \pm 2\%$, RSD составляли 4,7% или менее, значения AV составляли менее 7, за исключением партии PD02-405 (AV 11,4, RSD 4,7%).

Индивидуальные значения эффективности капсул всех партий варьировались в пределах 93-107%. Высокая изменчивость CU партии PD02-405 может быть связана с относительно

более высокой изменчивостью веса (RSD 2,45%). После коррекции веса значение CU RSD снижалось с 4,7% до 3%. Оптимизация параметров инкапсуляции позволяет дополнительно улучшать вариабельность веса капсулы и, таким образом, вариабельность CU. Анализ тенденций показывал, что переменные состава (уровни MCC, HPMC или SSG) не оказывали существенного влияния на среднее значение CU с поправкой на вес и RSD.

[00346] Показатель растворения 1,6 мг капсул партий PD02-403, 406, 407 оценивали при pH 4,5 (объем среды 500 мл) с помощью устройства для растворения USP тип-II при 50 об/мин. Результаты (**фиг. 8**) показали, что профили растворения трех партий были подобными, но PD02-407, последняя партия с самыми низкими уровнями MCC и HPMC и самым высоким уровнем SSG с низким pH, демонстрировала в целом более быстрое растворение по сравнению с двумя другими партиями.

[00347] Для оценки влияния переменных состава на химическую и хиральную стабильность проводили двухнедельное ускоренное исследование стабильности в условиях открытой чашки Петри при 50°C/0% RH и 50°C/75% RH. Оценивали три партии PD02-401, 402, 403. Данные показали, что диапазоны уровней вспомогательных веществ, оцененные в этом исследовании, не влияли на химическую или хиральную стабильность составов.

[00348] Исследование DoE ряда вспомогательных веществ показало, что уровни вспомогательных веществ, оцененные в данном исследовании, не оказывали практического влияния на такие признаки качества продукта, как CU, растворение и химическая и хиральная стабильность. Партии в центральной точке были изготовлены воспроизводимо и демонстрировали хорошую стабильность и профиль растворения. Исходя из этих наблюдений, в качестве лекарственного средства для исследования биодоступности (БА) для человека был предложен состав в центральной точке, указанный в следующей таблице. Уровень лекарственного средства может варьироваться от 0,164 до 0,653%, а уровень маннита будет скорректирован соответствующим образом. Возможные дозировки капсулы, от 0,1 мг до 1,6 мг, могут быть достигнуты путем изменения веса наполнения капсулы в диапазоне 70-280 мг.

Таблица 14. Выбор оптимизированной композиции состава с помощью способа HSWG на основании исследования DoE ряда вспомогательных веществ для исследования БА человека

Ингредиенты	Количество (вес/вес %)	
	0,164% DL	0,653% DL

Соединение 1-HBr	0,164	0,653
Маннит 50C	65,836	65,347
МСС PH101	20	20
HPMC E5	5	5
SSG с низким pH	5	5
Стеариновая кислота	4	4
Всего	100%	100%
Потенциальная дозировка (мг)	от 0,1 до 0,4	от 0,4 до 1,6
Масса содержимого (мг)	70-280	70-280

7.9 Описание способа производства

[00349] Внутригранулярные ингредиенты API, маннит, МСС, SSG с низким pH и HPMC диспергировали согласно спецификации материалов и загружали в чашу гранулятора. Материалы смешивали в сухом виде и гранулировали путем добавления заранее определенного количества воды к слою порошка в чаше гранулятора. Затем влажные гранулы подавали в сушилку с кипящим слоем и сушили при заданной температуре воздуха на входе. Объем поступающего воздуха регулировали для поддержания приемлемой высоты псевдоожиженного слоя. Высушенные гранулы пропускали через конусную мельницу, а измельченные гранулы далее смешивали с предварительно просеянной стеариновой кислотой в бункерном смесителе для получения конечной смеси. Затем конечную смесь вводили в оболочки капсул Vcaps Plus HPMC при заранее определенном весе наполнителя. Наконец, капсулы обеспыливали и сортировали по весу.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СОЕДИНЕНИЯ 1 В ВИДЕ СВОБОДНОГО ОСНОВАНИЯ

[00350] Следующие составы соединения 1 в виде свободного основания ранее описаны в заявке на патент США № 16/737721, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Для удобства упоминания эти составы в некоторых вариантах осуществления далее называются составами прямого смешивания (DB) со свободным основанием (FB) с фумаровой кислотой (FA).

Таблица 15. Композиции состава свободного основания при 0,13%, 0,5% и 1% DL с помощью способа прямого смешивания

	0,1 мг	0,5 мг	2 мг
--	--------	--------	------

Ингредиенты	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
Соединение 1	0,133	0,5	1,0
Кремния диметилсилилат (Aerosil R972)	0,5		
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)		1,0	2,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)	92,37	91,5	90,0
Фумаровая кислота фармацевтической степени чистоты (порошок)	3,0	3,0	3,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,0	4,0	4,0
Общий вес наполнителя	100,00	100,00	100,00

[00351] Исследование стабильности ICH в сочетании с моделированием ASAP продемонстрировало, что капсулы 0,1 и 0,5 мг составов со свободным основанием, изготовленные способом прямого смешивания, будут обладать приемлемой стабильностью при упаковке в бутылочки из HDPE с 2 г осушителя. Удивительно, но капсулы с дозировкой 2 мг с более высоким уровнем DL, а также с более высоким уровнем Aerosil 200 в качестве антиадгезива (или вещества, способствующего скольжению) демонстрировали наихудшую стабильность. Это наблюдение является неожиданным, и оказалось, что этому способствовал уровень содержания Aerosil в составе. Кроме того, степень чистоты Aerosil, используемого в капсулах с дозировкой 0,1 мг, не является приемлемой для мирового рынка.

[00352] Проводили несколько исследований для оценки влияния вспомогательных веществ или их уровней на качество продукта (стабильность, растворение и т. п.) или технологичность (например, прилипание) и идентичность возможных альтернативных вспомогательных веществ.

7.10 Оценка эффектов коллоидного диоксида кремния

[00353] Для оценки возможности удаления Aerosil из состава проводили оценку технологичности партий без Aerosil. В отсутствие Aerosil в составе в процессе инкапсуляции наблюдали прилипание порошка к набивочному штифту и низкий показатель анализа капсулы. Альтернативный антиадгезивный Cab-O-Sil M5P не улучшал профиль стабильности в ускоренном исследовании в условиях открытой чашки Петри.

7.11 Оценка альтернативных смазывающих веществ

[00354] Для смягчения возможной проблемы слипания состава без Aerosil проводили оценку технологичности составов с более эффективными смазывающими веществами, такими как SSF и стеарат магния. В качестве замены, оценку слипания составов при самом высоком (2,56% вес/вес) прогнозируемой содержании лекарственного вещества с 4% SA, 4% SSF или 2% стеарата магния проводили с помощью симулятора

уплотнения. Также оценивали более высокий уровень SA (8% вес/вес). Композиции перечислены в следующей таблице.

Таблица 16. Составы-прототипы свободного основания с фумаровой кислотой согласно способу прямого смешивания — оценка альтернативных смазывающих веществ на способность к прилипанию

Номер партии	PD01-408-A	PD01-408-B	PD01-408-C	PD01-408-D
Ингредиент	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
Соединение 1	2,56	2,56	2,56	2,56
Маннит (Pearlitol 200 SD)	90,44	86,44	90,44	92,44
Фумаровая кислота фармацевтической степени чистоты (порошок)	3,00	3,00	3,00	3,00
Стеариновая кислота (марки Hystrene 5016 Veg)	4	8		
Стеарилфумарат натрия (PRUV)			4	
Стеарат магния (марки Hyqual Veg)				2
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

[00355] Для оценки способности к прилипанию/пленкообразованию изготавливали 10 прессовок с использованием инструмента с плоской поверхностью 9 мм при каждом усилии сжатия (100 Н, 500 Н и 2500 Н). Поверхность пуансона рассматривали под увеличенной линзой и упорядочивали для определения пленкообразования или прилипания на основании следующих критериев: без помутнения, практически чистая (порядок 0); легкая пыль (минимальное помутнение/порошок, четкие отражения) (порядок 1); небольшое помутнение (слегка рассеянное отражение) (порядок 2); умеренное помутнение (заметное рассеянное и уменьшенное отражение) (порядок 3); сильное помутнение (фактически нет отражения света) (порядок 4); небольшой восковой налет (<1 мм²) (порядок 5); умеренный восковой налет (1~2 мм²) (порядок 6); обширный восковой налет на нескольких участках тиснения (порядок 7); тиснение в основном покрыто налетом (порядок 8); тиснение не видно (порядок 9); прилипание влияет на вес таблетки (порядок 10). Упорядочивание наблюдений за прилипанием/пленкообразованием обобщено в следующей таблице. Результаты показывали, что композиция с 4% SSF оказалась лишь незначительно лучше, чем три другие композиции.

Таблица 17. Краткое описание склонности к прилипанию/пленкообразованию после уплотнения 10 последовательных прессовок с использованием составов-прототипов

Сила (ньютоны)	PD01-408-A (4% SA)	PD01-408-B (8% SA)	PD01-408-C (4% SSF)	PD01-408-D (2% стеарат Mg)
100	3 или 4	1 или 2	1	1 или 2
500	4	3	2 или 3	3 или 4
2500	6	6	5	5 или 6

[00356] В исследовании ускоренной стабильности в условиях открытой чашки Петри капсулы с дозировкой 0,1 мг составов-прототипов с SSF (PD01-405A) или стеаратом Mg (PD01-405B), изготовленные способом прямого смешивания, показывали лучшую стабильность, чем капсулы с дозировкой 0,1 мг с Aerosil 972 (Cap-16). Тем не менее, как было сказано ранее, более поздний состав и капсулы прямой смеси 0,5 мг с Aerosil 200 обладают хорошей стабильностью в упакованном виде. Результаты стабильности показывают, что при соответствующей конфигурации упаковки любое из этих трех смазывающих веществ может быть использовано в составах прямого смешивания.

Таблица 18. Составы-прототипы на основе свободного основания согласно способу DB с использованием альтернативных смазывающих веществ (PD01-405-A/B) при 0,14% DL

Номер партии	PD01-405-A	PD01-405-B	Cap-16
Ингредиент	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
Соединение 1	0,14	0,14	0,13
Маннит (Pearlitol 200 SD)			91,87
Маннит (Pearlitol Flash)*		92,86	94,86
Фумаровая кислота фармацевтической степени чистоты (порошок)		3,00	3,00
Кремния диметилсилилат (Aerosil® R972)			2,00
Стеариновая кислота (марки Hystrene 5016 Veg)			3,00
Стеарилфумарат натрия (PRUV)		4,000	
Стеарат магния (марки Nuqual Veg)			2,00
Всего		100,00	100,00

**Pearlitol Flash* представляет собой совместно обработанную смесь маннита и прежелатинизированного крахмала (~80% - 20% вес/вес).

7.12 Оценка уровня подкисляющего вещества

[00357] Составы-прототипы на основе свободного основания с различными уровнями (0-4% вес/вес) FA были изготовлены с использованием способа смешивания в сухом виде. Композиции состава перечислены в следующей таблице. Составы содержали

Pearlitol flash в качестве разбавителя и не содержали Aerosil. pH суспензии состава находился в диапазоне от 4,3 при 0% FA до 2,2 при 4% FA. В ускоренном исследовании в условиях открытой чашки Петри, даже в условиях высокой температуры и высокой влажности, общая стабильность составов, содержащих до 3% FA, была лучше, чем у состава прямого смешивания на основе свободного основания Cap-16. Композиции представлены в следующей таблице.

Таблица 19. Состав-прототип на основе свободного основания, изготовленный прямым смешиванием — оценка уровней FA

Номер партии	PD01-403-A	PD01-403-B	PD01-403-C	PD01-403-D	PD01-403-E	PD01-403-F
Ингредиент	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с
Соединение 1	0,133	0,133	0,133	0,133	0,133	0,133
Маннит (Pearlitol Flash)*	95,867	95,367	94,867	93,867	92,867	91,867
Фумаровая кислота фармацевтической степени чистоты (порошок)		0,500	1,000	2,000	3,000	4,000
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

*Pearlitol Flash представляет собой совместно обработанную смесь маннита и прежелатинизированного крахмала (~80% - 20% вес/вес).

7.13 Оценка альтернативных разбавителей

[00358] Во время изготовления клинической партии способ DB не был признан надежным из-за изменений в CU, особенно для партии с низким содержанием лекарственного вещества (0,13% вес/вес). Учитывая присущий способу прямого смешивания риск CU при производстве продуктов с низкой дозой, для снижения возможного риска CU проводили оценку альтернативной производственной платформы(платформ), таких как HSWG, FBG, RC.

[00359] Оценивали альтернативные разбавители, такие как маннит, MCC, крахмал, совместно обработанная комбинация маннит/крахмал (Pearlitol flash), которые подходят для способов производства. Оцененные композиции состава приведены в следующей таблице. Партию PD01-403A с Pearlitol flash изготавливали с использованием способа прямого прессования, тогда как партию PD01-596, содержащую маннит 50C, MCC PH101

и прежелатинизированный крахмал, изготавливали с использованием способа HSWG. Несмотря на различия в способах производства, разбавителях и даже смазывающих веществах, оба состава демонстрировали хорошую стабильность.

Таблица 20. Композиции-прототипы на основе свободного основания, изготовленные прямым смешиванием и способом HSWG — оценка альтернативных разбавителей

Номер партии	PD01-403-A	PD01-596
Ингредиент	% вес/вес	% вес/вес
Соединение 1	0,133	0,14
Маннит (Pearlitol 50C)		56,86
Маннит (Pearlitol Flash)*	95,867	
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)		20,00
Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал-1500)		20,00
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,000	
Стеарилфумарат натрия (PRUV)		3,00
Всего	100,00	100,00

**Pearlitol Flash представляет собой совместно обработанную смесь маннита и прежелатинизированного крахмала (~80% - 20% вес/вес).*

[00360] Проводили оценку растворения in vitro партии PD01-596, содержащей MCC. В среде с pH 2,0 высвобождение лекарственного средства было неполным, только от ~85% до 90% высвобождения в течение 60 минут для исходного образца капсулы и после хранения в течение трех месяцев при 40°C/75% RH. Неполное высвобождение лекарственного средства из состава, содержащего MCC, может в перспективе повлиять на биологическую эффективность.

7.14 Оценка SSG как разрыхлителя

[00361] Для уменьшения неполного растворения состава, содержащего MCC, оценивали влияние SSG в качестве разрыхлителя на растворение капсул, поскольку он был совместим со свободным основанием соединения 1. Композиции четырех составов, оцененных в данном исследовании, представлены в следующей таблице. Партии PD01-597, 597A, 660 и 660A изготавливали без SSG, только с внегранулярным SSG, с внутри- и внегранулярным SSG и только с внутригранулярным SSG соответственно. Содержание лекарственного вещества составляло 2,72% с получением капсул с дозировкой 2 мг для исследования растворения. Все партии изготавливали с помощью способа HSWG.

Таблица 21. Составы-прототипы на основе свободного основания, изготовленные способом HSWG — оценка влияния разрыхлителя

Номер партии	PD01-597	PD01-597-A	PD01-660	PD01-660-A
Ингредиент	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с	% вес/вес с
<i>Внутригранулярные вспомогательные вещества</i>				
Соединение 1	2,72	2,72	2,77	2,77
Маннит (Pearlitol 50C)	54,28	44,28	51,23	53,23
Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20,00	20,00	20,00	20,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel MCC, PH-101)	20,00	20,00	20,00	20,00
Натрия крахмалгликолят (Explotab®)			3,00	3,00
<i>Внегранулярные вспомогательные вещества</i>				
Натрия крахмалгликолят (Explotab®)		10,00	2,00	
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	3,00	3,00	1,00	1,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

[00362] Профили растворения в среде с pH 2 всех четырех партий показаны на **фиг.**

9. Растворение партии без SSG (PD0-597) было неполным, общее высвобождение составило только ~80% в момент времени 60 минут. Включение только внегранулярного SSG не улучшало профиль растворения (PD01-597A). В отличие от этого, добавление только внутригранулярного SSG (PD01-660A) и как внутри-, так и внегранулярного SSG (PD01-660) значительно улучшало скорость высвобождения; общее высвобождение составляло ~93% через 60 минут. Результаты указывали на то, что в случае разработки состава, содержащего MCC, SSG может быть добавлен по меньшей мере внутригранулярно для улучшения профиля растворения.

7.15 Разработка способов производства

[00363] Для определения подходящего способа производства, который был бы не только масштабируемым, но и сохранял все основные характеристики качества лекарственного продукта, оценивали различные производственные платформы, а именно: прямое смешивание, вальцевание и влажное гранулирование с большим усилием сдвига. Как показано на **фиг. 10A**, было обнаружено, что химическая и хиральная стабильность состава на основе свободного основания с использованием одной и той же композиции (см. таблицу ниже) для каждого способа были значительно лучше для способов

HSWG/FBD и DB по сравнению со способом RC. Технологичность производства (восстановление пробы с высоким содержанием и жесткий контроль CU) может быть достигнута при использовании способа HSWG/FBD по сравнению с любым из способов DB или RC. Как показано на **фиг. 10B**, растворение *in vitro* состава с более высоким содержанием лекарственного вещества (см. таблицу ниже) было превосходным и полным при изготовлении с использованием способа HSWG/FBD. Общий порядок расположения производственных платформ: HSWG/FBD > DB > RC.

Таблица 22. Композиции составов на основе свободного основания для оценки способа DB/RC/HSWG

№ партии HSWG	PD01-511	PD01-599
№ партии RC	PD01-521A/B	PD01-522 A/B
№ партии DB	PD01-521 C	PD01-522 C
Ингредиенты	Количество (% вес/вес)	Количество (% вес/вес)
Соединение 1	0,13	2,7
Маннит	76,87	74,3
Крахмал	20	20
SSF	3	3
Всего	100	100

A = низкая нагрузка, B = высокая нагрузка

7.16 Изучение диапазона содержания вспомогательных веществ

[00364] Как обсуждалось выше, влажное гранулирование с большим усилием сдвига (HSWG) в сочетании с сушкой в псевдосжиженном слое (FBD) определяли как целесообразный способ производства капсул соединения 1. Диапазон содержания лекарственного вещества в составе составлял приблизительно от 0,13% до 2,7% вес/вес для достижения предполагаемого диапазона доз от 0,1 мг до 10 мг в капсулах размером не более размера 0.

[00365] Для оптимизации состава для способа HSWG/FBD составы-прототипы, содержащие составы MNT/крахмал/SSF и MNT/крахмал/MCC/SSF, дополнительно оценивали при размере партии 3 кг. Также оценивали такие факторы, как тип гранулирующей жидкости (вода или суспензия с 15% крахмалом), уровень гранулирующей жидкости, скорость распыления и время грануляции влажной массы и т. п. Уровень SSF (смазывающего вещества) оставался постоянным на уровне 1% для всех оцениваемых составов во время конечного смешивания. Полученные гранулы были хорошего качества и обладали хорошей текучестью, что в свою очередь приводило к получению капсул с низкой вариабельностью веса. Во время инкапсуляции не наблюдали

налипания на поверхность набивочных штифтов. Оба состава (MNT/крахмал и MNT/крахмал/MCC) приводили к хорошему CU; однако средние значения заявленных на этикетке показателей были приблизительно на 5-8% выше для изготовленных партий. Растворение при $T = 0$ было быстрее для состава MNT/крахмал, чем для составов, содержащих MCC. Исследование стабильности в условиях открытой чашки Петри показывало хорошую химическую и хиральную стабильность для обоих исследуемых составов. Распыление либо воды, либо крахмальной суспензии также не влияло на полученные гранулы. По предварительным результатам было установлено, что MCC не оказывает решающего влияния ни на рост грануляции, ни на контроль конечной точки грануляции. Кроме того, она отрицательно влияла на эффективность растворения *in-vitro*. На основании вышеизложенных результатов, состав на основе MNT/крахмал/SSF был выбран в качестве ведущего состава-прототипа для способа HSWG/FBD.

[00366] Для определения количественной композиции состава на основе MNT/крахмал/SSF с помощью способа HSWG оценивали влияние уровней вспомогательных веществ на признаки качества продукта. Подробные композиции для исследования диапазона вспомогательных веществ приведены в следующей таблице. Партии изготавливали с использованием способа HSWG/FBD в масштабе 3 кг, при этом воду распыляли в качестве гранулирующей жидкости.

Таблица 23. Композиция состава для исследования диапазона вспомогательных веществ для способа HSWG

Номер партии	PD01-692	PD01-693	PD01-696	PD01-697	PD01-701	PD01-702
Ингредиент	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
<i>Внутригранулярные вспомогательные вещества</i>						
Соединение 1	0,133	0,133	0,667	0,667	2,667	2,667
Маннит (Pearlitol 50C)	88,867	68,867	78,333	78,333	66,333	86,333
Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	10,00	30,00	20,00	20,00	30,00	10,00
Очищенная вода*	18,65	30,67	27,84	26,50	32,46	15,22
<i>Внегранулярные вспомогательные вещества</i>						
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

*Очищенную воду удаляли при высушивании

[00367] Было обнаружено, что полученные гранулы обладают хорошим качеством со свойствами текучести в диапазоне от легкотекучих до свободнотекучих. Краткие физические характеристики конечных смесей приведены в следующей таблице.

Таблица 24. Краткое описание физической характеристики составов из DoE ряда вспомогательных веществ с использованием готовых смесей

Номер партии	Средний размер частиц (мкм)	D10	D50	D90	BD (г/мл)	TD (г/мл)
PD01-692	144,6	~не более чем 75 мкм	~165 мкм	~не более чем 375 мкм	0,63	0,83
PD01-693	175,8	~не более чем 87 мкм	~212 мкм	~не более чем 430 мкм	0,65	0,87
PD01-697	173,7	~не более чем 60 мкм	~230 мкм	~не более чем 430 мкм	0,62	0,86
PD01-696	193,9	~не более чем 90 мкм	~245 мкм	~не более чем 490 мкм	0,63	0,88
PD01-701	197,4	~не более чем 88 мкм	~200 мкм	~не более чем 560 мкм	0,64	0,87
PD01-702	125,6	~не более чем 70 мкм	~135 мкм	~не более чем 350 мкм	0,63	0,83

[00368] В результате инкапсулирования всех партий получали капсулы с жестким контролем веса капсул. Как указано в следующей таблице, среднее значение CU всех исследуемых партий было несколько выше (101,6-104,3%), хотя RSD CU были небольшими, и все значения AV находились в пределах допустимого диапазона

Таблица 25. Краткое описание однородности содержания партий из DoE ряда составов

Доза (мг)	0,1		0,5		2	
№ партии	PD01-692	PD01-693	PD01-697	PD01-696	PD01-701	PD01-702
Среднее значение	101,6	103,1	104,3	104,2	103,0	101,8
% RSD	2,6	1,7	1,1	1,2	1,9	2,0
Стандартное отклонение	2,6	1,7	1,2	1,2	1,9	2,1
AV	6,3	5,8	5,7	5,7	6,1	5,2

[00369] Высвобождение при растворении при pH 2,0 (T = 0) всех изготовленных партий также демонстрировало быстрые и полные профили высвобождения, как показано на **фиг. 11**. Химическая (**фиг. 12A**) и хиральная (**фиг. 12B**) стабильности в условиях открытой чашки Петри при 70°C/0% RH и 60°C/75% RH демонстрировали стабильный лекарственный продукт при хранении в течение 3 суток и 7 суток соответственно. Более того, стабильность лекарственного продукта находилась в линейной зависимости от

содержания лекарственного вещества, при этом составы с более высокой DL демонстрировали лучшую химическую и хиральную стабильность. Тем не менее, партии 0,13% DL с содержанием крахмала 30% вес/вес демонстрировали относительно более высокий уровень профиля примеси RRT 0,41.

[00370] Из исследования DoE ряда вспомогательных веществ можно сделать вывод, что ни один из оцениваемых параметров не демонстрировал значительного влияния на свойства продукта (CU, растворение и RI/хиральная стабильность); тем не менее, партии с содержанием крахмала 10% обеспечивали узкое окно конечной точки грануляции по сравнению с партиями с содержанием крахмала 20% вес/вес или 30% вес/вес. На основании этих наблюдений для дальнейшей разработки был выбран состав с содержанием крахмала 20%.

7.17 Композиции составов на основе свободного основания

[00371] На основании скрининга состава-прототипа и исследования по определению диапазона доз составов для дальнейшего изучения выбрали композицию, состоящую из маннита-крахмала-SSF, с DL 0,13%, 0,26%, 0,5% и 1,33%, что может приводить к различным дозировкам, например, как указано в следующей таблице.

Таблица 26. Состав на единицу лекарственной формы соединения 1 при содержании лекарственного вещества 0,13%, 0,27%, 0,5% и 1,33%

Внутригранулярные ингредиенты	% вес/вес		% вес/вес		% вес/вес		% вес/вес	
Соединение 1	0,13		0,27		0,5		1,33	
Маннит 50С	78,87		78,73		78,50		77,67	
Частично прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20,00		20,00		20,00		20,00	
Очищенная вода	В достаточном количестве		В достаточном количестве		В достаточном количестве		В достаточном количестве	
Внегранулярные ингредиенты	% вес/вес		% вес/вес		% вес/вес		% вес/вес	
Стеарилфумарат натрия (Pruv)	1,00		1,00		1,00		1,00	
Всего (% вес/вес)	100,00		100,00		100,00		100,00	
Общий вес наполнения капсулы (мг)	75	300	75	300	80	300	75	300

Дозировка (мг)	0,1	0,4	0,2	0,8	0,4	1,5	1,0	4,0
Оболочка капсулы НРМС Vcaps Plus	4	1	4	1	4	1	4	1

*Очищенную воду удаляли при высушивании

7.18 Исследование растворения нескольких сред

[00372] Целью исследования была разработка средства прогностической диагностики *in vitro*, которое могло бы спрогнозировать эффективность *in vivo* при изменении компонентов состава (для удобства упоминаемого далее как состав свободного основания HSWG) и способа его изготовления по сравнению с составом свободного основания, изготовленным с использованием способа прямого смешивания (DB).

Исследования растворения нескольких сред *in-vitro* проводили при pH 2,0, 4,5 и 6,8.

[00373] Для оценки влияния на несколько сред растворения оценивали дозировку 2 мг. Результаты этого исследования показаны на **фиг. 13**. При pH 2,0 составы DB и HSWG на основе свободного основания были сопоставимы, тогда как при сдвиге pH до 4,5 и 6,8 было обнаружено, что профили растворения состава на основе свободного основания HSWG были медленнее по сравнению с составом DB.

[00374] Для оценки риска осаждения при переходе физиологического pH от 1,2 (от 0 до 30 минут) в желудке до 6,8 (от 30 до 90 минут) в кишечнике также проводили двухстадийное испытание на растворение. Оценивали капсулы обоих составов со свободным основанием DB и HSWG в дозе 0,5 мг. На основании результатов двухстадийного испытания на растворимость, как показано на **фиг. 14**, можно предположить, что риск выпадения осадка был низким.

7.19 Состав-прототип свободного основания с фумаровой кислотой

[00375] Как обсуждалось выше, предложенный состав свободного основания HSWG оказался более медленным в биорелевантных средах растворения. Альтернативный препарат с 1% и 3% фумаровой кислотой был изготовлен в дозировке 2 мг. Композиции перечислены в следующей таблице. Обоснованием для добавления фумаровой кислоты в состав было поддержание pH микросреды в кислом диапазоне, так как лекарственное вещество растворимо при более низком pH из-за его pH-зависимой природы растворимости. Показатель растворения *in vitro* оценивали при pH 4,5, поскольку было установлено, что он обладает максимальной дискриминационной способностью по сравнению с другими средами растворения.

Таблица 27. Композиция состава свободного основания HSWG с FA для исследований PK у обезьян при дозировке 2 мг

Описание продукта	2 мг состава свободного основания DB (с 3% FA)	2 мг состава свободного основания HSWG с 1% FA	2 мг состава свободного основания HSWG с 3% FA	2 мг состава свободного основания HSWG (без FA)
№ партии продукта	1354-8-2-4	PD01-874	PD01-873	PD01-870
API PSD D _{50/90} (SSA)	15/31 мкм (0,94 м ² /г)		22/49 мкм (1,04 м ² /г)	
Ингредиенты	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)
Соединение 1 API*	1,00	1,333	1,333	1,333
Маннит (Pearlitol 50C)**	0,00	76,667	74,667	77,667
Маннит (Pearlitol SD 200)**	90,00	0,00	0,00	0,00
Крахмал 1500 (частично прежелатинизирован ный кукурузный крахмал)	0,00	20,00	20,00	20,00
Фумаровая кислота (Penta-порошок)	3,00	1,00	3,00	0,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	2,00	0,00	0,00	0,00
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,00	0,00	0,00	0,00
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	0,00	1,00	1,00	1,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00
*На основании теоретической эффективности DS; количество было скорректировано с учетом эффективности "как есть".				
**Количество изменялось для возмещения разницы в количестве API на основе фактической эффективности.				

[00376] Показатели высвобождения при растворении составов HSWG FB с 1% и 3% FA были значительно быстрее и выше по сравнению с составом DB FB с FA или составом HSWG FB без FA, как показано на **фиг. 15**. Данное исследование подтверждало гипотезу о том, что включение фумаровой кислоты способствует лучшему растворению лекарственного средства за счет поддержания благоприятной pH микросреды, способствующей более высокой растворимости лекарственного средства.

7.20 Исследование PK-I на животных

[00377] Исследование PK на животных проводили на самцах обезьян, чтобы выяснить, существует ли какая-либо корреляция между растворением при pH 4,5 и профилями PK у обезьян. Каждая когорта получала капсулы в дозе 2 мг следующих составов: состав DB FB (3% FA), состав HSWG FB без FA, состав HSWG FB с 1% FA и состав HSWG FB с 3% FA.

[00378] В перекрестном планировании исследования по 4 самца обезьян в каждой когорте (с периодом вымывания по меньшей мере 1 неделя) получали различные составы. Более того, обезьян не кормили на ночь и через 4 часа после введения. Образцы PK собирали вплоть до 24 часов после дозирования. Состав HSWG FB без FA демонстрировал самое низкое воздействие (AUC) и более высокую вариабельность, после чего следовал состав DB FB с 3% FA, в то время как составы HSWG FB с 1% и 3% FA демонстрировали сходное и значительно более высокие воздействия, как показано на **фиг. 16**.

[00379] Аналогичным образом, было установлено, что порядок расположения растворения *in vitro* аналогичен порядку расположения *in vivo* AUC, что качественно указывает на хорошую корреляцию *in vitro-in vivo*. На основании данных о растворении *in vitro* при pH 4,5 и данных AUC обезьяны *in vivo*, составы были расположены в следующем порядке: состав HSWG FB с 3% FA $\geq$ состав HSWG FB с 1% FA $\gg$ состав DB FB (3% FA) $>$ состав HSWG FB (без FA).

7.21 Оценка возможности использования соли бромистоводородной кислоты в качестве альтернативного состава HSWG

[00380] Для оценки влияния соли HBr соединения 1 на эффективность *in vitro* был изготовлен альтернативный состав HSWG с солью HBr без фумаровой кислоты. Композиция состава HSWG HBr в дозировке 0,5 мг приведена в следующей таблице.

Таблица 28. Композиция капсул 0,5 мг для исследования PK 2 у обезьян: состав DB FB, состав HSWG FB и состав HSWG FB с 3% FA и состав HSWG HBr

Описание продукта	Состав DB FB (0,5 мг)	Состав HSWG FB с 3% FA (0,5 мг)	Состав HSWG HBr (0,5 мг)	Состав HSWG FB (0,5 мг)
№ партии продукта	19B0011	PD02-016	PD02-029	PD01-869
API PSD D _{50/90} (SSA)	19/64 мкм (0,84 м ² /г)	22/49 мкм (1,04 м ² /г)	Данные недоступны	22/49 мкм (1,04 м ² /г)
Ингредиенты	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)	мг/капсула (или вес.%)
Соединение 1 API*	0,5	0,5	0,57	0,5
Маннит (Pearlitol 50C)**	0	75,5	78,43	78,5
Маннит (Pearlitol SD 200)**	91,5	0	0	0
Крахмал 1500 (частично прежелатинизированный кукурузный крахмал)	0	20	20	20
Фумаровая кислота (Penta-порошок)	3	3	0	0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	1	0	0	0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4	0	0	0
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	0	1	1	1
Всего	100	100	100	100
*На основании теоретической эффективности DS; количество было скорректировано с учетом эффективности "как есть".				
**Количество изменялось для возмещения разницы в количестве API на основе фактической эффективности.				

[00381] Композиция HSWG HBr не была оптимизирована, вместо этого, чтобы провести прямое сравнение формы лекарственного вещества (свободное основание против соли HBr), композицию и способ производства оставляли без изменений.

[00382] Эффективность растворения состава HSWG HBr при дозе 0,5 мг оценивали в сравнении с составом DB FB и составом HSWG FB и составом HSWG FB с 3% FA при pH 4,5, как показано на **фиг. 17**.

[00383] Состав HSWG HBr демонстрировал более быстрое и почти полное растворение по сравнению с составами DB FB, HSWG FB или HSWG FB с 3% FA в среде с pH 4,5.

7.22 Исследование PK II на животных

[00384] Другое исследование PK у обезьян было разработано для дозировки 0,5 мг и включало следующие четыре когорты (по четыре обезьяны в каждой когорте): составы DB FB, HSWG FB, HSWG FB с 3% FA и HSWG HBr. Композиции всех составов указаны в разделе выше.

[00385] В этом исследовании состав HSWG HBr и состав HSWG FB с 3% FA демонстрировали гораздо более высокую абсорбцию, чем составы DB FB и HSWG FB; при этом состав HSWG HBr демонстрировал самую высокую AUC среди всех составов. Было отмечено, что составы DB FB и HSWG FB демонстрировали сопоставимые биоэффективные свойства, как показано на **фиг. 18**. Порядок расположения составов на основе AUC следующий: состав HSWG HBr > состав HSWG FB с 3% FA >>> состав DB FB с 3% FA = состав HSWG FB.

Таблица 29. Перечень данных PK у обезьяны (самца) после перорального введения доз по 0,5 мг

Состав	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _t (нг*ч/мл)	Соотношение HSWG/DB
Состав DB FB (3% FA)	2,8 (1-4)	1,5 (44)	6,0 (39)	--
Состав HSWG FB (без FA)	2,5 (2-4)	1,4 (62)	7,3 (38)	C _{max} 7% ниже и AUC _t на 20% выше, чем у DB FB
Состав HSWG FB с 3% FA	1,8 (1-2)	7,1 (41)	27,5 (42)	C _{max} и AUC _t в ~4,5 раз выше, чем у DB FB
Состав HSWG HBr	2,0 (2)	8,7 (43)	33,1 (37)	C _{max} и AUC _t в ~5,5 раз выше, чем у DB FB

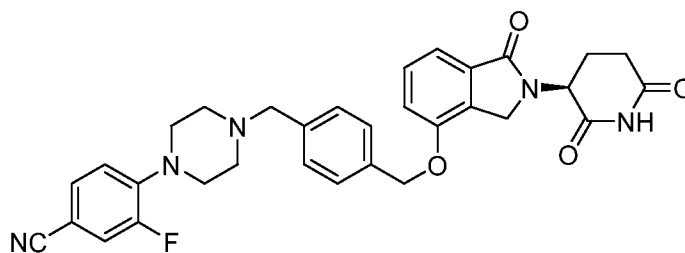
[00386] Варианты осуществления, представленные в данном документе, не ограничиваются в объеме конкретными вариантами осуществления, представленными в примерах, которые предусмотрены в качестве иллюстрации нескольких аспектов представленных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые функционально эквивалентны, охватываются настоящим изобретением. Действительно, различные модификации представленных в данном документе вариантов осуществления в дополнение к показанным и описанным в данном документе, станут очевидными для

специалистов в данной области техники и входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00387] Был процитирован ряд литературных источников, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая 1) бромистоводородную соль соединения 1:



2) смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала, 3)

гидроксипропилцеллюлозу (HPMC), 4) натрия крахмалгликолят (SSG) и 5) стеариновую кислоту.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 3% вес/вес; 2) носитель или разбавитель в количестве от приблизительно 70 до приблизительно 98% вес/вес; 3) HPMC в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес; 4) SSG в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 8% вес/вес; и при этом носитель или разбавитель представляет собой смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где бромистоводородная соль соединения 1 представляет собой кристаллическую бромистоводородную соль соединения 1.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где бромистоводородная соль соединения 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 10,3, 19,3 и 24,0° 2θ.

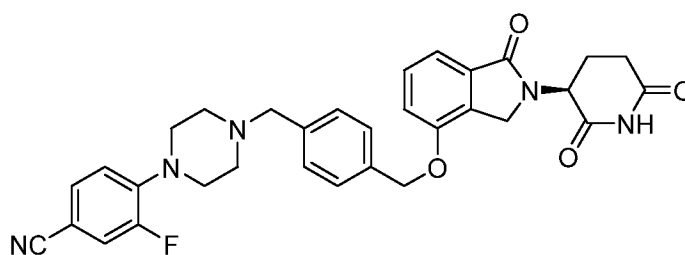
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5% вес/вес.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где количество бромистоводородной соли соединения 1 составляет от приблизительно 0,16 до приблизительно 0,65% вес/вес.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, где компонент 2) представляет собой смесь маннита и целлюлозы.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (МСС).
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, где компонент 2) представляет собой смесь маннита и крахмала.
10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 80 до приблизительно 90% вес/вес.
12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где количество смеси маннита и целлюлозы или смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 85 до приблизительно 86% вес/вес.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где количество маннита составляет от приблизительно 35 до приблизительно 93% вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет от приблизительно 5 до приблизительно 35% вес/вес.
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где количество маннита составляет от приблизительно 50 до приблизительно 80% вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30% вес/вес.
15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где количество маннита составляет от приблизительно 65 до приблизительно 66% вес/вес, и количество целлюлозы или крахмала составляет приблизительно 20% вес/вес.
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:20.
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:1,7 до приблизительно 1:8.
18. Фармацевтическая композиция по п. 17, где весовое соотношение целлюлозы или крахмала и маннита составляет приблизительно 1:3,3.
19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, где НРМС представляет собой НРМС Е5.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, где количество НРМС составляет от приблизительно 3 до приблизительно 7% вес/вес.
21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где количество НРМС составляет приблизительно 5% вес/вес.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, где SSG представляет собой SSG с низким pH.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, где количество SSG составляет от приблизительно 3 до приблизительно 7% вес/вес.
24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где количество SSG составляет приблизительно 5% вес/вес.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, где количество стеариновой кислоты составляет от приблизительно 2 до приблизительно 6% вес/вес.
26. Фармацевтическая композиция по п. 25, где количество стеариновой кислоты составляет приблизительно 4% вес/вес.
27. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 в количестве приблизительно 0,16% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 65,84% вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве приблизительно 5% вес/вес; 4) SSG с низким pH в количестве приблизительно 5% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 4% вес/вес.
28. Фармацевтическая композиция по п. 27, характеризующаяся общим весом приблизительно 70 мг.
29. Фармацевтическая композиция по п. 28, которая содержится в капсуле 4 размера.
30. Фармацевтическая композиция по п. 27, характеризующаяся общим весом приблизительно 140 мг.
31. Фармацевтическая композиция по п. 30, которая содержится в капсуле 2 размера.
32. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая: 1) бромистоводородную соль соединения 1 в количестве приблизительно 0,65% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 65,35% вес/вес и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) НРМС Е5 в количестве приблизительно 5% вес/вес; 4) SSG с низким pH в количестве приблизительно 5% вес/вес и 5) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 4% вес/вес.
33. Фармацевтическая композиция по п. 32, характеризующаяся общим весом приблизительно 70 мг.
34. Фармацевтическая композиция по п. 33, которая содержится в капсуле 3 размера.
35. Фармацевтическая композиция, содержащая 1) соединение 1:



1,

2) смесь маннита и крахмала, 3) стеарилфумарат натрия и 4) необязательно фумаровую кислоту.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 4% вес/вес; 2) смесь маннита и крахмала в количестве от приблизительно 90 до приблизительно 99,5% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 10% вес/вес.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где соединение 1 представляет собой кристаллическое соединение 1.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, где соединение 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ .

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-38, где количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 2% вес/вес.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, где количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,13 до приблизительно 1,33% вес/вес.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-40, где крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-41, где количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 95 до приблизительно 99% вес/вес.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, где количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 97 до приблизительно 99% вес/вес.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-41, где количество маннита составляет от приблизительно 60 до приблизительно 89% вес/вес, и количество крахмала составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30% вес/вес.

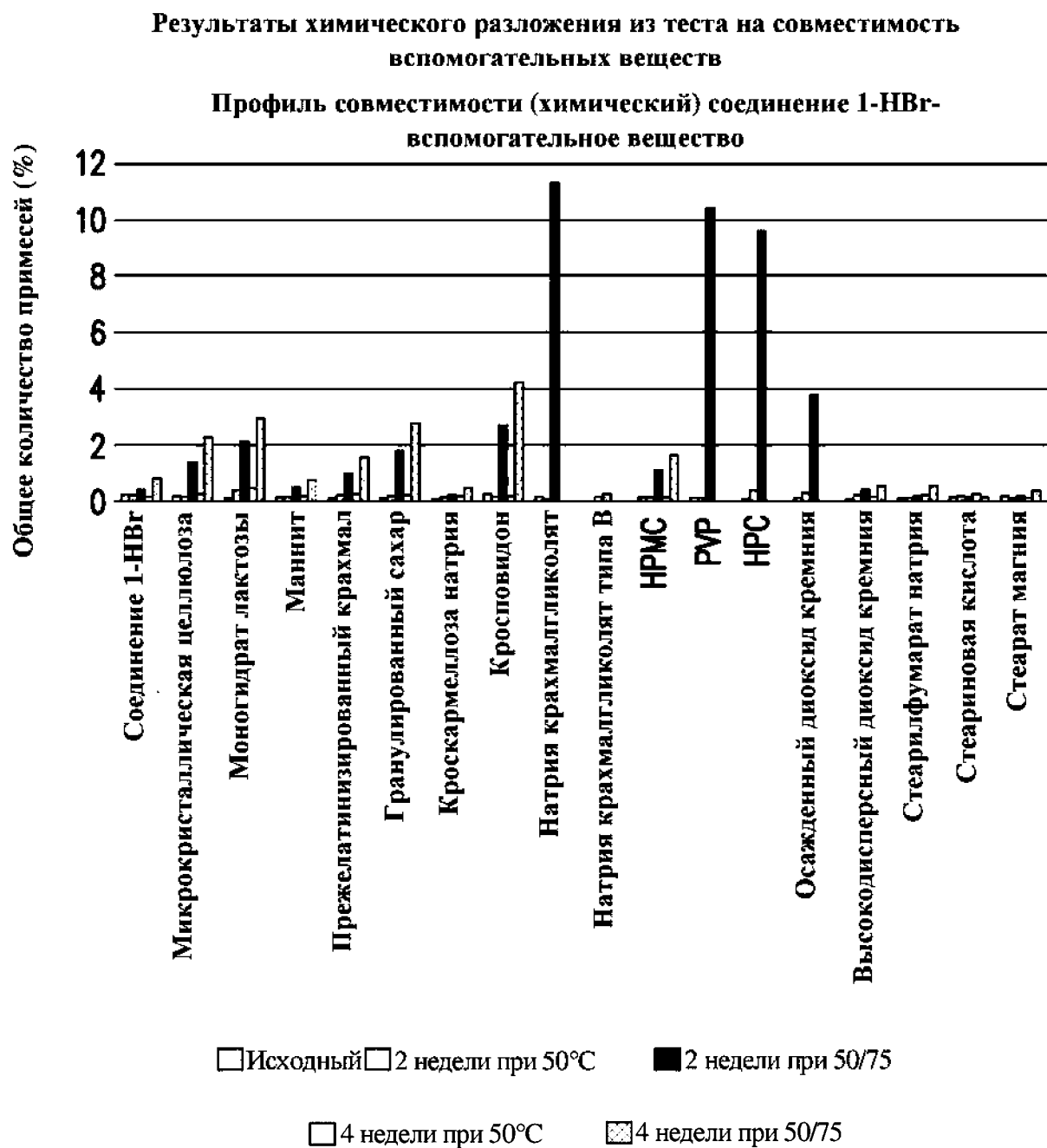
45. Фармацевтическая композиция по п. 44, где количество маннита составляет от приблизительно 77 до приблизительно 79% вес/вес, и количество крахмала составляет приблизительно 20% вес/вес.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-41, где весовое соотношение крахмала и маннита составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:9.
47. Фармацевтическая композиция по п. 46, где весовое соотношение крахмала и маннита составляет приблизительно 1:3,9.
48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-47, где количество стеарилфумарата натрия составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес.
49. Фармацевтическая композиция по п. 48, где количество стеарилфумарата натрия составляет приблизительно 1% вес/вес.
50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-49, которая не содержит фумаровой кислоты.
51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-49, где количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес.
52. Фармацевтическая композиция по п. 51, где количество фумаровой кислоты составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3% вес/вес.
53. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 0,13% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,87% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес.
54. Фармацевтическая композиция по п. 53, характеризующаяся общим весом приблизительно 75 мг.
55. Фармацевтическая композиция по п. 54, которая содержится в капсуле 4 размера.
56. Фармацевтическая композиция по п. 53, характеризующаяся общим весом приблизительно 300 мг.
57. Фармацевтическая композиция по п. 56, которая содержится в капсуле 1 размера.
58. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 0,27% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,73% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес.
59. Фармацевтическая композиция по п. 58, характеризующаяся общим весом приблизительно 75 мг.
60. Фармацевтическая композиция по п. 59, которая содержится в капсуле 4 размера.
61. Фармацевтическая композиция по п. 58, характеризующаяся общим весом приблизительно 300 мг.
62. Фармацевтическая композиция по п. 61, которая содержится в капсуле 1 размера.

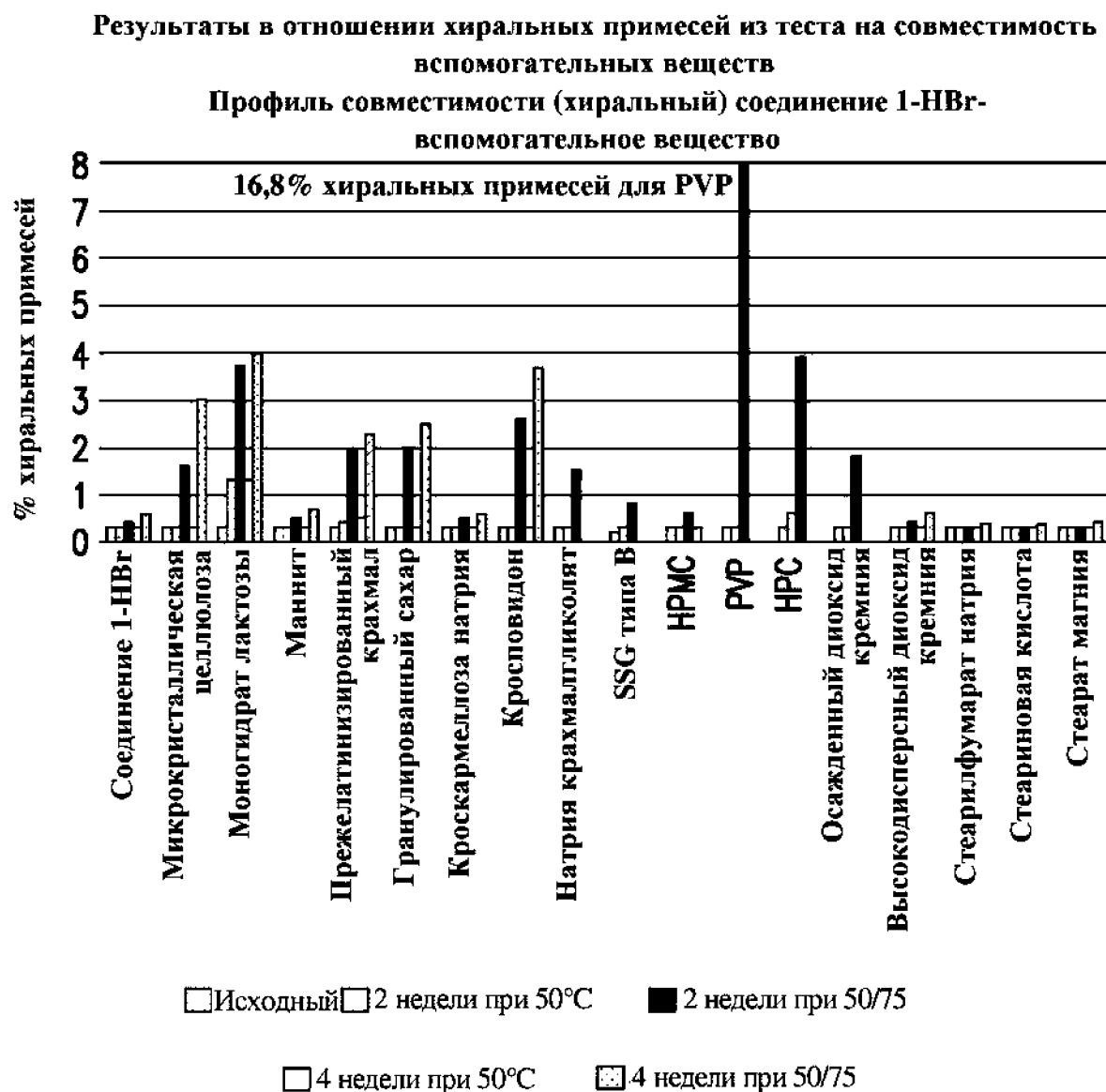
63. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 0,5% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 78,5% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес.
64. Фармацевтическая композиция по п. 63, характеризующаяся общим весом приблизительно 80 мг.
65. Фармацевтическая композиция по п. 64, которая содержится в капсуле 4 размера.
66. Фармацевтическая композиция по п. 63, характеризующаяся общим весом приблизительно 300 мг.
67. Фармацевтическая композиция по п. 66, которая содержится в капсуле 1 размера.
68. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 1,33% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 77,67% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес и 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес.
69. Фармацевтическая композиция по п. 68, характеризующаяся общим весом приблизительно 75 мг.
70. Фармацевтическая композиция по п. 69, которая содержится в капсуле 4 размера.
71. Фармацевтическая композиция по п. 68, характеризующаяся общим весом приблизительно 300 мг.
72. Фармацевтическая композиция по п. 71, которая содержится в капсуле 1 размера.
73. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 0,5% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 75,5% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 3% вес/вес.
74. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 1,33% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 76,67% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 1% вес/вес.
75. Фармацевтическая композиция по п. 35, содержащая: 1) соединение 1 в количестве приблизительно 1,33% вес/вес; 2) маннит в количестве приблизительно 74,67% вес/вес и частично прежелатинизированный крахмал в количестве приблизительно 20% вес/вес; 3)

стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 1% вес/вес и 4) фумаровую кислоту в количестве приблизительно 3% вес/вес.

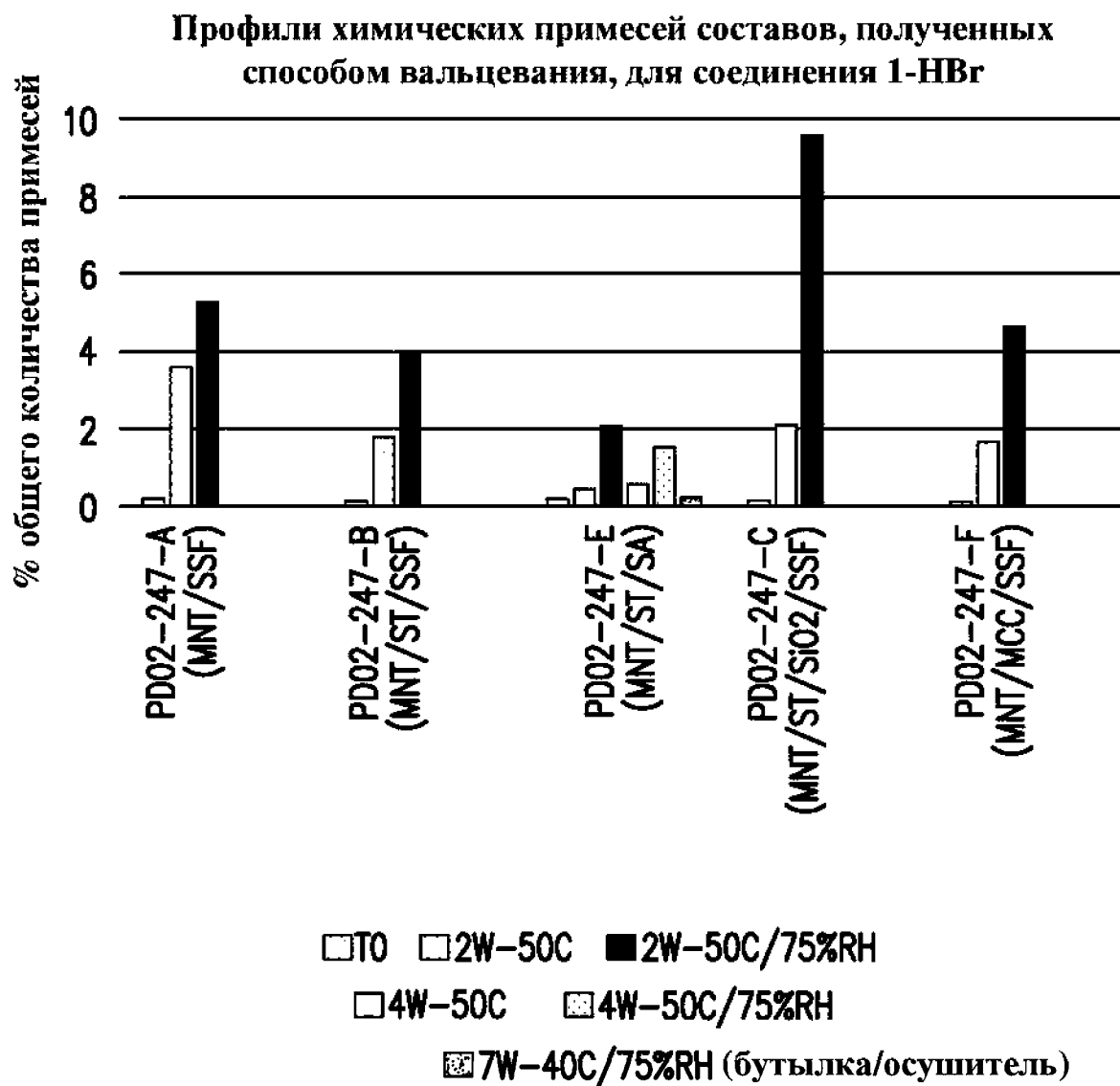
76. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-75 пациенту, нуждающемуся в этом.



Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В



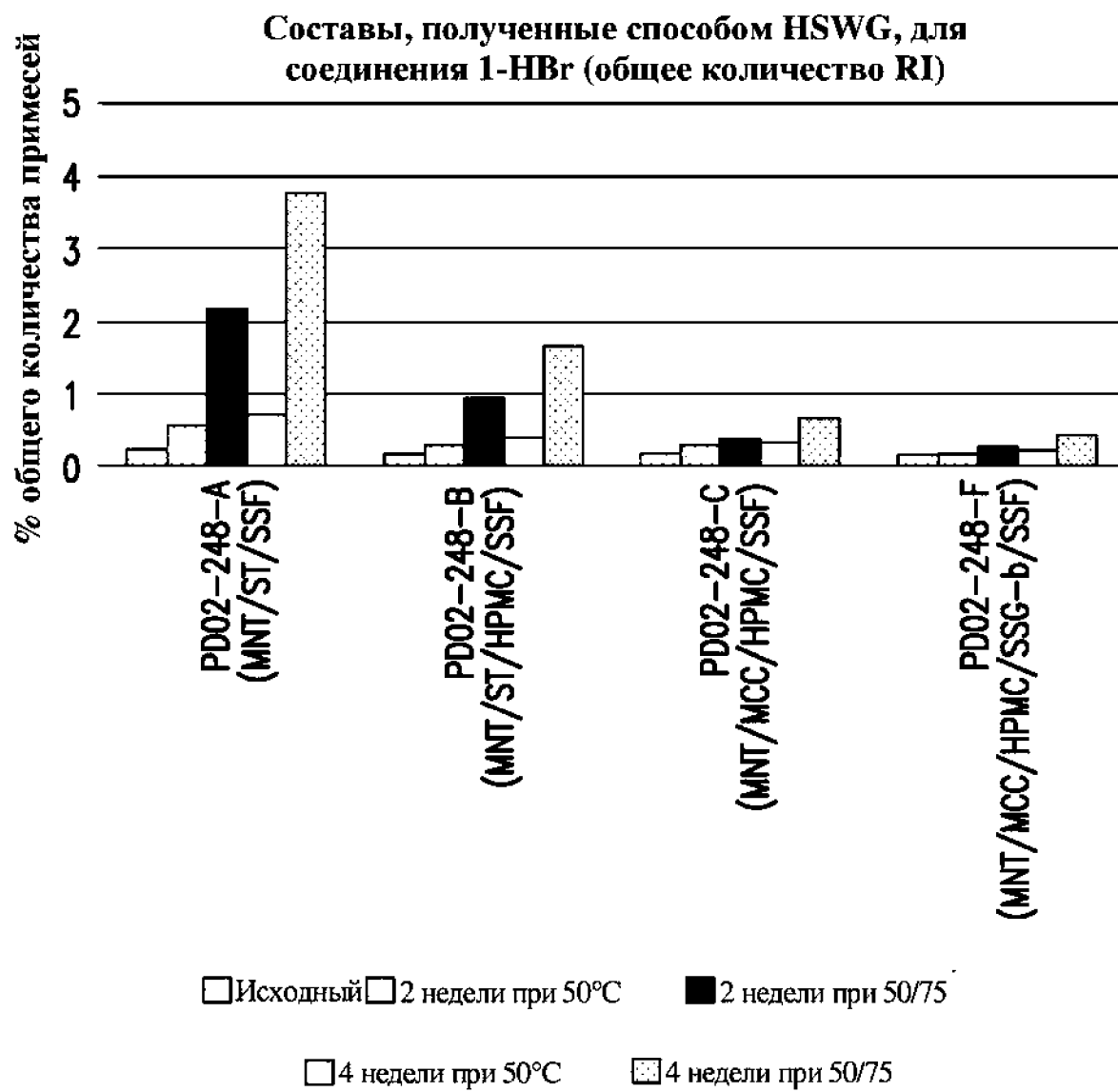
Фиг. 3А

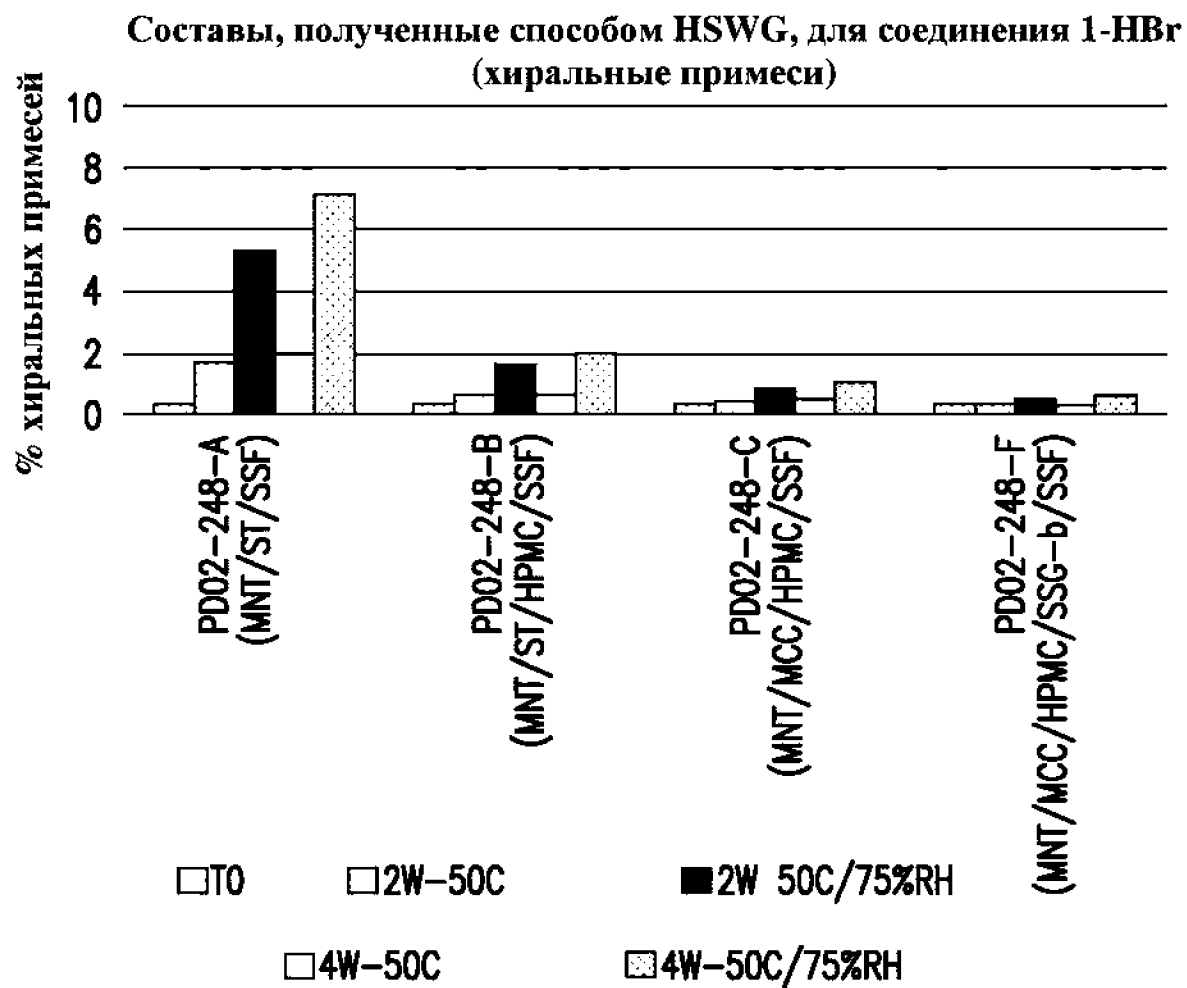


Фиг. 3В

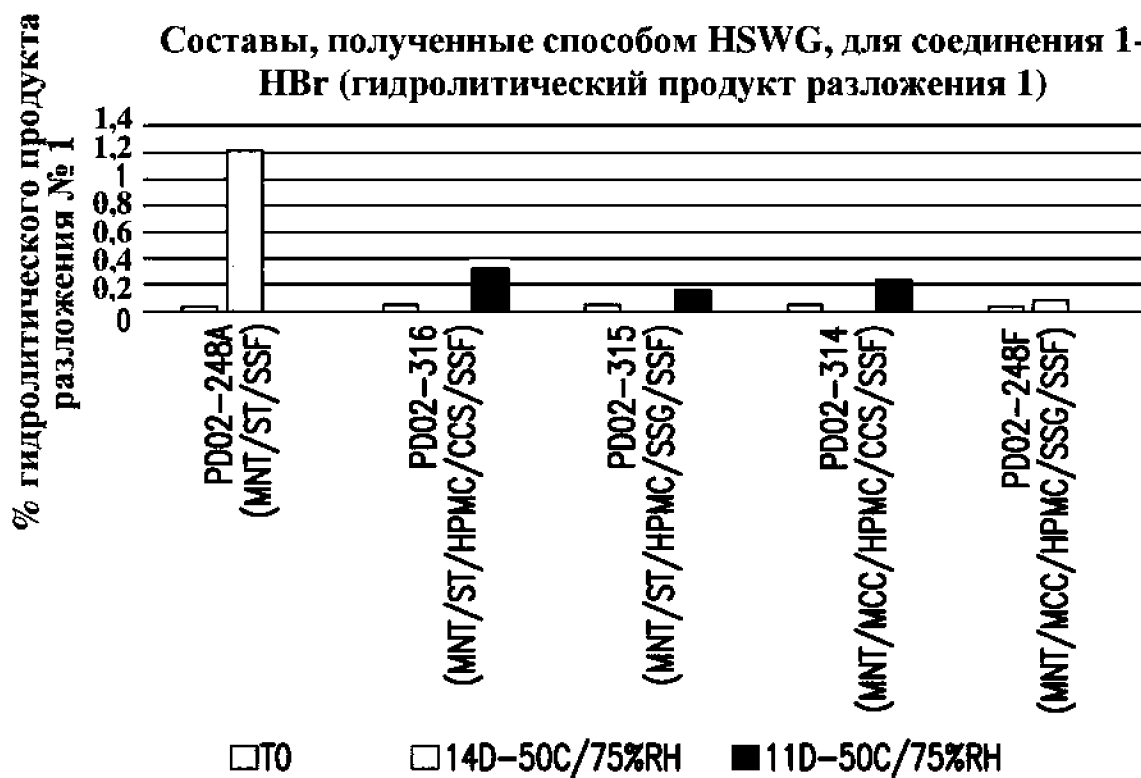


Фиг. 3С

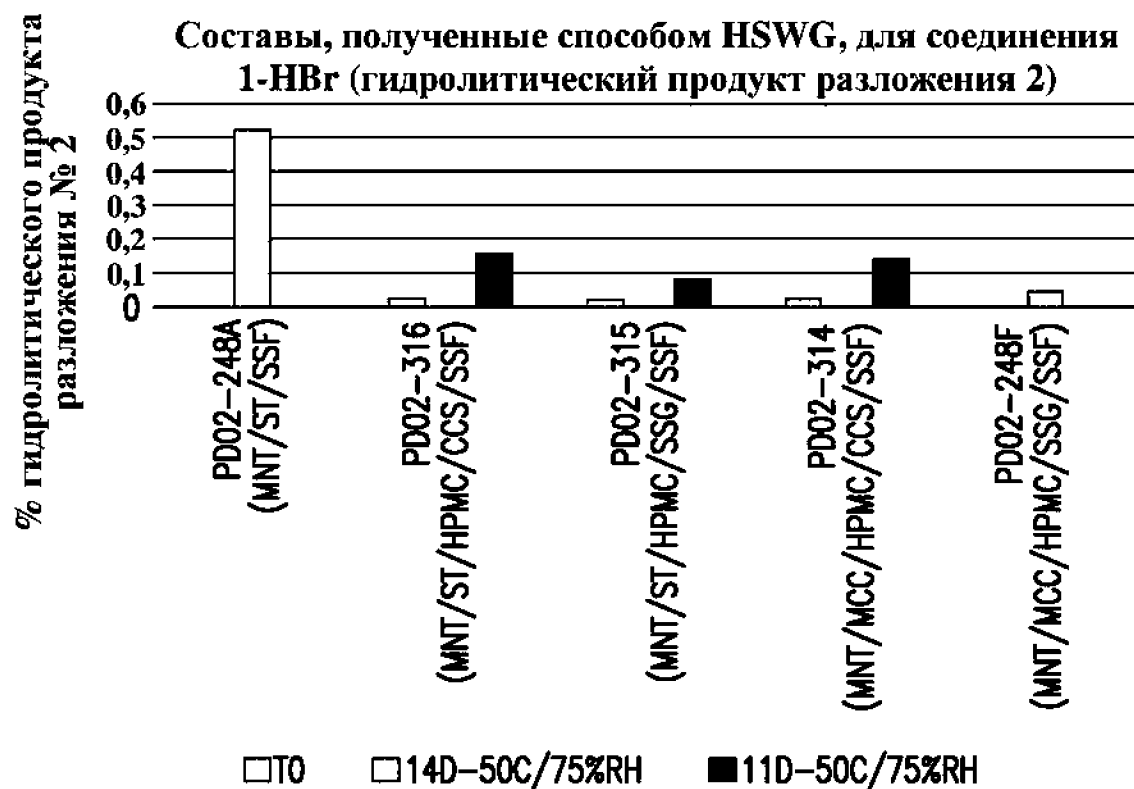
**Фиг. 4А**



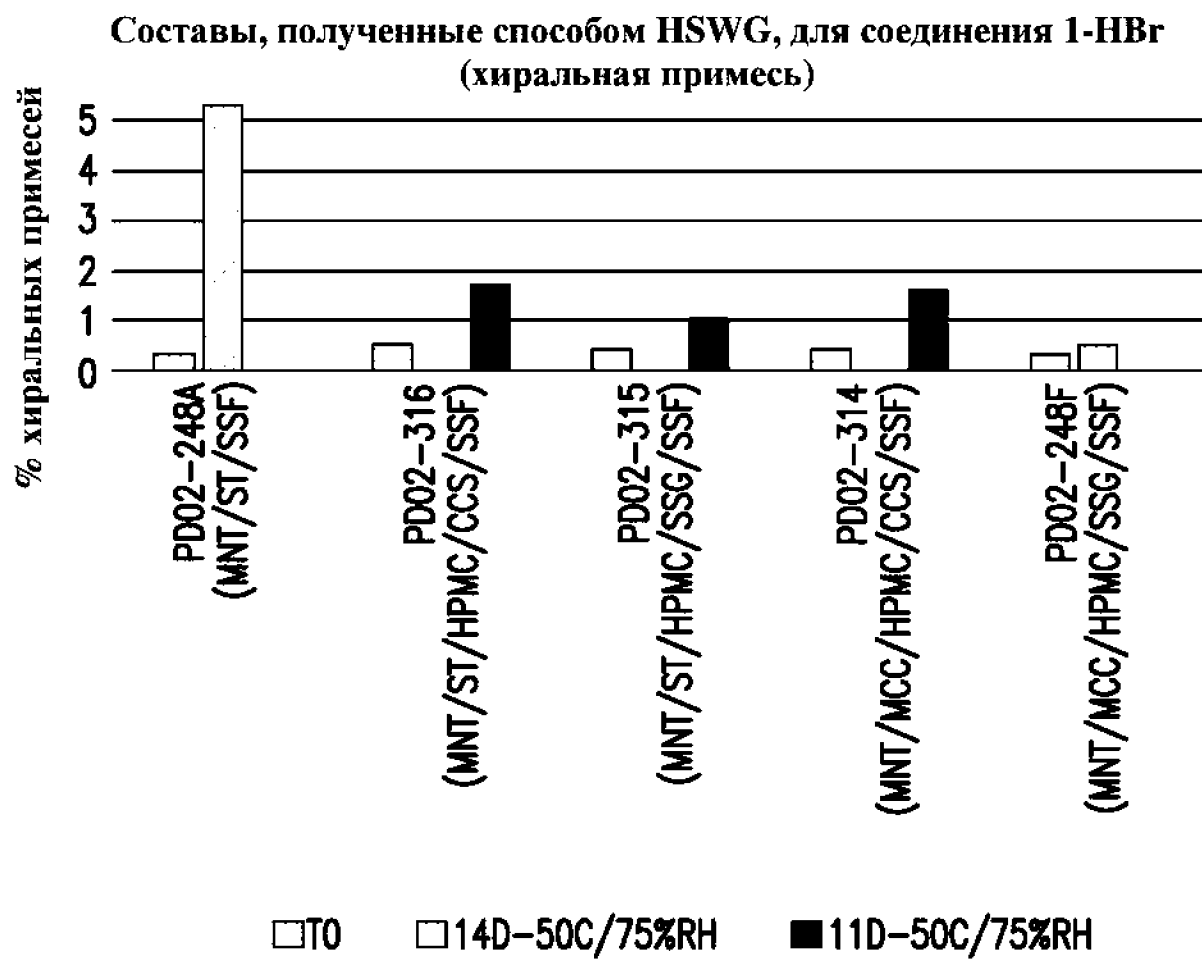
Фиг. 4В



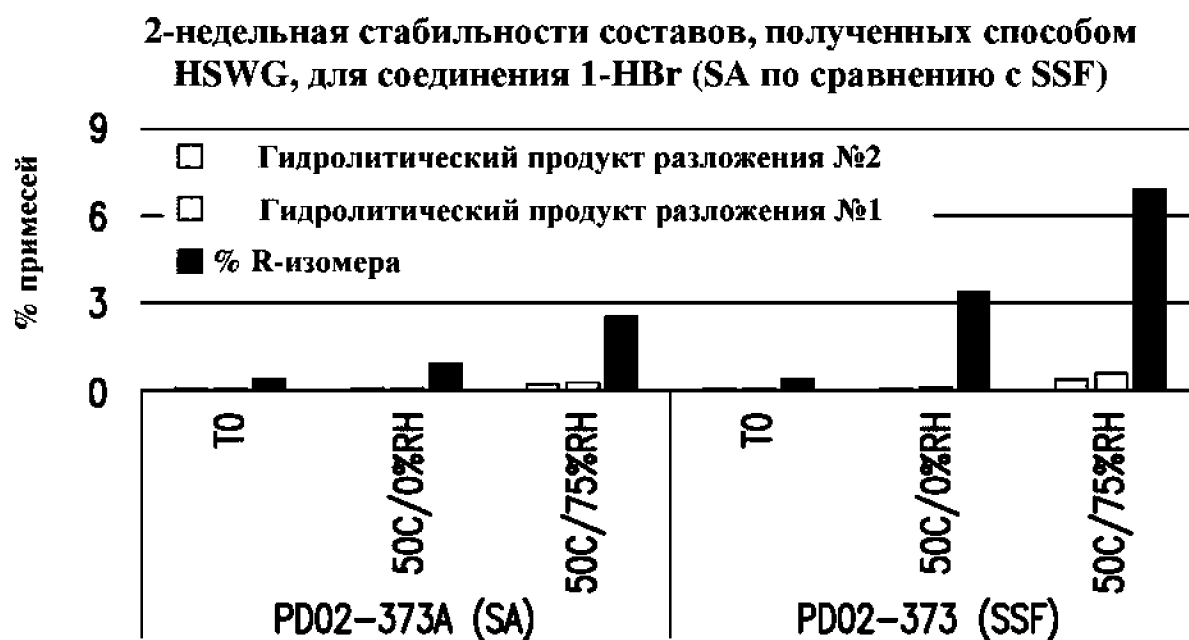
Фиг. 5А



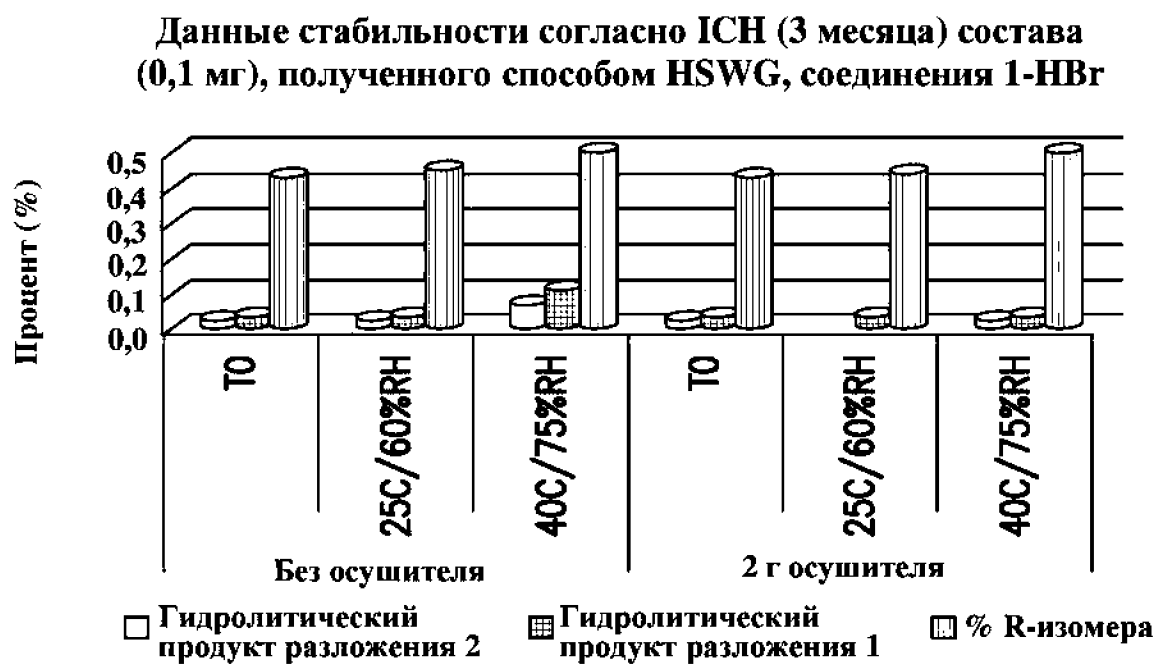
Фиг. 5В



Фиг. 5С

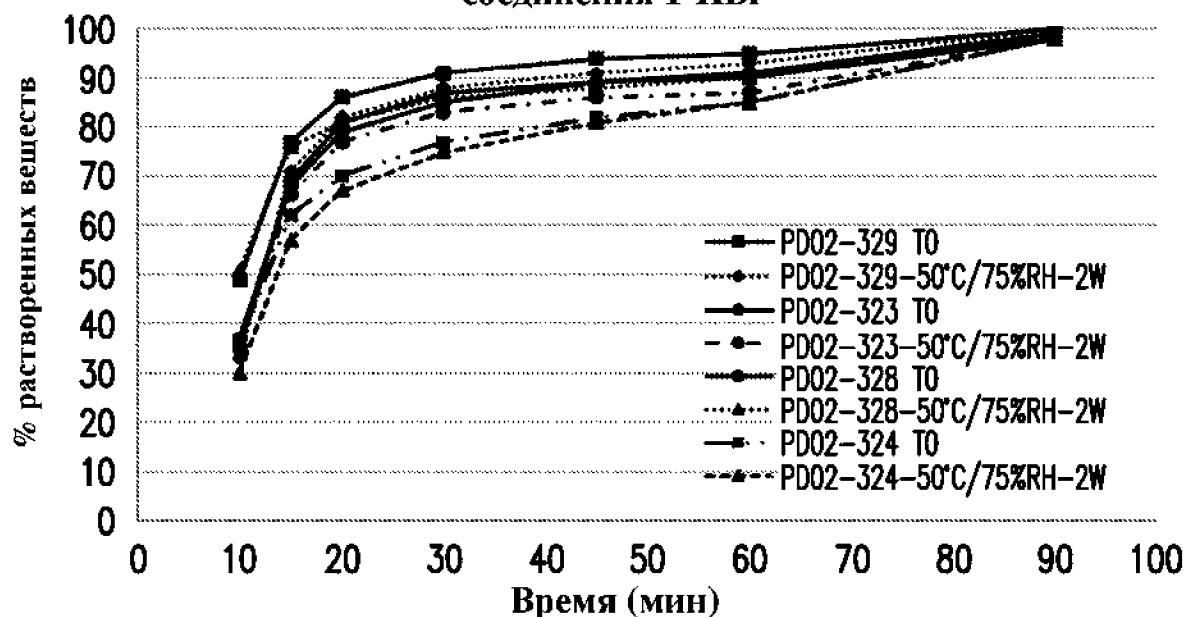


Фиг. 6А



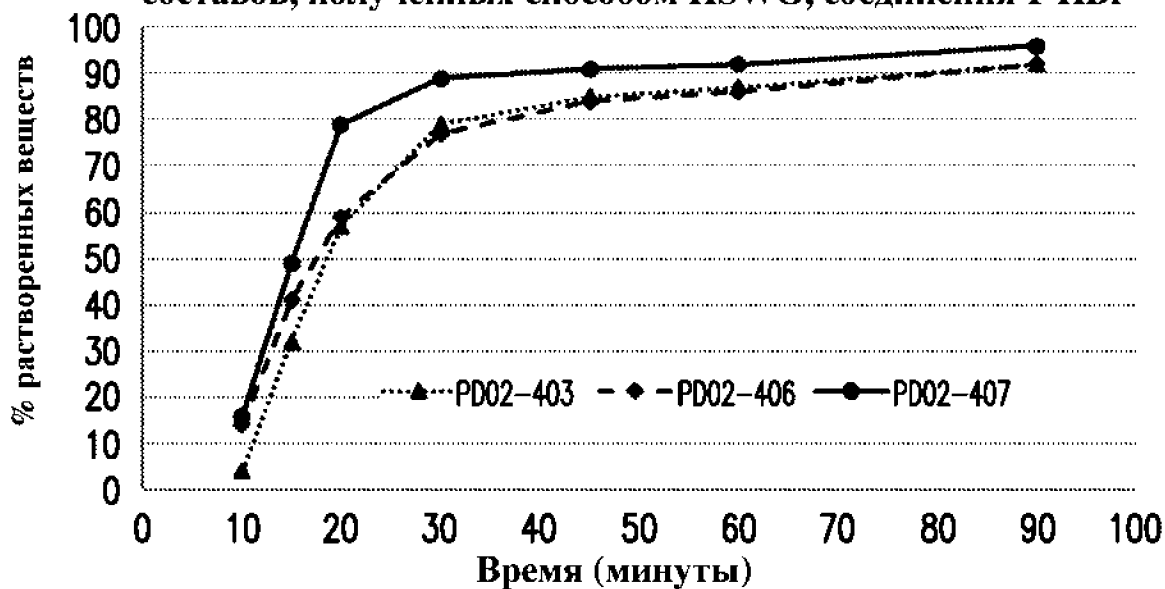
Фиг. 6В

Стабильность при растворении (USP-II, 50 об/мин) при pH, составляющем 4,5, составов, полученных способом HSWG, соединения 1-HBr



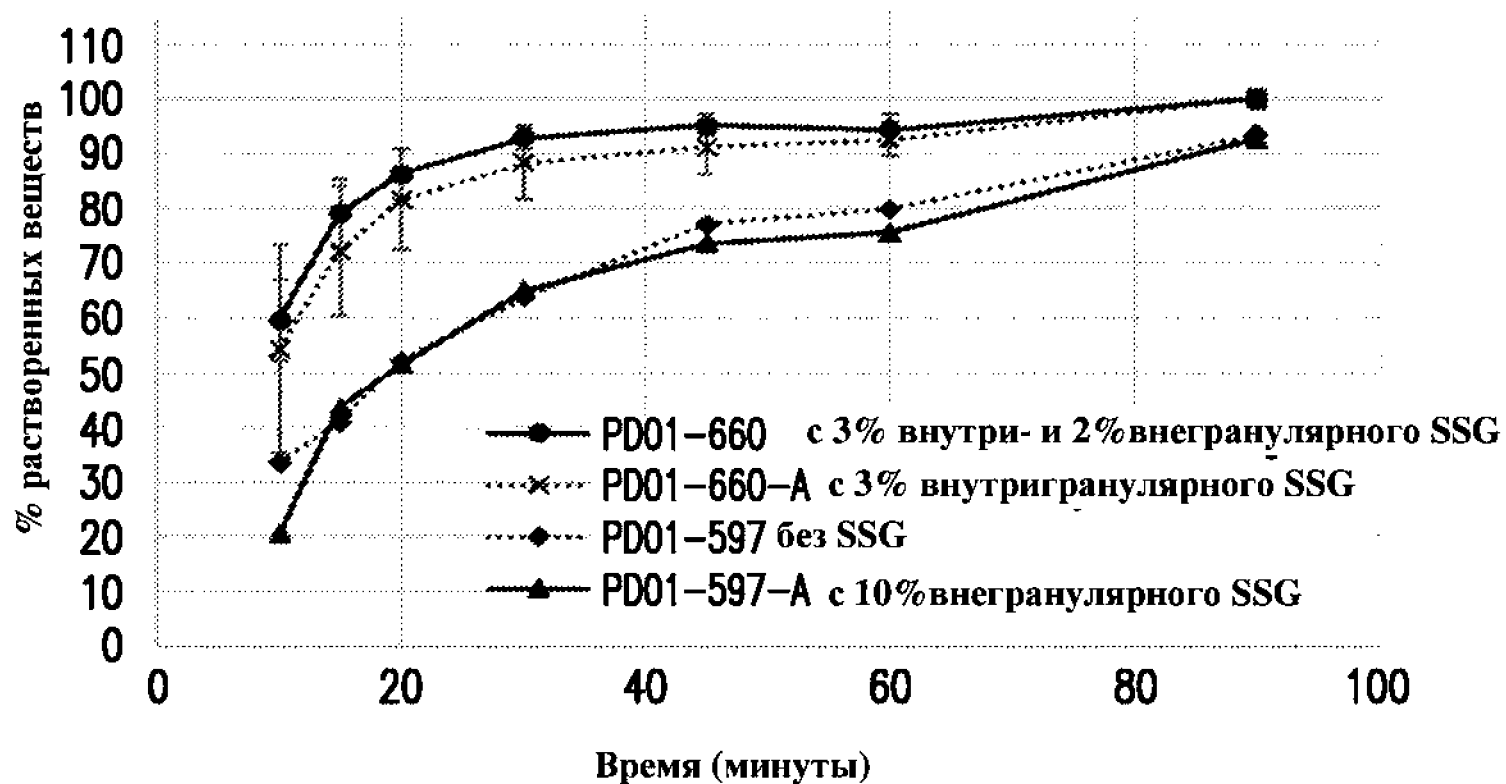
Фиг. 7

Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) партий DoE ряда вспомогательных веществ при pH, составляющем 4,5, с применением составов, полученных способом HSWG, соединения 1-HBr

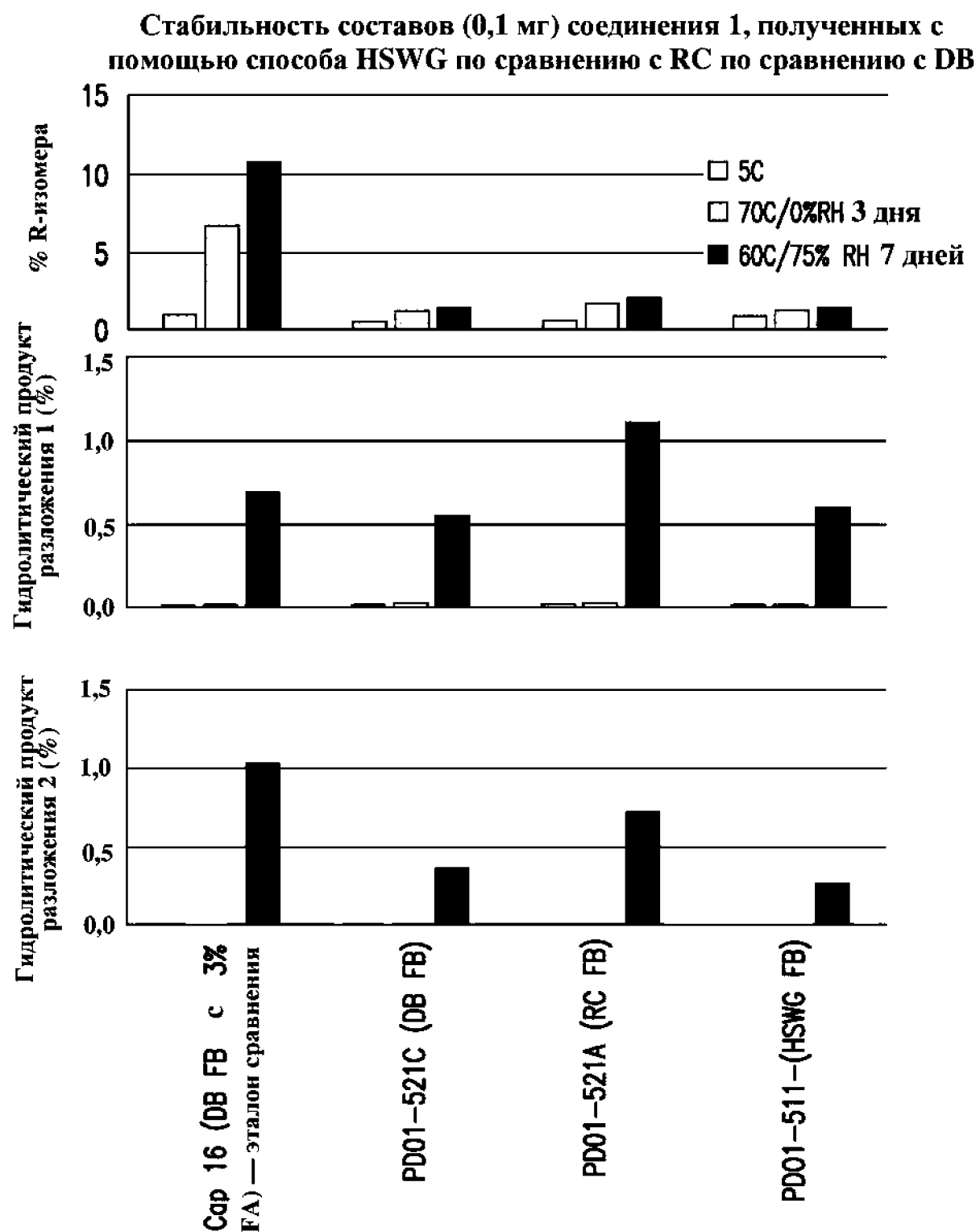


Фиг. 8

Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) для оценки SSG в качестве разрыхлителя при рН, составляющем 2,0, с применением составов, полученных способом HSWG, для соединения 1

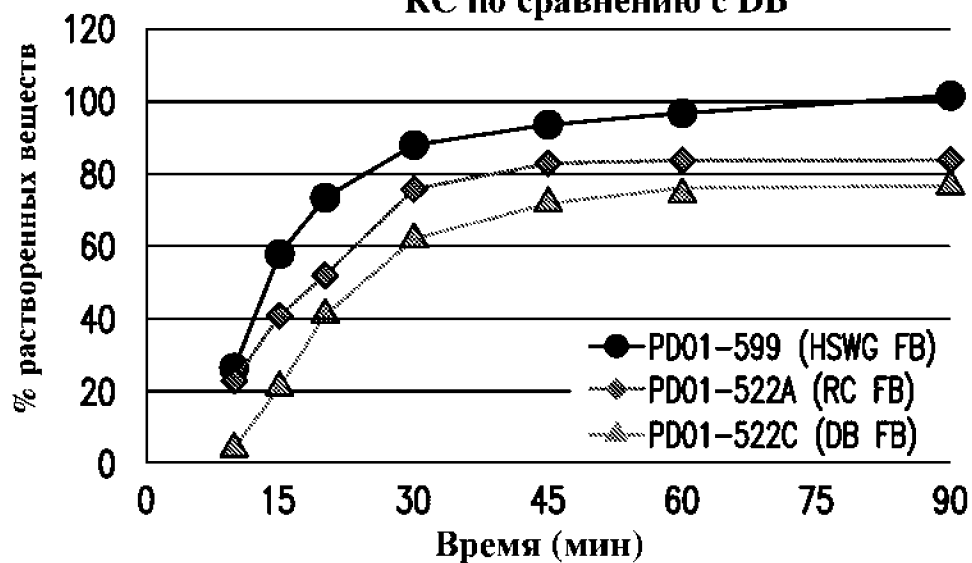


Фиг. 9



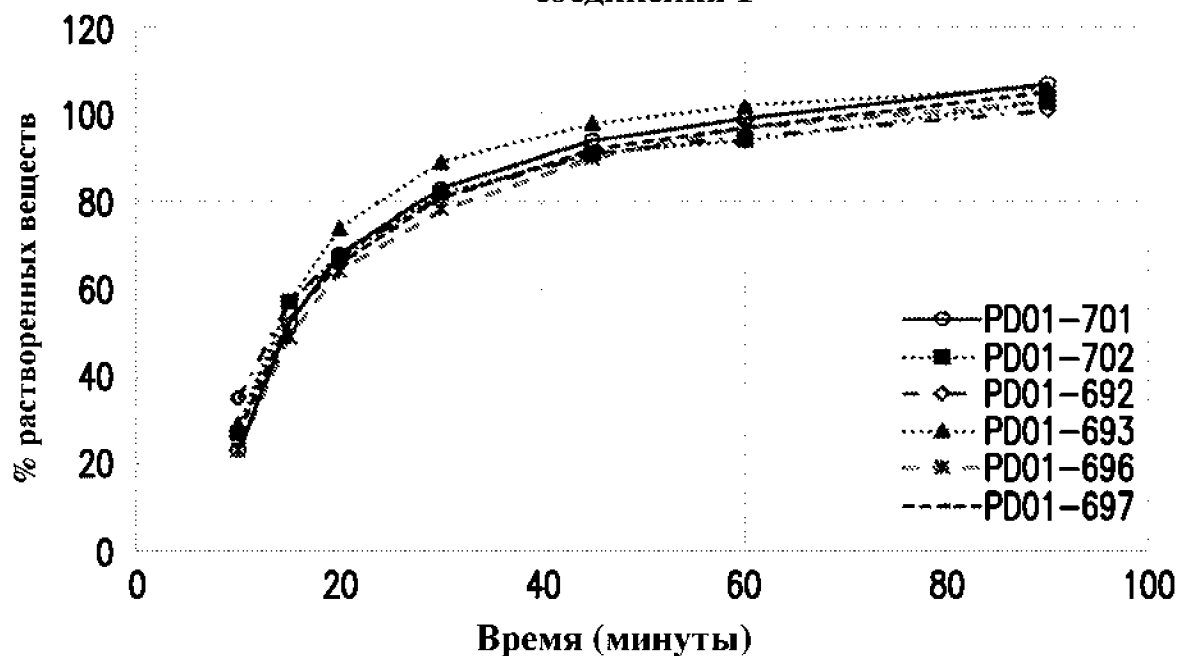
Фиг. 10А

Растворение при pH 2 составов (2 мг) соединения 1, полученных с помощью способа HSWG по сравнению с RC по сравнению с DB

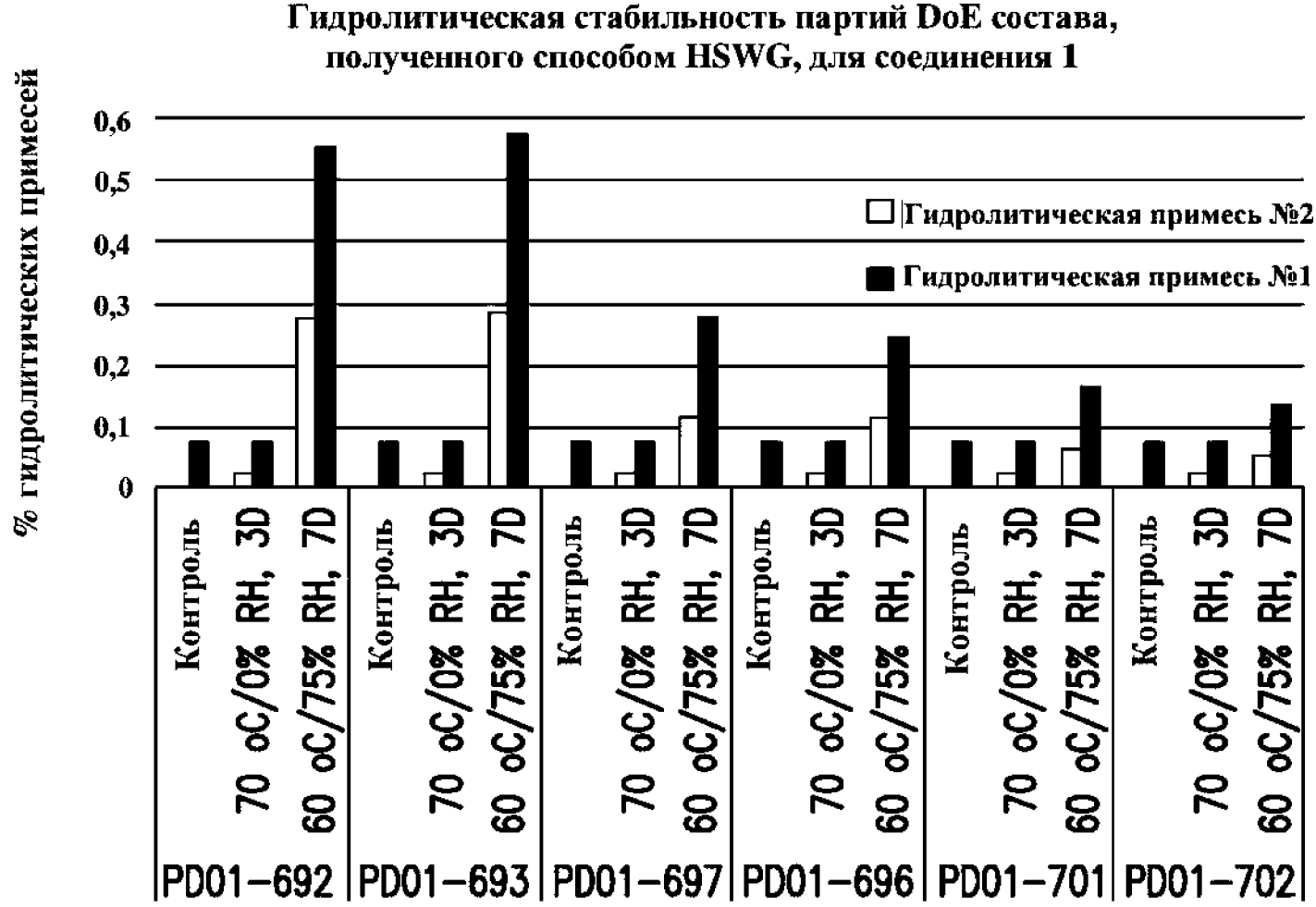


Фиг. 10В

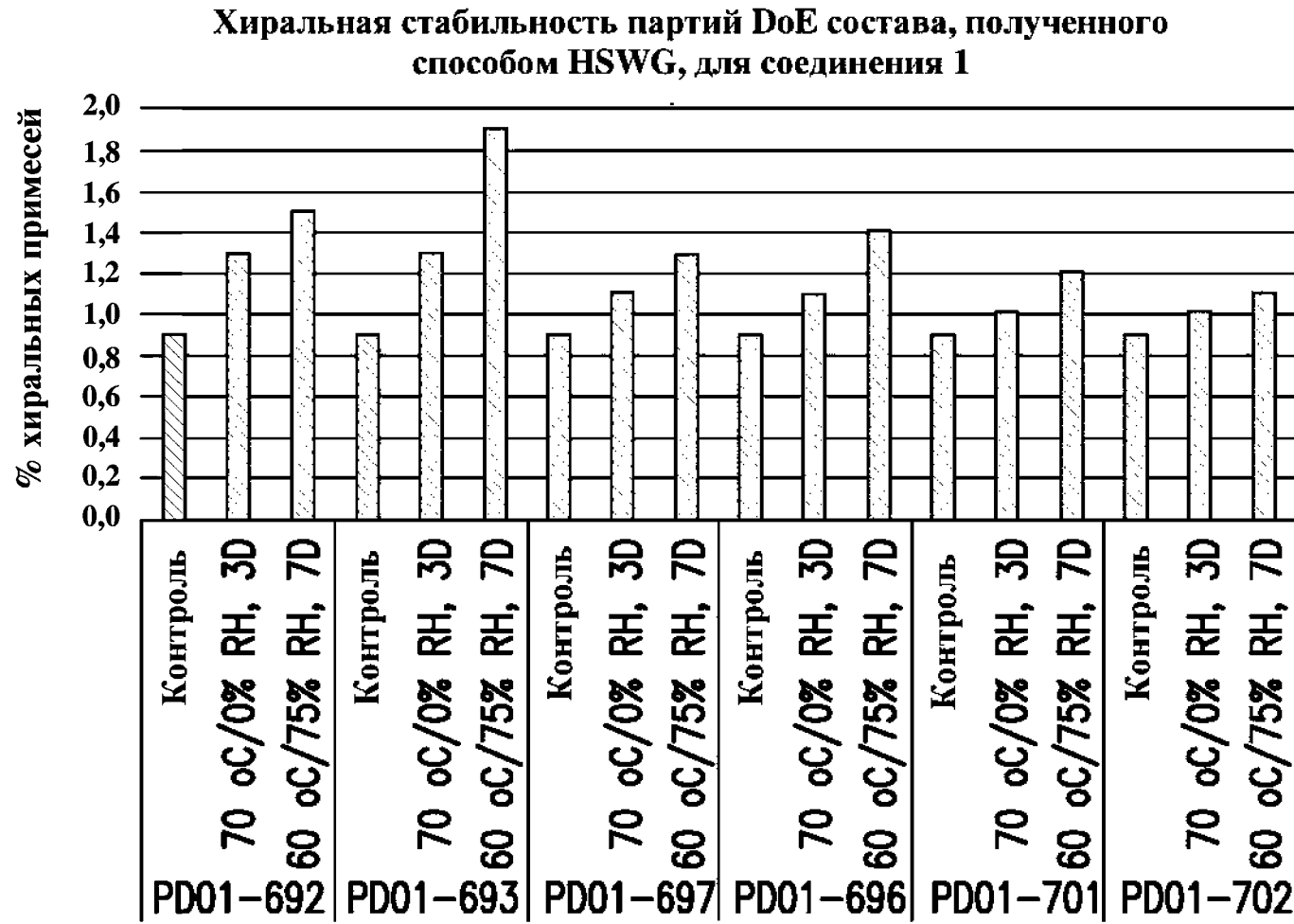
Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) партий DoE состава, полученного способом HSWG, при pH 2 для соединения 1



Фиг. 11

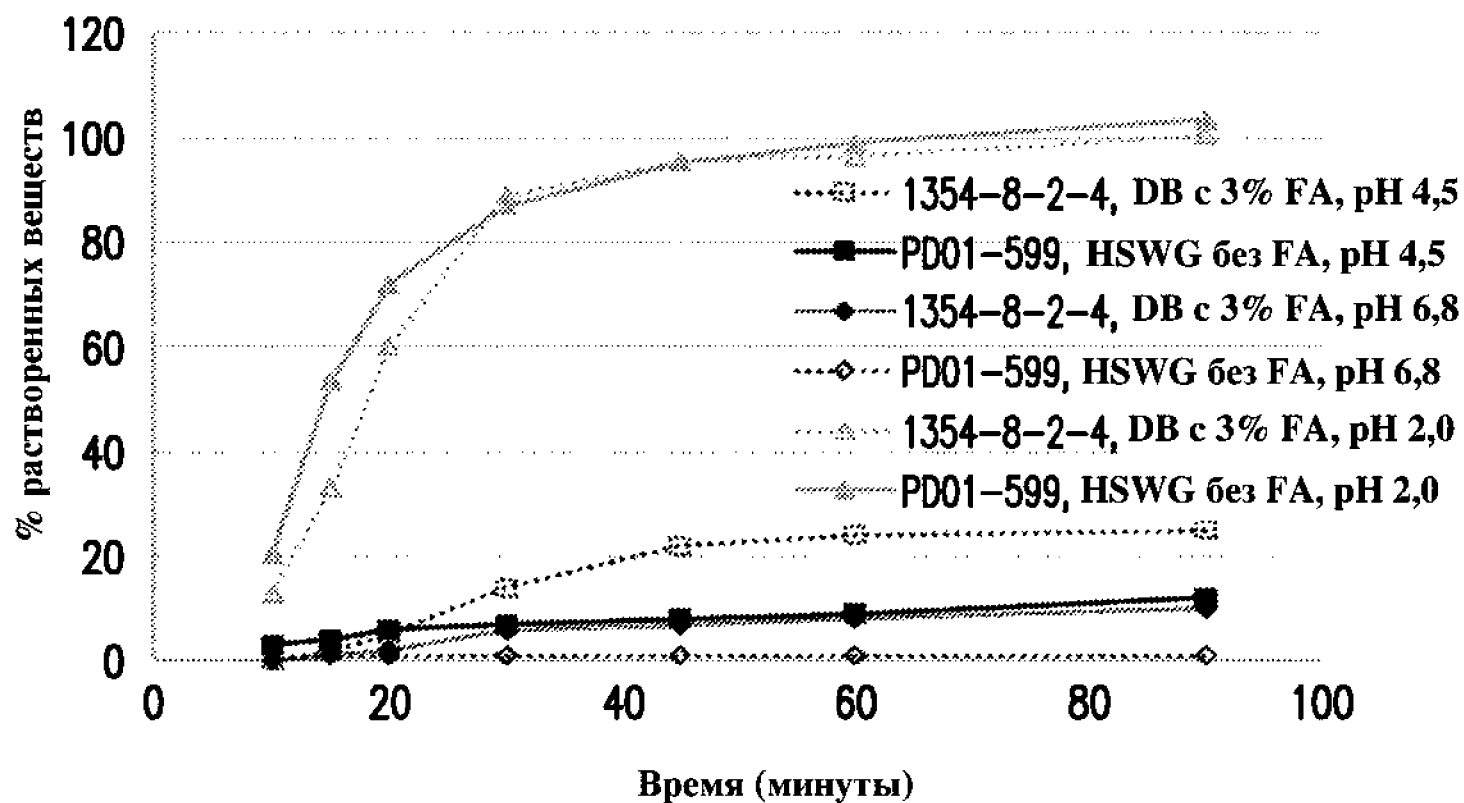


Фиг. 12А



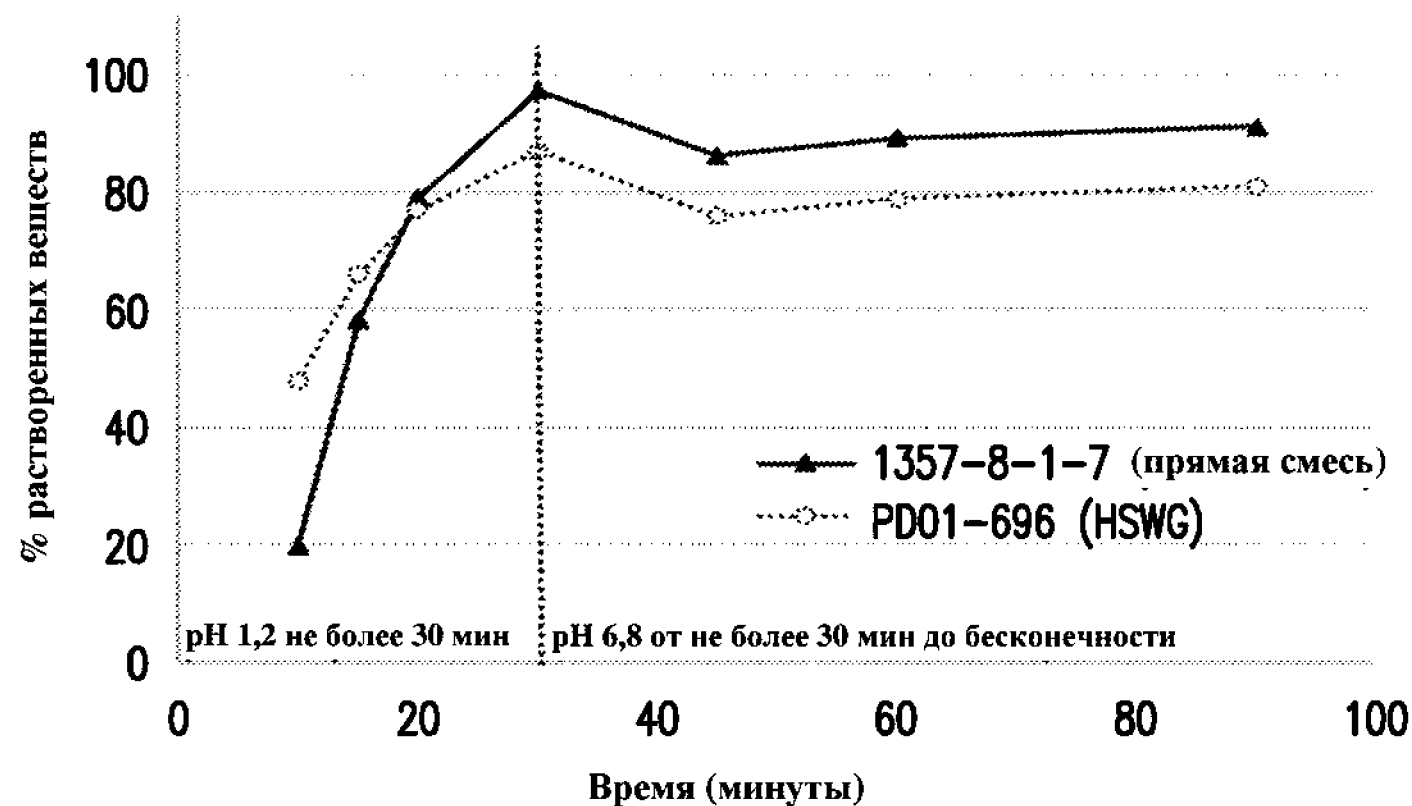
Фиг. 12B

Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) в нескольких средах составов, полученных способом DB по сравнению с HSWG, при дозе 2 мг для соединения 1



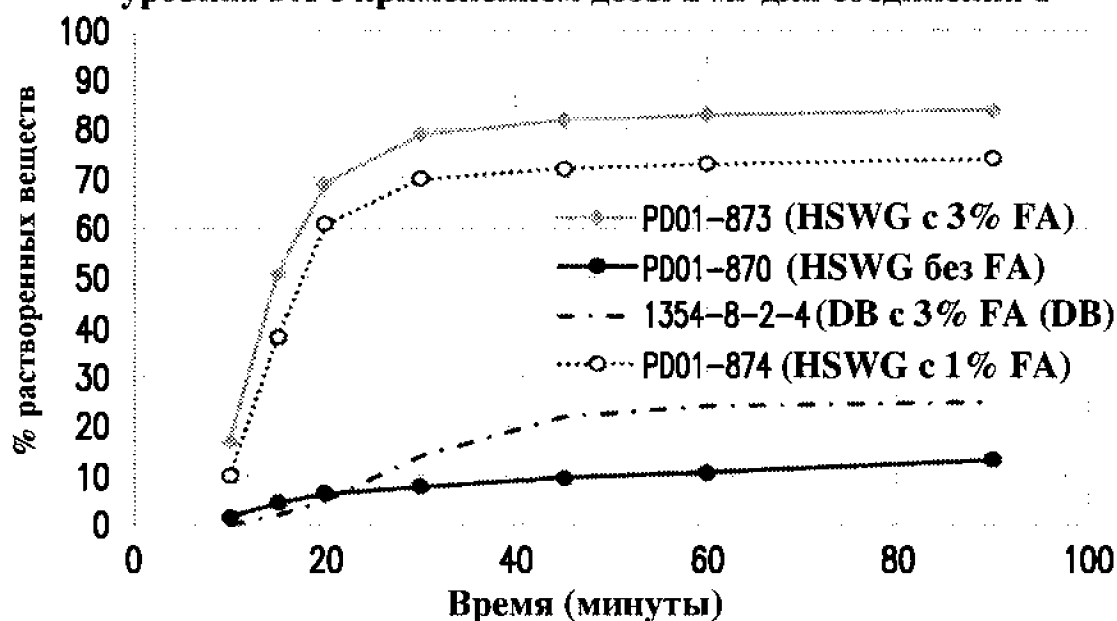
Фиг. 13

Характеристики двухстадийного растворения (тип-II, 50 об/мин)
составов, полученных способом DB по сравнению с HSWG, при дозе
0,5 мг для соединения 1



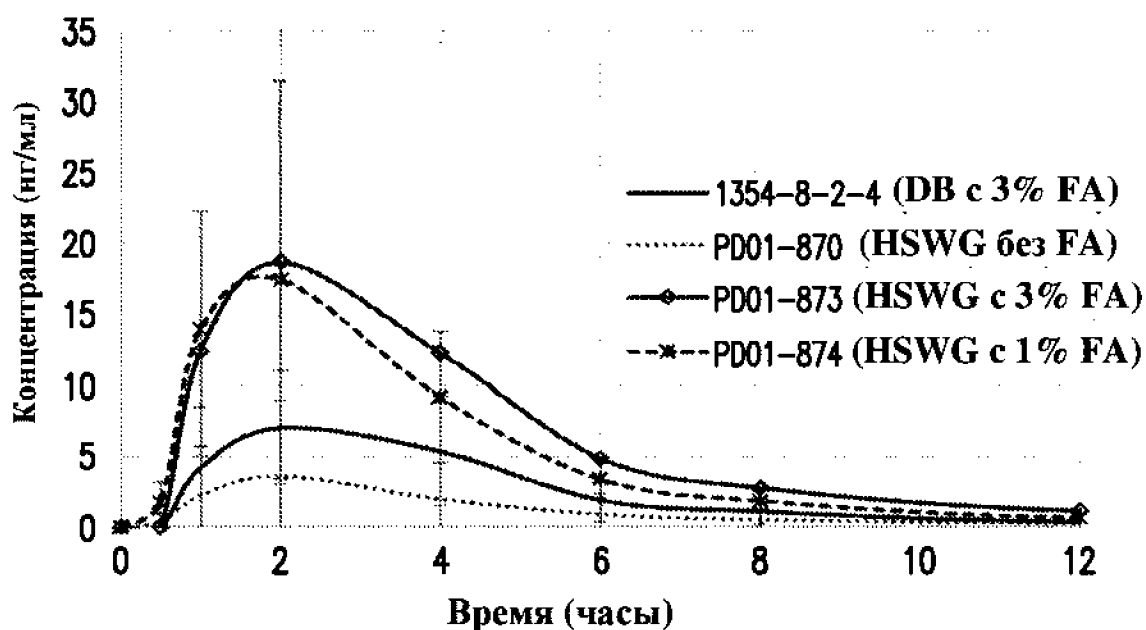
Фиг. 14

Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) при pH 4,5 составов, полученных способом DB по сравнению с HSWG, при различных уровнях FA с применением дозы 2 мг для соединения 1



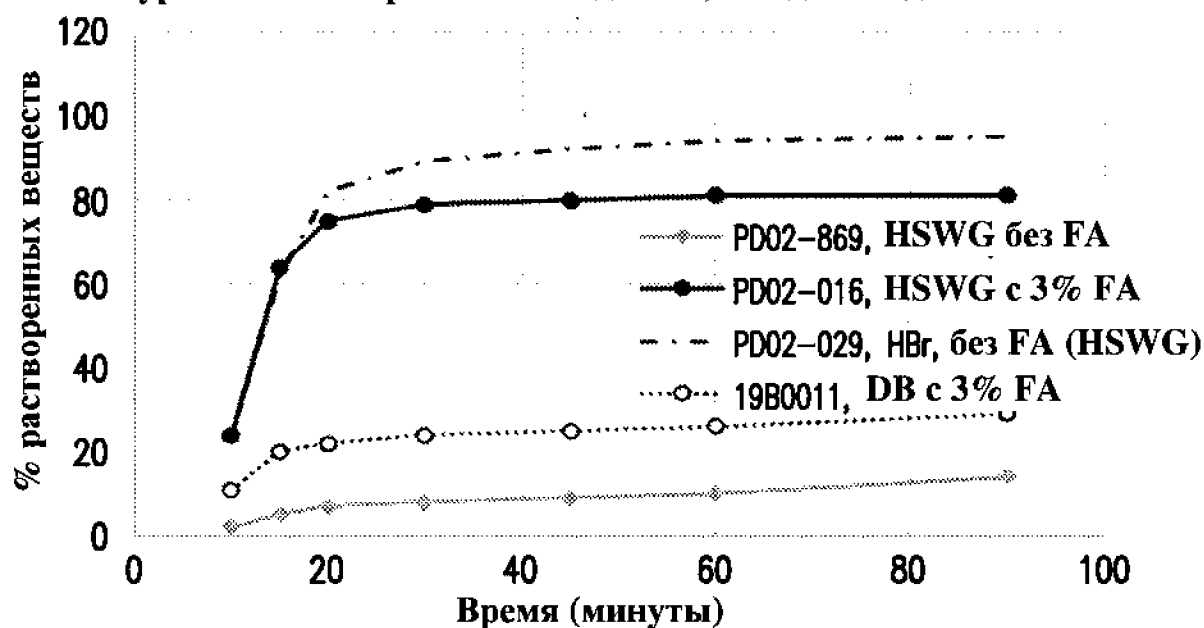
Фиг. 15

Исследование РК у обезьян при дозе 2 мг для соединения 1



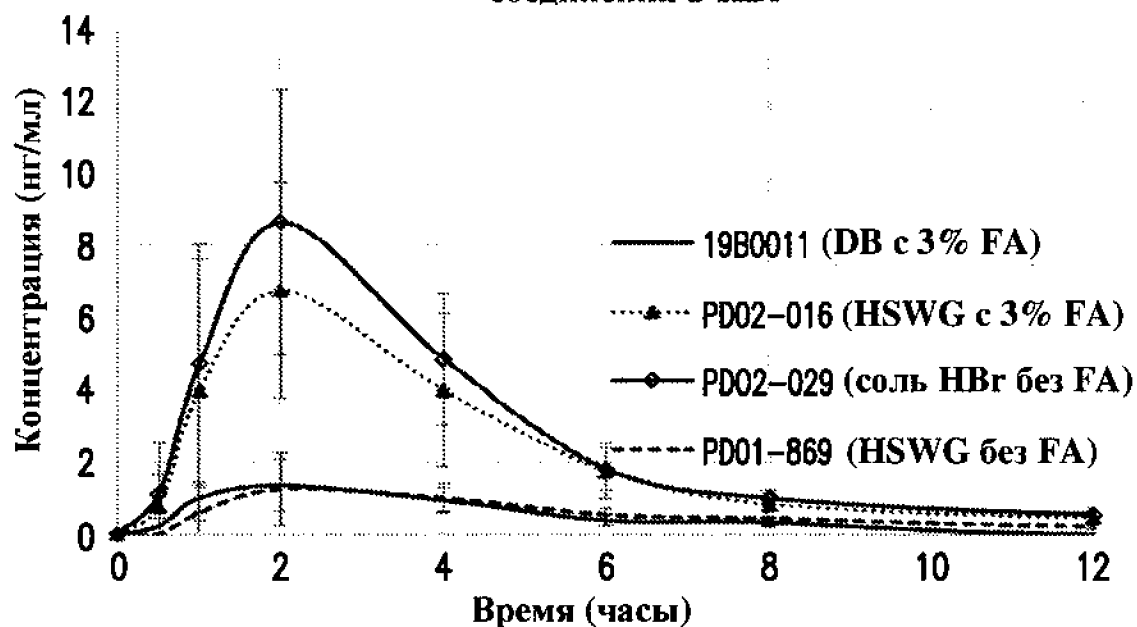
Фиг. 16

Характеристики растворения (тип-II, 50 об/мин) при pH 4,5 составов, полученных способом DB по сравнению с HSWG, при различных уровнях FA с применением дозы 0,5 мг для соединения 1-HBr

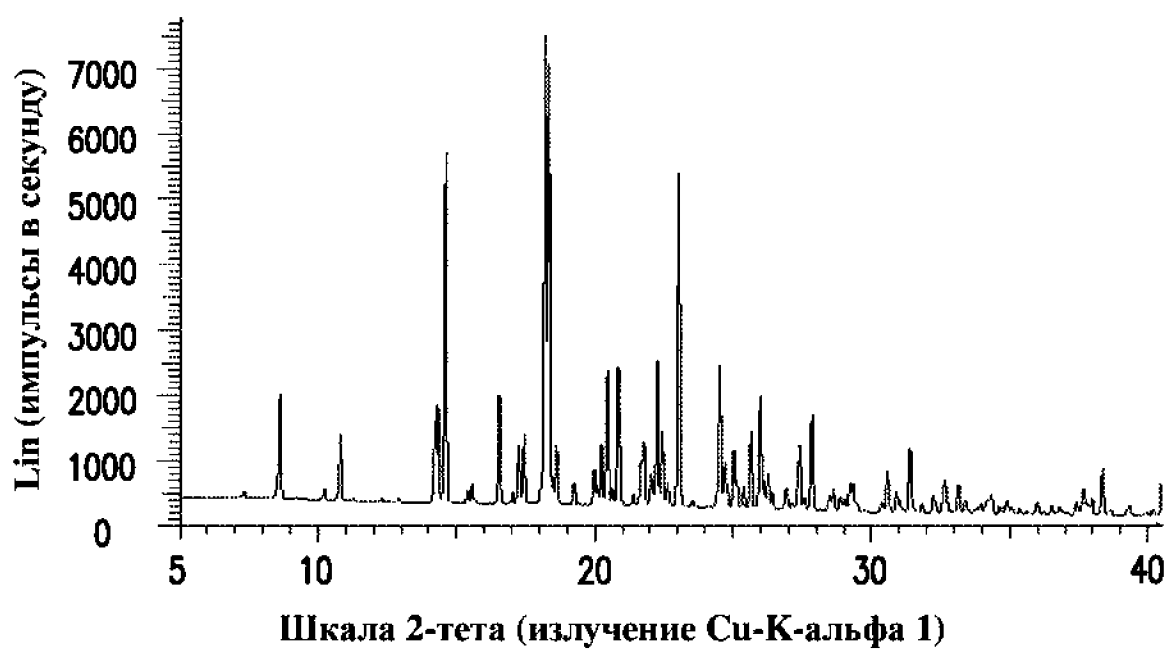
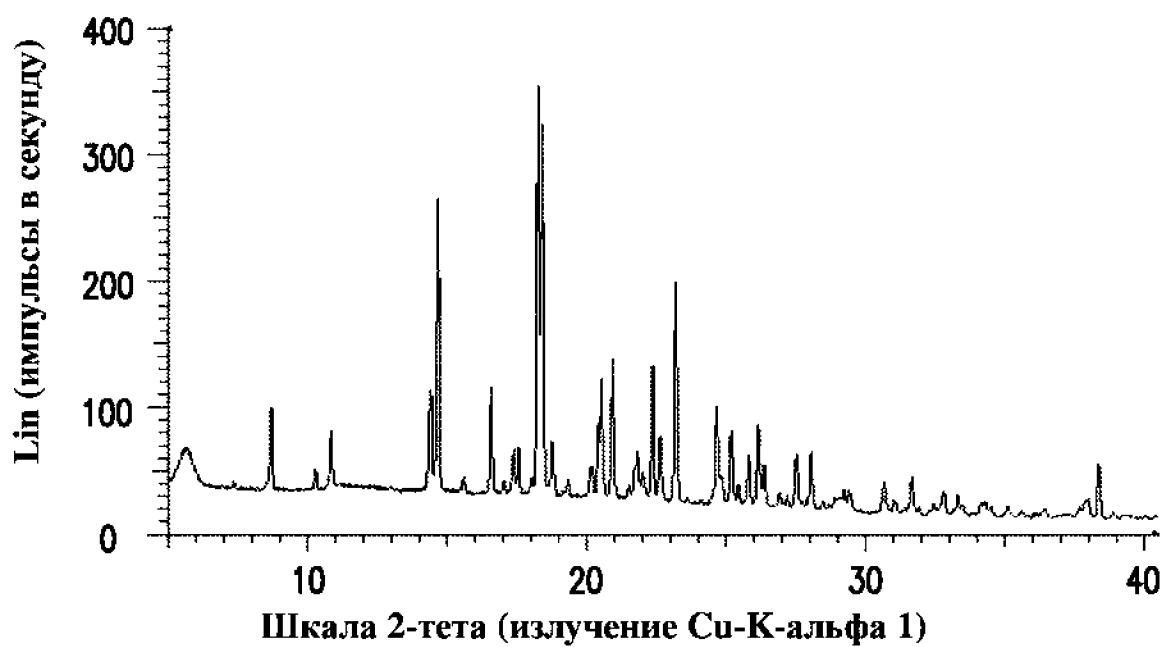


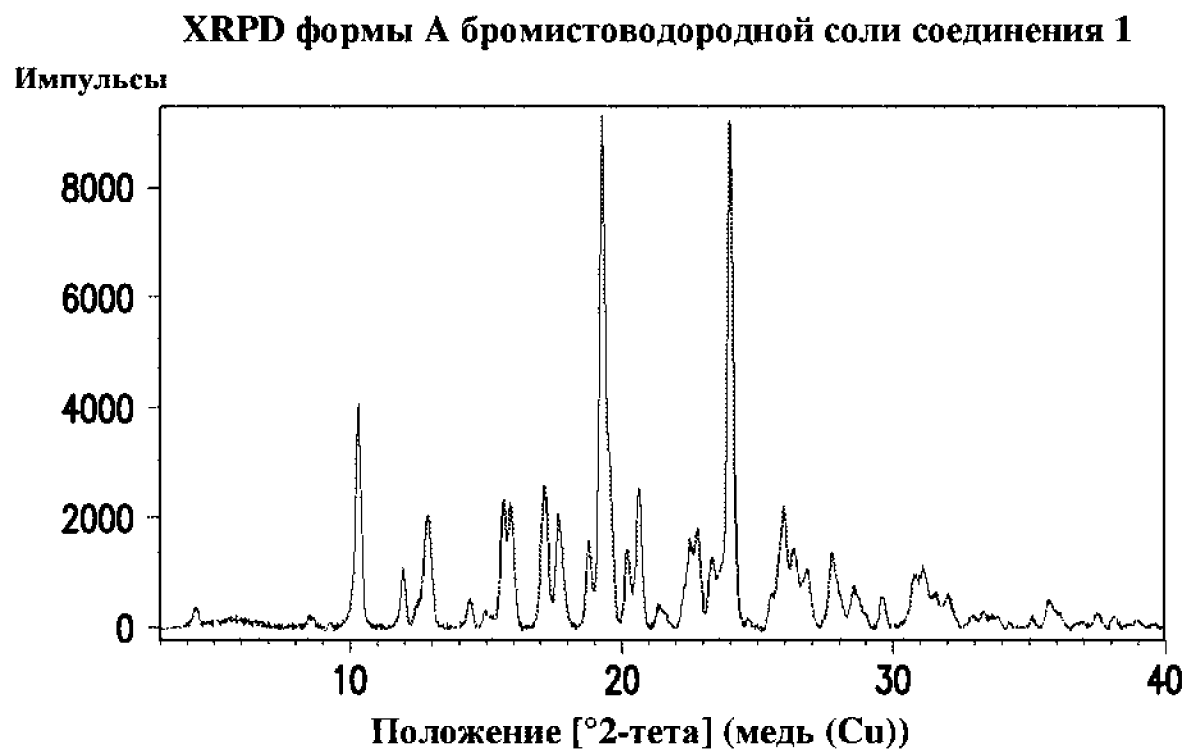
Фиг. 17

Исследование РК у обезьян при дозе 0,5 мг для соединения 1-HBr



Фиг. 18

XRPD формы К свободного основания соединения 1**Фиг. 19****XRPD формы К' свободного основания соединения 1****Фиг. 20**

**Фиг. 21**