

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202390029** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.04.10

(22) Дата подачи заявки
2021.06.18

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ МАЛЕАТА АКАЛАБРУТИНИБА**

(31) **63/041,197**

(32) **2020.06.19**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/066629**

(87) **WO 2021/255246 2021.12.23**

(71) Заявитель:
АСЕРТА ФАРМА Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Бетел Пол, Блит Джон, Косгроув
Стив, Голден Майкл, Манн Джеймс,
Пепин Ксавье Жак Энри, Роббинс
Эндрю, Симпсон Дэвид (GB)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится в целом к (a) твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим малеат акалабрутиниба; (b) способам применения таких фармацевтических лекарственных форм для лечения В-клеточных злокачественных новообразований и/или других состояний; (c) наборам, содержащим такие фармацевтические лекарственные формы и необязательно вторую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую другое терапевтическое средство; (d) способам получения таких фармацевтических лекарственных форм и (e) фармацевтическим лекарственным формам, полученным посредством таких способов.

A1

202390029

202390029

A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ МАЛЕАТА АКАЛАБРУТИНИБА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[001] Настоящее изобретение относится в целом к (a) твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим малеат акалабрутиниба; (b) способам применения таких фармацевтических лекарственных форм для лечения В-клеточных злокачественных новообразований и/или других состояний; (c) наборам, содержащим такие фармацевтические лекарственные формы и необязательно вторую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую другое терапевтическое средство; (d) способам получения таких фармацевтических лекарственных форм и (e) фармацевтическим лекарственным формам, полученным посредством таких способов.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] Акалабрутиниб представляет собой селективный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона ("ВТК"). Он является активным фармацевтическим ингредиентом лекарственного продукта CALQUENCE[®], который был одобрен в нескольких странах (в том числе США, Канаде и Австралии) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточного лимфоцитарного лейкоза и мантийноклеточной лимфомы. CALQUENCE[®] продается в виде лекарственной формы, представляющей собой капсулу, содержащую 100 мг кристаллического свободного основания акалабрутиниба (в частности, безводной формы А). В международной публикации WO 2017/002095 сообщается о безводной форме А, дополнительных кристаллических формах свободного основания акалабрутиниба и кристаллических формах соли акалабрутиниба, в том числе, например, цитратной, фумаратной, гентизатной, малеатной, оксалатной, фосфатной, сульфатной и L-тарtratной солей акалабрутиниба. В инструкции по применению препарата CALQUENCE[®] рекомендуется избегать одновременного введения со средствами, снижающими кислотность желудочного сока, поскольку такие средства могут обеспечивать уменьшение концентрации акалабрутиниба в плазме крови. Соответственно, существует потребность в фармацевтических лекарственных формах акалабрутиниба, которые снижают потенциальное влияние средств, снижающих кислотность желудочного сока, на концентрации акалабрутиниба в плазме крови при совместном введении с лекарственной формой акалабрутиниба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг (эквивалентный вес свободного основания) малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество, для

перорального введения человеку, при этом лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 60 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

В дополнительных аспектах твердые фармацевтические лекарственные формы содержат от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг (эквивалентный вес свободного основания) малеата акалабрутиниба. В других дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба, такого как кристаллическая форма А моногидрата малеата акалабрутиниба.

[004] В другом аспекте настоящее изобретение относится к вышеописанным твердым фармацевтическим лекарственным формам, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, не уменьшается на более чем 20% по сравнению с его начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[005] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из вышеописанных твердых фармацевтических лекарственных форм, где не более приблизительно 5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[006] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким вышеописанным твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма является биоэквивалентной Calquence® в капсулах по 100 мг при пероральном введении субъекту-человеку в состоянии натощак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока, при этом лекарственная форма является биоэквивалентной при условии, что доверительный интервал относительного среднего

значения $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ лекарственной формы по отношению к Calquence® в капсулах по 100 мг, находится в диапазоне от 80% до 125%.

[007] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким вышеописанным твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма при введении два раза в день популяции субъектов-людей в состоянии натощак удовлетворяет одному или нескольким из следующих фармакокинетических условий для акалабрутиниба:

среднее значение $C_{\max}$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 400 нг/мл до приблизительно 900 нг/мл;

среднее значение $AUC_{(0-24)}$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл; и/или

среднее значение $AUC_{(0-\infty)}$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл.

[008] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из вышеописанных твердых фармацевтических лекарственных форм, где лекарственная форма при введении субъекту-человеку два раза в день обеспечивает медианное значение занятости тирозинкиназы Брутона в равновесном состоянии, составляющее по меньшей мере приблизительно 90%, в мононуклеарных клетках периферической крови.

[009] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из вышеописанных твердых фармацевтических лекарственных форм, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[0010] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким из вышеописанных твердых фармацевтических лекарственных форм, где лекарственная форма содержит:

моногидрат малеата акалабрутиниба в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

маннит в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу лекарственной формы;

микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу лекарственной формы;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и

стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] На фиг. 1 представлена репрезентативная XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0012] На фиг. 2 показаны профили растворения фосфатной, оксалатной и малеатной солей акалабрутиниба в искусственном желудочном соке/среде FaSSIF-V2.

[0013] На фиг. 3 показаны профили растворения фосфатной, оксалатной и малеатной солей акалабрутиниба в деионизированной воде/среде FaSSIF-V2.

[0014] На фиг. 4 представлен график, полученный при исследовании методом динамической сорбции паров для фосфатной соли акалабрутиниба.

[0015] На фиг. 5 представлен график, полученный при термогравиметрическом анализе фосфатной соли акалабрутиниба.

[0016] На фиг. 6 представлена XRPD-дифрактограмма для фосфатной соли акалабрутиниба.

[0017] На фиг. 7 представлен график, полученный при термогравиметрическом анализе оксалатной соли акалабрутиниба.

[0018] На фиг. 8 представлен график, полученный при исследовании методом динамической сорбции паров для оксалатной соли акалабрутиниба.

[0019] На фиг. 9А представлен график, полученный при термогравиметрическом анализе малеатной соли акалабрутиниба.

[0020] На фиг. 9В представлен график, полученный при термогравиметрическом анализе малеатной соли акалабрутиниба, выполненном при альтернативной совокупности условий.

[0021] На фиг. 10А представлен график, полученный при исследовании методом динамической сорбции паров для первого образца малеатной соли акалабрутиниба.

[0022] На фиг. 10В представлен график, полученный при исследовании методом динамической сорбции паров для второго образца малеатной соли акалабрутиниба более высокого качества.

[0023] На фиг. 11 показаны профили растворения микронизированных и неизмельченных малеатных солей акалабрутиниба в искусственном желудочном соке/среде FaSSIF-V2.

[0024] На фиг. 12 показаны профили растворения микронизированных и неизмельченных малеатных солей акалабрутиниба в деионизированной воде/среде FaSSIF-V2.

[0025] На фиг. 13 показана зависимость растворимости от конечных значений pH для малеата акалабрутиниба и свободного основания акалабрутиниба в различных буферных растворах.

[0026] На фиг. 14 показаны профили растворения, полученные в результате теста с низким pH в условиях предельного разбавления для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T16, T17 и T18 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C1.

[0027] На фиг. 15 показаны профили растворения, полученные в результате теста с низкой ионной силой при нейтральном pH в условиях предельного разбавления для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T16, T17 и T18.

[0028] На фиг. 16 показаны профили растворения, полученные в результате теста с высокой ионной силой при нейтральном pH для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T13 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C2.

[0029] На фиг. 17 показаны профили растворения, полученные в нейтральной среде без буферной активности (т. е. в условиях, сходных с таковыми в желудке при обработке ингибитором протонной помпы) для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T1 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C1.

[0030] На фиг. 18 показаны профили растворения, полученные в нейтральной среде без буферной активности для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T13 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C1.

[0031] На фиг. 19 показан профиль растворения в условиях сдвига pH для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T19.

[0032] На фиг. 20 показаны профили растворения в условиях сдвига pH для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T19 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C3.

[0033] На фиг. 21 представлен график совокупной доступной фракции акалабрутиниба (%) в зависимости от времени (минуты) для малеата акалабрутиниба в форме таблетки T19 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C2 при оценке в системе TIM-1 в условиях желудка, ассоциированных с компартментом желудка с кислой средой, а также в условиях желудка, ассоциированных с комбинированным введением с ингибитором протонной помпы или средством, снижающим кислотность.

[0034] На фиг. 22 показано распределение частиц по размеру для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T10 ($D_{(v, 0,9)} \approx 150$ мкм), T11 ($D_{(v, 0,9)} \approx 16$ мкм), T13 ($D_{(v, 0,9)} \approx 500$ мкм) и T15 ($D_{(v, 0,9)} \approx 70$ мкм).

[0035] На фиг. 23 показаны профили растворения в 5 мМ натрий-фосфатной буферной среде для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T10, T11, T13 и T15 (нагрузка лекарственным средством 26 весовых %).

[0036] На фиг. 24 показаны профили растворения в 5 мМ натрий-фосфатной буферной среде для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T9, T2 и T14 (нагрузка лекарственным средством 43 весовых %).

[0037] На фиг. 25 представлены результаты исследования *in vivo* в модели на собаке для измерения значений $AUC_{(0-24)}$ для свободного основания акалабрутиниба и малеата акалабрутиниба при совместном введении с омепразолом.

[0038] На фиг. 26 показаны профили растворения в среде, представляющей собой деионизированную воду, для нескольких бинарных смесей разрыхлителей и малеата акалабрутиниба (соотношение 1:5).

[0039] На фиг. 27 показаны профили растворения в среде, представляющей собой деионизированную воду, для нескольких бинарных смесей смазывающих веществ и малеата акалабрутиниба (соотношение 1:15).

[0040] На фиг. 28 показаны профили растворения в среде, представляющей собой деионизированную воду, для ядер таблеток T2 и T3.

[0041] На фиг. 29 показаны профили растворения в среде, представляющей собой деионизированную воду, для ядер таблеток T6 и T8.

[0042] На фиг. 30 показаны профили растворения в среде, представляющей собой деионизированную воду, для ядер таблеток T4 и T5.

[0043] На фиг. 31 представлен схематический обзор способа получения малеата акалабрутиниба в форме таблетки T21 по примеру 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

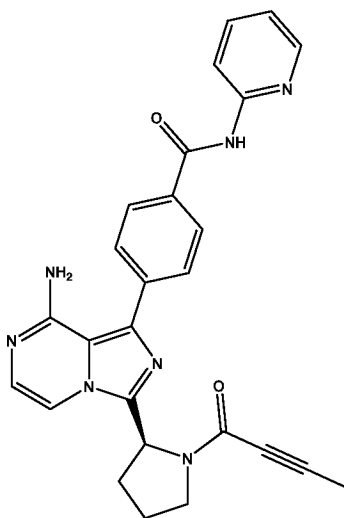
[0044] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

[0045] Если диапазоны используются для описания, например, количеств, предполагается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления.

[0046] Формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[0047] Использование термина "приблизительно" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон являются приближением в пределах изменчивости от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьировать. Отклонение обычно составляет от 0% до 15%, предпочтительно от 0% до 10%, более предпочтительно от 0% до 5% от установленного числа или числового диапазона. Во многих случаях термин "приблизительно" может предусматривать числа, которые округлены до первой значащей цифры.

[0048] Термин "акалабрутиниб" относится к международному непатентованному наименованию (INN) соединения 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамид, которое имеет химическую структуру, показанную ниже:

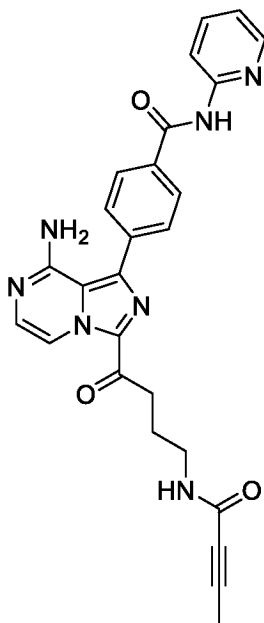


В международной публикации № WO 2013/010868 раскрыт акалабрутиниб (пример 6) и описан синтез акалабрутиниба. В международной публикации № WO 2020/043787 дополнительно описан синтез акалабрутиниба. Международная публикация

№ WO 2013/010868 и международная публикация № WO 2020/043787 включены посредством ссылки во всей своей полноте.

[0049] Термин "моногидрат малеата акалабрутиниба" относится к кристаллическому моногидрату малеата акалабрутиниба, в том числе кристаллической форме А моногидрата малеата акалабрутиниба. В примере 6.2 международной публикации № WO 2017/002095 описано получение кристаллической формы А моногидрата малеата акалабрутиниба. Международная публикация № WO 2017/002095 включена посредством ссылки во всей своей полноте. Форма А моногидрата малеата акалабрутиниба также может обозначаться по альтернативной номенклатуре как форма 1 моногидрата малеата акалабрутиниба. Если не указано иное, при любом упоминании в настоящем изобретении количество акалабрутиниба, малеата акалабрутиниба или моногидрата малеата акалабрутиниба представлено в пересчете на эквивалентный вес свободного основания акалабрутиниба. Например, 100 мг относится к 100 мг свободного основания акалабрутиниба или эквивалентному количеству малеата акалабрутиниба или моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0050] Термин "АСР-5862" относится к соединению 4-[8-амино-3-[4-(бут-2-иноиламино)бутаноил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-N-пиридин-2-илбензамид, химическая структура которого показана ниже:



АСР-5862 является активным метаболитом акалабрутиниба.

[0051] Термин "AUC₍₀₋₂₄₎" относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от момента 0 (время введения дозы) до 24 часов после введения дозы, рассчитанной с помощью линейного метода трапеций.

[0052] Термин " $AUC_{(0-\infty)}$ " относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от момента времени 0 (время введения дозы) до бесконечности (∞), рассчитанной с помощью линейного метода трапеций.

[0053] Термин "BID" означает дважды в день, два раза ежедневно или два раза в день.

[0054] Термин " $C_{\max}$ " относится к максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови за весь период отбора образцов.

[0055] Термины "совместное введение", "в комбинации с" и "комбинация" могут относиться к введению двух или более терапевтических средств. В одном аспекте "комбинация" может относиться к одновременному введению (например, введению обоих средств в отдельных лекарственных формах, но по сути в одно и то же время). В еще одном аспекте изобретения "комбинация" может относиться к последовательному введению (например, когда вводят первое средство, после чего следует отсрочка, после чего следует введение второго или дополнительного средства). При последовательном введении отсрочка введения последнего компонента не должна быть ни слишком длинной, ни слишком короткой, чтобы не потерять благоприятный эффект комбинации.

[0056] Если контекст не требует иного, термины "содержать", "содержит" и "содержащий" используются на основании и четком понимании того, что их следует интерпретировать включительно, а не исключительно, и что заявитель предполагает, что каждое из этих слов интерпретируется таким образом при толковании настоящего патента, в том числе приведенной ниже формулы изобретения.

[0057] Термин "кристаллический" применительно к акалабрутинибу, малеату акалабрутиниба или моногидрату малеата акалабрутиниба относится к форме в твердом состоянии, в которой молекулы расположены с образованием различной кристаллической решетки (i), содержащей различные элементарные ячейки, и (ii) дающей дифракционные пики при воздействии рентгеновского излучения.

[0058] Термин "чистота кристаллической формы" означает чистоту кристаллической формы акалабрутиниба, малеата акалабрутиниба или моногидрата малеата акалабрутиниба по отношению к конкретной кристаллической форме, определяемую с помощью аналитических методов порошковой рентгеновской дифракции.

[0059] Термин "кристаллизация", используемый в данной заявке, может относиться к кристаллизации и/или перекристаллизации в зависимости от применимых обстоятельств, связанных с получением акалабрутиниба, малеата акалабрутиниба или моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0060] Термины " $D_{(0,1)}$ " и " $D_{(v, 0,1)}$ ", используемые в данной заявке, означают, что 10% от общего объема материала в образце характеризуются диаметром частиц меньше указанного значения, определенного с помощью лазерной дифракции.

[0061] Термины " $D_{(0,5)}$ " и " $D_{(v, 0,5)}$ ", используемые в данной заявке, означают, что 50% от общего объема материала в образце характеризуются диаметром частиц меньше указанного значения, определенного с помощью лазерной дифракции.

[0062] Термины " $D_{(0,9)}$ " и " $D_{(v, 0,9)}$ ", используемые в данной заявке, означают, что 90% от общего объема материала в образце характеризуются диаметром частиц меньше указанного значения, определенного с помощью лазерной дифракции.

[0063] Термин "фармацевтически приемлемый" (например, в формулировке "фармацевтически приемлемый разбавитель" или "фармацевтически приемлемый разрыхлитель") относится к материалу, который совместим с введением субъекту, например, материал не вызывает нежелательного биологического эффекта. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ описаны в "Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012).

[0064] Предполагается, что "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает любые возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и инертные ингредиенты. За исключением случаев, когда какой-либо общепринятый фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество несовместимы с акалабрутинибом, малеатом акалабрутиниба или моногидратом малеата акалабрутиниба, их применение предусмотрено в терапевтических композициях по настоящему изобретению.

[0065] Термин "Q" означает количество (Q) активного вещества в образце, которое растворяется за определенное время, выраженное в процентах от общего количества активного вещества, присутствующего в образце.

[0066] Термин "QD" означает один раз в сутки, один раз ежедневно или один раз в день.

[0067] Термин " T_{max} " относится ко времени максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови (C_{max}).

[0068] Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" относятся к облегчению, подавлению, избавлению, снижению тяжести, уменьшению частоты возникновения, снижению риска возникновения или отсрочке начала состояния.

[0069] Сокращения, перечисленные в таблице 1 ниже, имеют значения, указанные в этой таблице.

ТАБЛИЦА 1

СОКРАЩЕНИЕ	ЗНАЧЕНИЕ
DC	Прямое прессование
DLBCL	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
DVS	Динамическая сорбция паров
FaSSIF	Искусственный кишечный сок, характерный для состояния натощак
г	Грамм
г/моль	Грамм/моль
ч	Час
HDPE	Полиэтилен высокой плотности
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
кг	Килограмм
кН	Килоньютон
л	Литр
мкл	Микролитр
мкм	Микрометр
мкМ	Микромоль
мг	Миллиграмм(миллиграммы)
мл	Миллилитр
мм	Миллиметр
нМ	Наномоль
NMT	Не более чем
PBPK	Физиологически обоснованные фармакокинетические показатели
PK	Фармакокинетика (фармакокинетические показатели)
PPI	Ингибитор протонной помпы
P-PSD	Распределение частиц продукта по размеру
XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция
RH	Относительная влажность
RPM	Оборотов в минуту
RRT	Относительное время удерживания

TGA	Термогравиметрический анализ
USP	Фармакопея Соединенных Штатов Америки
вес/вес	Весовое соотношение

II. Твердые лекарственные формы

[0070] Настоящее изобретение частично относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим малеат акалабрутиниба, в частности кристаллический моногидрат малеата акалабрутиниба. Согласно Биофармацевтической классификационной системе ("BCS"), акалабрутиниб является лекарственным веществом класса II по BCS, что означает, что он демонстрирует хорошую проникающую способность, но низкую растворимость в желудочно-кишечном тракте. См. Pepin, X. J. H., et al., "Bridging *in vitro* dissolution and *in vivo* exposure for acalabrutinib. Part II. A mechanistic PBPK model for IR formulation comparison, proton pump inhibitor drug interactions, and administration with acidic juices," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 142: 435-448 (2019). Биодоступность лекарственных веществ класса II по BCS, в том числе акалабрутиниба, обычно ограничивается скоростью их растворения и/или сольватации. Кроме того, свободное основание акалабрутиниба демонстрирует pH-зависимую растворимость, при этом растворимость уменьшается по мере увеличения pH до максимального основного pKa (т. е. около pH 6, когда акалабрутиниб в значительной степени не ионизирован). Повышение pH желудка у субъекта, принимающего CALQUENCE® (например, у субъекта, который также принимает ингибитор протонной помпы или другое средство, снижающее кислотность желудочного сока), может обеспечить снижение растворимости акалабрутиниба в желудке и потенциально привести к снижению биодоступности и/или увеличению изменчивости фармакокинетических показателей акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов. Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того, что твердые фармацевтические лекарственные формы, содержащие малеат акалабрутиниба, как описано ниже, характеризуются приемлемыми физическими и фармакологическими свойствами (например, растворимостью, стабильностью, технологичностью, фармакокинетическими показателями и т. п.) и, будучи по сути биоэквивалентными продаваемому в настоящее время CALQUENCE® – лекарственной форме, представляющей собой капсулу, – в нормальных кислых условиях желудка, обеспечивают меньшую изменчивость фармакокинетических показателей акалабрутиниба в более широком диапазоне условий pH желудка. Такие твердые лекарственные формы обеспечивают дополнительный терапевтический вариант для лечения состояний, в том числе В-клеточных

злокачественных новообразований, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточный лимфоцитарный лейкоз и мантийноклеточная лимфома.

[0071] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение частично относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг (эквивалентный вес свободного основания) малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для перорального введения человеку, при этом лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 60 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

Среда для растворения, представляющая собой 0,1 н. соляную кислоту, считается репрезентативной в отношении среды желудка натошак, в то время как среда для растворения в виде 5 мМ фосфата, pH 6,8, считается репрезентативной в отношении наихудшего сценария для среды желудка, обработанного средством, уменьшающим кислотность желудочного сока. В одном аспекте лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 45 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2

(устройство с лопастной мешалкой), объема раствора 900 мл, среды для раствора, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

В другом аспекте лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования раствора USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема раствора 900 мл, среды для раствора, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования раствора USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема раствора 900 мл, среды для раствора, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

В другом аспекте лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акабрутиниба растворяется за приблизительно 15 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования раствора USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема раствора 900 мл, среды для раствора, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования раствора USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема раствора 900 мл, среды для раствора, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0072] В некоторых вариантах осуществления твердые фармацевтические лекарственные формы по настоящему изобретению содержат от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг малеата акабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В одном аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг малеата акабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 75 мг до

приблизительно 80 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 80 мг до приблизительно 85 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 85 мг до приблизительно 90 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 90 мг до приблизительно 95 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат от приблизительно 95 мг до приблизительно 100 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 75 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 80 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 85 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 90 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 95 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания). В другом аспекте лекарственные формы содержат приблизительно 100 мг малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания).

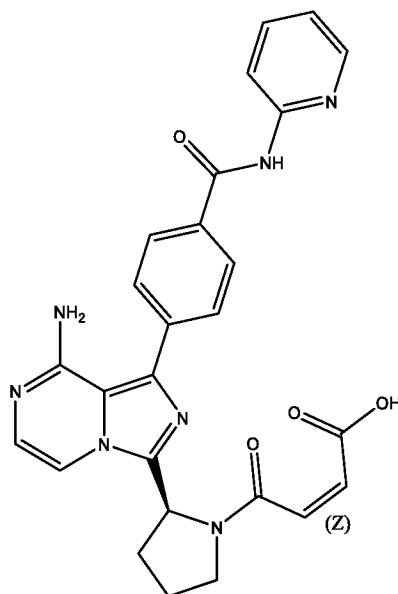
[0073] В некоторых вариантах осуществления малеат акалабрутиниба представляет собой моногидрат малеата акалабрутиниба. В одном аспекте моногидрат малеата акалабрутиниба представляет собой кристаллический моногидрат малеата акалабрутиниба. В другом аспекте кристаллический малеат акалабрутиниба представляет собой кристаллическую форму А моногидрата малеата акалабрутиниба, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей один или несколько пиков, выбранной из группы, состоящей из порошковой рентгеновской дифрактограммы с по меньшей мере пятью пиками, выбранными из группы, состоящей из 5,3, 9,8, 10,6, 11,6, 13,5, 13,8, 13,9, 14,3, 15,3, 15,6, 15,8, 15,9, 16,6, 17,4, 17,5, 18,7, 19,3, 19,6, 19,8, 20,0, 20,9, 21,3, 22,1, 22,3, 22,7, 23,2, 23,4, 23,7, 23,9, 24,5, 24,8, 25,2, 25,6, 26,1, 26,4, 26,7, 26,9, 27,1, 27,6, 28,8, 29,5, 30,0, 30,3, 30,9, 31,5, 31,9, 32,5, 34,0 и 35,1, при этом положения пиков измерены в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. В другом аспекте кристаллическая форма А моногидрата малеата акалабрутиниба характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при 5,3, 9,8, 10,6, 11,6 и $19,3^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. В другом аспекте порошковая рентгеновская дифрактограмма по сути соответствует порошковой

рентгеновской дифрактограмме на фиг. 1. В другом аспекте порошковую рентгеновскую дифрактограмму любого из предыдущих вариантов осуществления измеряют в режиме пропускания. В другом аспекте порошковую рентгеновскую дифрактограмму любого из предыдущих вариантов осуществления измеряют в режиме отражения. В другом аспекте кристаллический моногидрат малеата акалабрутиниба в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления характеризуется стехиометрией относительно акалабрутиниба, которая примерно эквивалентна моногидрату. В международной публикации № WO 2017/002095 описываются применимые условия измерения для порошковой рентгеновской дифракции.

[0074] В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит малеат акалабрутиниба, где малеат акалабрутиниба характеризуется чистотой кристаллической формы, составляющей по меньшей мере приблизительно 80% по весу акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме. В одном аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 85% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 90% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 95% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 98% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 99% по весу. В другом аспекте малеат акалабрутиниба представляет собой моногидрат малеата акалабрутиниба. В другом аспекте малеат акалабрутиниба представляет собой форму А моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0075] В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма содержит малеат акалабрутиниба, где малеат акалабрутиниба характеризуется чистотой кристаллической формы, составляющей по меньшей мере приблизительно 95% по весу акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме. В одном аспекте малеат акалабрутиниба представляет собой моногидрат малеата акалабрутиниба. В другом аспекте малеат акалабрутиниба представляет собой форму А моногидрата малеата акалабрутиниба. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 96% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 97% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 98% по весу. В другом аспекте чистота кристаллической формы составляет по меньшей мере приблизительно 99% по весу. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба характеризуется кристаллической чистотой, составляющей по меньшей мере

приблизительно 95% по весу акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, и содержит менее приблизительно 2% по весу примеси (2Z)-4-[(2S)-2-{8-амино-1-[4-(2-пиридинилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил}-1-пирролидинил]-4-оксо-2-бутеновой кислоты, которая имеет химическую структуру, показанную ниже:



В другом аспекте малеат акалабрутиниба содержит менее приблизительно 1,5% по весу примеси. В другом аспекте малеат акалабрутиниба содержит менее приблизительно 1% по весу примеси. В другом аспекте малеат акалабрутиниба содержит менее приблизительно 0,5% по весу примеси. В другом аспекте малеат акалабрутиниба по сути не содержит примеси.

[0076] Выбор соли соединения, а не свободной формы соединения, не обязательно обеспечивает улучшение растворимости и поглощения соединения в желудочно-кишечном тракте до необходимой степени. Кроме того, соли соединения могут значительно различаться по физическим и другим свойствам, влияющим на пригодность соли для применения в фармацевтической лекарственной форме. Например, быстрое преобразование соли в относительно нерастворимую свободную форму в кислой среде желудка, а также в среде кишечника с pH от 6 до 7,5 может привести к осаждению некоторой части свободной формы. Такое осаждение свободной формы приводит к тому, что меньшее количество введенной дозы доступно для поглощения в желудочно-кишечном тракте, что приводит к более низкой общей биодоступности соединения. Поверхностные свойства (например, влияющие на смачиваемость) и размер частиц (например, влияющий на скорость растворения) также входят в число факторов, которые могут влиять на характеристики соли, выбранной для лекарственной формы.

[0077] Например, цитратная, fumarатная, гентизатная, нападизилатная, нитратная, оксалатная, фосфатная, сульфатная и L-тарtratная соли акалабрутиниба были признаны

непригодными для применения в твердых фармацевтических лекарственных формах по настоящему изобретению. Цитратные, фумаратные, гентизатные и L-тарtratные соли были исключены из рассмотрения на основании их значений pK_a и/или признаков сложного поведения в твердом состоянии. Например, нападизилатная соль характеризовалась наличием трудностей, касающихся кристаллического состояния. Нитратную соль не удавалось изготовить соответствующим образом в требуемом масштабе, и она в общем не рекомендуется для применения в фармацевтических продуктах. Для оксалатных, фосфатных и сульфатных солей было продемонстрировано сложное поведение гидратов, и они считались непригодными для коммерческого изготовления.

[0078] Фактически, считалось маловероятным, что первоначальные исследованные образцы малеатной соли акалабрутиниба достигнут растворимости и скорости растворения, необходимых для преодоления ограничений свободного основания акалабрутиниба у пациентов с повышенным рН желудка. Кроме того, хотя кристаллическая форма А моногидрата малеата акалабрутиниба термодинамически стабильна в условиях окружающей среды, она также демонстрирует свойства в твердом состоянии, которые изначально считались представляющими сложности при изготовлении коммерческих поставок лекарственного продукта.

[0079] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с рН 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин, не уменьшается на более чем 20% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В одном аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 10% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 15% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 5% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности

75%. В другом аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 3% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 2% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте скорость растворения не уменьшается на более чем 1% от начальной скорости растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. В одном аспекте упаковка представляет собой блистерную упаковку, например алюминиевый блистер. В другом аспекте упаковка представляет собой герметично закрытую бутылку из HDPE с влагопоглотителем.

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где не более приблизительно 5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте не более приблизительно 3% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте не более приблизительно 2% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте не более приблизительно 1% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте не более приблизительно 0,5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В одном аспекте упаковка представляет собой блистерную упаковку, например алюминиевый блистер. В другом аспекте упаковка представляет собой герметично закрытую бутылку из HDPE с влагопоглотителем. В другом аспекте разрушение малеата акалабрутиниба анализируют с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[0081] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма по сути биоэквивалентна Calquence® в капсулах по 100 мг (композиция которой соответствует содержимому эталонной капсулы C4 в таблице 6 примера 4) при пероральном введении субъекту-человеку натощак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока. В одном аспекте лекарственная форма при пероральном введении субъекту-человеку в состоянии натощак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока, характеризуется доверительным интервалом относительного среднего значения C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ лекарственной формы по отношению к Calquence® в капсулах по 100 мг для содержания акалабрутиниба в плазме крови, который находится в диапазоне от 80% до 125%. В другом аспекте лекарственная форма при пероральном введении субъекту-человеку в состоянии натощак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока, имеет доверительный интервал относительного среднего значения C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ лекарственной формы по отношению к Calquence® в капсулах по 100 мг для акалабрутиниба и его активного метаболита ACP-5862 (т. е. 4-[8-амино-3-[4-(бут-2-иноиламино)бутаноил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-N-пиридин-2-илбензамида) в плазме крови, который находится в диапазоне от 80% до 125%.

[0082] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма при введении два раза в день популяции субъектов-людей в состоянии натощак удовлетворяет одному или нескольким из следующих фармакокинетических условий для акалабрутиниба:

среднее значение C_{max} в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 400 нг/мл до приблизительно 900 нг/мл;

среднее значение $AUC_{(0-24)}$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл; и/или

среднее значение $AUC_{(0-\infty)}$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл.

В одном аспекте лекарственную форму вводят популяции субъектов-людей совместно со средством, снижающим кислотность желудочного сока.

[0083] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма при введении субъекту-человеку два раза в день (BID) обеспечивает медианное значение занятости тирозинкиназы Брутона в равновесном состоянии, составляющее по меньшей

мере приблизительно 90%, в мононуклеарных клетках периферической крови. В одном аспекте лекарственная форма при введении субъекту-человеку два раза в день обеспечивает медианное значение занятости тирозинкиназы Брутона в равновесном состоянии, составляющее по меньшей мере приблизительно 95%, в мононуклеарных клетках периферической крови. В другом аспекте лекарственную форму вводят популяции субъектов-людей совместно со средством, снижающим кислотность желудочного сока.

[0084] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы. В одном аспекте малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы. В другом аспекте малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% по весу лекарственной формы. В другом аспекте моногидрат малеата акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 40% по весу лекарственной формы.

[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из по меньшей мере одного разбавителя, по меньшей мере одного разрыхлителя и по меньшей мере одного смазывающего вещества. В одном аспекте по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разбавитель. В другом аспекте по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разрыхлитель. В другом аспекте по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разбавитель и по меньшей мере один разрыхлитель. В другом аспекте по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель и по меньшей мере одно смазывающее вещество. Взаимодействие(взаимодействия) вспомогательных веществ в лекарственной форме потенциально может(могут) влиять на пригодность комбинаций вспомогательных веществ в лекарственных формах по настоящему изобретению. Соответственно, выбранные комбинации вспомогательных веществ предпочтительно не оказывают существенного влияния на пригодность лекарственной формы для фармакологического применения.

[0086] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где дозировка содержит по меньшей мере один разбавитель, где по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы. В одном аспекте по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы. В другом аспекте по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы. В другом аспекте по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы. В другом аспекте весовое соотношение малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одного разбавителя составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 2:1. В другом аспекте весовое соотношение моногидрата малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одного разбавителя составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2.

[0087] При наличии, выбранный разбавитель(разбавители) предпочтительно не влияет на стабильность первичного аминного фрагмента акалабрутиниба. В одном аспекте разбавитель не склонен к вступлению в реакцию с первичным аминным фрагментом в реакции Майяра. Например, разбавитель не представляет собой восстанавливающий сахар, такой как лактозу. Кроме того, разбавитель(разбавители) предпочтительно не содержит(содержат) средства, удаляющего малеиновую кислоту, например соли металла. В одном аспекте разбавитель(разбавители) не содержит(содержат) безводного двухосновного фосфата кальция. Приемлемые разбавители включают, например, сахароспирты (такие как маннит, сорбит, мальтит и ксилит), гидролизованные крахмалы, частично предварительно желатинизированные крахмалы и целлюлозы (такие как микрокристаллическая целлюлоза и силицированная микрокристаллическая целлюлоза) и их комбинации (такие как комбинация, содержащая маннит и крахмал).

[0088] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель. Пластичный разбавитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза, подвергается необратимой деформации после превышения предела текучести при сжатии, в результате чего частицы подвергаются вязкому течению и остаются деформированными после устранения силы сжатия. Хрупкий разбавитель, такой как маннит, подвергается фрагментации во время сжатия, создавая новые поверхности для связывания частиц. В одном аспекте лекарственная форма содержит пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель в общем количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной

формы, где пластичный разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; и хрупкий разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы. Если лекарственная форма представляет собой таблетку, выбранное соотношение пластичного разбавителя и хрупкого разбавителя может влиять на предел прочности таблетки. Избыток пластичного разбавителя может ослабить предел прочности таблетки. В одном аспекте соотношение вес/вес пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю в лекарственной форме составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40. В другом аспекте соотношение вес/вес пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю в лекарственной форме составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40, где лекарственная форма представляет собой таблетку, характеризующуюся пределом прочности по меньшей мере 2,0 МПа.

[0089] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разбавитель предусматривает маннит. В одном аспекте маннит присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[0090] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разбавитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу. В одном аспекте микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы.

[0091] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один разбавитель предусматривает маннит и микрокристаллическую целлюлозу. В одном аспекте маннит присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; при этом микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы; и общее количество маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы. В другом аспекте соотношение вес/вес маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40. В другом аспекте соотношение вес/вес маннита и микрокристаллической целлюлозы в лекарственной форме составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40, где лекарственная форма представляет собой таблетку, характеризующуюся пределом прочности по меньшей мере 2,0 МПа.

[0092] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где дозировка содержит по меньшей мере один разрыхлитель, и где по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу таблетки. В одном

аспекте по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу таблетки. В другом аспекте по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по весу таблетки. В другом аспекте по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу таблетки. В другом аспекте весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разрыхлителя составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1. В другом аспекте весовое соотношение малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одного разрыхлителя составляет от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1.

[0093] При наличии выбранный(выбранные) разрыхлитель(разрыхлители) предпочтительно не предусматривает(предусматривают) ионогенный разрыхлитель. В одном аспекте по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает гликолят крахмала натрия и/или кроскармеллозу натрия. В одном аспекте по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает гликолят крахмала натрия. В другом аспекте по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает кроскармеллозу натрия. Приемлемые разрыхлители включают, например, гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и их комбинации. В одном аспекте по меньшей мере один разрыхлитель предусматривает гидроксипропилцеллюлозу. В другом аспекте по меньшей мере один разрыхлитель предусматривает гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

[0094] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где дозировка содержит по меньшей мере одно смазывающее вещество, и где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы. В одном аспекте по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы. В другом аспекте по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 3,5% по весу лекарственной формы. В другом аспекте по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% по весу лекарственной формы. В другом аспекте весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного смазывающего вещества составляет от приблизительно 20:1 до приблизительно 12:1. В другом аспекте

весовое соотношение малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одного смазывающего вещества составляет от приблизительно 18:1 до приблизительно 14:1.

[0095] Приемлемые смазывающие вещества включают, например, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, сложные эфиры сахаров (такие как моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы) и их комбинации. В другом аспекте по меньшей мере одно смазывающее вещество предусматривает стеарилфумарат натрия. Как правило, следует избегать использования стеарата магния в качестве выбранного смазывающего вещества.

[0096] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственная форма состоит по сути из вышеописанных компонентов. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0097] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма содержит:

моногидрат малеата акалабрутиниба в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственная форма состоит по сути из вышеописанных компонентов. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0098] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 3,5% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственная форма состоит по сути из вышеописанных компонентов. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба.

[0099] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 40% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственная форма состоит по сути из вышеописанных компонентов. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба.

[00100] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы и

маннит в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу лекарственной формы;

микrokристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу лекарственной формы;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и

стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

В одном аспекте лекарственная форма состоит по сути из вышеописанных компонентов. В дополнительных аспектах малеат акалабрутиниба присутствует в виде моногидрата малеата акалабрутиниба.

[00101] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$ менее приблизительно 500 микронов. В одном аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 450 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 400 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 350 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 300 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 20 микронов до приблизительно 500 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 50 микронов до приблизительно 450 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 75 микронов до приблизительно 400 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 75 микронов до приблизительно 350 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 100 микронов до приблизительно 300 микронов.

[00102] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где малеат акалабрутиниба удовлетворяет одному или нескольким из следующих условий: значение $D_{(v, 0,1)}$ составляет менее приблизительно 20 микронов, значение $D_{(v, 0,5)}$ составляет менее приблизительно 145 микронов, и значение $D_{(v, 0,9)}$ составляет менее приблизительно 330 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,5)}$, составляющим менее приблизительно 145 микронов, и значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 330 микронов. В другом аспекте малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,1)}$, составляющим менее приблизительно 20 микронов, значением $D_{(v, 0,5)}$, составляющим менее приблизительно 145 микронов, и значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим менее приблизительно 330 микронов.

[00103] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма представляет собой капсулу. В одном аспекте капсулу получают с помощью способа, включающего уплотнение вальцами.

[00104] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, где лекарственная форма представляет собой таблетку. В одном аспекте лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой. В другом аспекте пленочная оболочка представляет собой стабилизирующую пленочную оболочку. В другом аспекте таблетку получают с помощью способа, включающего прямое прессование. В другом аспекте таблетку получают с помощью способа, включающего уплотнение вальцами. В другом аспекте таблетку получают с помощью способа, включающего влажное гранулирование. В другом аспекте таблетка характеризуется пределом прочности от приблизительно 1,5 МПа до приблизительно 5,0 МПа. В другом аспекте таблетка характеризуется пределом прочности от приблизительно 2,0 МПа до приблизительно 4,0 МПа. В другом аспекте предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 10% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 8% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В другом аспекте предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 5% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%. В одном

аспекте упаковка представляет собой блистерную упаковку, например алюминиевый блистер. В другом аспекте упаковка представляет собой герметично закрытую бутылку из HDPE с влагопоглотителем.

[00105] В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой таблетку, покрытую или не покрытую оболочкой, имеющую вес ядра менее приблизительно 600 мг. В другом аспекте лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую или не покрытую оболочкой, имеющую вес ядра от приблизительно 300 мг до приблизительно 500 мг. В другом аспекте лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую или не покрытую оболочкой, имеющую вес ядра от приблизительно 350 мг до приблизительно 450 мг. В другом аспекте лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую или не покрытую оболочкой, имеющую вес ядра приблизительно 400 мг.

III. Способы лечения

[00106] Настоящее изобретение также относится к способам лечения ВТК-опосредованного состояния у субъекта, в частности субъекта-человека, страдающего от этого состояния или восприимчивого к нему, включающим введение субъекту один или два раза в день твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения. В одном аспекте твердую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую малеат акалабрутиниба, вводят один раз в день. В другом аспекте твердую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую малеат акалабрутиниба, вводят два раза в день.

[00107] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения В-клеточного гематологического злокачественного новообразования у субъекта, в частности субъекта-человека, страдающего этим заболеванием или предрасположенного к нему, включающим введение субъекту один или два раза в день твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения. В одном аспекте твердую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую малеат акалабрутиниба, вводят один раз в день. В другом аспекте твердую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую малеат акалабрутиниба, вводят два раза в день.

[00108] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы Ходжкина, мантийноклеточной лимфомы (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточного лимфоцитарного лейкоза

(SLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), множественной миеломы, миелодиспластических синдромов и миелофиброза.

[00109] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В одном аспекте неходжкинская лимфома представляет собой агрессивную неходжкинскую лимфому. В другом аспекте неходжкинская лимфома представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому.

[00110] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

[00111] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и мелкоклеточного лимфоцитарного лейкоза.

[00112] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мантийноклеточную лимфому. В одном аспекте мантийноклеточная лимфома представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны. В другом аспекте мантийноклеточная лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому с поражением лимфатических узлов. В другом аспекте мантийноклеточная лимфома представляет собой диффузную мантийноклеточную лимфому. В другом аспекте мантийноклеточная лимфома представляет собой бластоидную мантийноклеточную лимфому.

[00113] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

[00114] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточный лимфоцитарный лейкоз.

[00115] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому. В одном аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из группы, состоящей из первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и трансформированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В другом аспекте

диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой первичную диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома является трансформированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В другом аспекте трансформированная диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой синдром Рихтера.

[00116] В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из группы, состоящей из подтипов, представляющих собой диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток зародышевого центра и диффузную В-крупноклеточную лимфому из активированных В-клеток. В одном аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому из В-клеток зародышевого центра. В другом аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому из активированных В-клеток.

[00117] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому.

[00118] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

[00119] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В одном аспекте В-клеточный острый лимфобластный лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз из ранних пре-В-клеток. В другом аспекте В-клеточный острый лимфобластный лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз из пре-В-клеток. В другом аспекте В-клеточный острый лимфобластный лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз из зрелых В-клеток.

[00120] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта. В одном аспекте лимфома Беркитта представляет собой спорадическую лимфому Беркитта. В другом аспекте лимфома Беркитта представляет собой эндемическую лимфому Беркитта. В другом аспекте лимфома Беркитта представляет собой лимфому Беркитта, ассоциированную с вирусом иммунодефицита человека.

[00121] Диагностику конкретного В-клеточного злокачественного новообразования, которым страдает субъект, можно выполнять в соответствии с общепринятой клинической практикой. См., например, руководство по классификации 2016 года, установленное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), для лимфоидных новообразований, или руководство по классификации Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) для неходжкинской лимфомы.

[00122] В некоторых вариантах осуществления субъект-человек ранее получил по меньшей мере одну предшествующую химиоиммунотерапию для лечения В-клеточного злокачественного новообразования. В одном аспекте предшествующая химиоиммунотерапия предусматривает лечение циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (CHOP) или ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP). В другом аспекте предшествующая химиоиммунотерапия предусматривает лечение флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR). В другом аспекте предшествующая химиоиммунотерапия предусматривает лечение ритуксимабом и бендамустином (BR). В другом аспекте предшествующая химиоиммунотерапия включает лечение хлорамбуцилом и обинутузумабом.

[00123] В некоторых вариантах осуществления субъект-человек ранее получал лечение ингибитором ВТК, отличным от акалабрутиниба (например, ибрутинибом или занубрутинибом).

[00124] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, для лечения В-клеточных злокачественных новообразований.

[00125] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, в изготовлении лекарственных препаратов для лечения В-клеточных злокачественных новообразований.

[00126] В некоторых вариантах осуществления твердую фармацевтическую лекарственную форму, содержащую малеат акалабрутиниба, вводят субъекту вместе со средством, снижающим кислотность желудочного сока, таким как ингибитор протонной помпы, антагонист H₂-рецептора или антацид. В одном аспекте совместное введение является одновременным. В другом аспекте совместное введение является последовательным.

[00127] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам улучшения фармакокинетических показателей перорально вводимого акалабрутиниба в более широком диапазоне условий кислотности желудка у субъекта, страдающего В-клеточным гематологическим злокачественным новообразованием или предрасположенного к нему, включающим введение субъекту один раз (QD) или два раза (BID) в день твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения. В одном аспекте способ обеспечивает улучшение и/или уменьшение изменчивости значений биодоступности акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов. В другом аспекте способ обеспечивает снижение изменчивости фармакокинетических показателей акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов. В другом аспекте способ обеспечивает улучшение и/или уменьшение изменчивости значений $C_{\max}$ акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов. В другом аспекте способ обеспечивает улучшение и/или уменьшение изменчивости значений $T_{\max}$ акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов. В другом варианте осуществления способ обеспечивает улучшение и/или уменьшение изменчивости значений $AUC_{(0-\infty)}$ акалабрутиниба у одного и того же или разных субъектов.

[00128] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта-человека, который инфицирован SARS-CoV-2 и/или у которого имеется коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), включающим введение субъекту твердой фармацевтической лекарственной формы(форм), содержащей(содержащих) малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения.

[00129] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления, у субъекта-человека, который инфицирован SARS-CoV-2 и/или у которого имеется коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19).

[00130] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, при изготовлении лекарственных препаратов для лечения субъекта-человека, который инфицирован SARS-CoV-2 и/или у которого имеется коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19).

[00131] Способы по настоящему изобретению также предусматривают варианты лечения, включающие совместное введение твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Соответственно, лекарственные формы по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. При введении в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами дополнительное терапевтическое средство можно вводить одновременно с лекарственной формой малеата акалабрутиниба по настоящему изобретению или последовательно с лекарственной формой малеата акалабрутиниба по настоящему изобретению. В одном аспекте терапевтическое средство представляет собой антитело к CD20. В другом аспекте антитело к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, окрелизумаба, обинутумаба, офатумаба, ибритумаба тиуксетана, тоситумаба и ублитуксимаба. В другом аспекте антитело к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, обинутумаба и офатумаба. В другом аспекте антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб. В другом аспекте антитело к CD20 представляет собой обинутумаб. В другом аспекте антитело к CD20 представляет собой офатумаб.

IV. Наборы

[00132] Настоящее изобретение также частично относится к наборам, содержащим одну или несколько твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения. Наборы необязательно могут содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств и/или инструкции по применению набора. Подходящая упаковка и дополнительные изделия для применения известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы можно предоставлять, продавать и/или рекламировать медицинским работникам, в том числе врачам, медсестрам, фармацевтам, должностным лицам в сфере фармакологии и т. п.

[00133] В некоторых вариантах осуществления набор содержит полупроницаемый контейнер, содержащий одну или несколько твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба. В одном аспекте полупроницаемый контейнер представляет собой блистерную упаковку.

[00134] В некоторых вариантах осуществления набор содержит по сути непроницаемый контейнер, содержащий одну или несколько твердых фармацевтических

лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба. В одном аспекте непроницаемый контейнер представляет собой бутылку из HDPE с влагопоглотителем.

[00135] В некоторых вариантах осуществления набор содержит несколько отдельных упаковок, каждая из которых содержит суточную дозу твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба (например, упаковка, содержащая одну или две твердые лекарственные формы).

[00136] Наборы, описанные выше, предпочтительно предназначены для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, описанных в данном описании. Например, в одном аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой мантийноклеточную лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточный лимфоцитарный лейкоз. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00137] В другом варианте осуществления наборы, описанные выше, предназначены для применения в лечении субъекта-человека, который инфицирован SARS-CoV-2 и/или у которого имеется коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19).

V. Способы получения

[00138] Настоящее изобретение также относится к способам получения твердых фармацевтических лекарственных форм, содержащих малеат акалабрутиниба, описанных в настоящем изобретении, в том числе способам, описанным в приведенных ниже примерах. Как правило, такие лекарственные формы можно получать с помощью таких технологий, как, без ограничения, прямое смешивание, сухая грануляция (уплотнение вальцами), влажная грануляция (грануляция с большим усилием сдвига), измельчение или просеивание, сушка (если используется влажная грануляция), прессование и необязательно покрытие оболочкой.

VI. Продукт, характеризуемый способом его получения

[00139] Настоящее изобретение также относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим малеат акалабрутиниба, полученным в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении, в том числе способов, описанных в приведенных ниже примерах.

VII. Примеры

[00140] **Пример 1. Оценка солей акалабрутиниба**

[00141] 1. Исследование растворения

[00142] Фосфатные, оксалатные и малеатные соли акалабрутиниба оценивали с использованием двухстадийного способа растворения *in vitro*, известного как способ со сдвигом pH. Исходная среда представляла собой либо деионизированную воду, либо искусственный желудочный сок, содержащий соляную кислоту и хлорид натрия, и с pH, отрегулированным до 1,8. После того как соли находились в исходной среде в течение 30 минут, среду затем заменяли на среду FaSSIF-V2 путем добавления концентрата двойной силы с получением конечного значения pH 6,5. Среда FaSSIF-V2 содержала натрий-фосфатный буфер с хлоридом натрия, таурохолатом натрия и лецитином. Тестирование растворения проводили с помощью устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 50 об/мин при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, в 250 мл среды в течение первых 30 минут, а затем в 500 мл среды после сдвига. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью HPLC. На фиг. 2 и фиг. 3 показаны профили растворения трех солей в искусственном желудочном соке/среде FaSSIF-V2 и деионизированной воде/среде FaSSIF-V2 соответственно. Несмотря на то, что три соли продемонстрировали в целом сходные характеристики в искусственном желудочном соке с низким pH, малеатная соль показала значительно более низкую растворимость в нейтральной водной среде по сравнению с оксалатной и фосфатной солями.

[00143] 2. Исследование физических свойств

[00144] Исследовали физические свойства фосфатной, оксалатной и малеатной солей акалабрутиниба, в том числе физическую стабильность, кристалличность и габитус частиц.

[00145] Анализ твердого состояния фосфатной соли показал сложное поведение гидратов в условиях окружающей среды, состоящее в том, что твердое вещество переключалось между гидратированными формами с преобразованием одной кристаллической формы в кристаллическую форму с более высоким содержанием гидрата при относительной влажности ("RH") выше 20% RH, о чем свидетельствует график динамической сорбции пара ("DVS") на фиг. 4. Термогравиметрический анализ ("TGA") показал, что высший гидрат был физически нестабильным, быстро дегидратируясь за менее чем 10 минут в изотермических условиях открытого поддона при температуре 40°C , что видно из фиг. 5. Стандартный TGA дополнительно показал, что партии фосфатных солей часто были неоднородными с точки зрения содержания воды и, следовательно, с точки зрения физической формы. Порошковая рентгеновская дифракция ("XRPD")

показала, что обе кристаллические формы можно идентифицировать, как показано на фиг. 6.

[00146] Оксалатная соль также демонстрировала сложное поведение гидрата. TGA показал, что гидрат был очень лабилен, что видно из фиг. 7. В изотермических условиях TGA при температуре 35°C при потере воды был продемонстрирован период полураспада 4 минуты и общая потеря веса 3,2% вес/вес. Потеря воды соответствовала примерно одному молю воды на моль оксалатной соли. DVS показала преобразование одной кристаллической формы в кристаллическую форму с более высоким содержанием гидрата при значениях влажности окружающей среды, что видно из фиг. 8. При анализе с помощью световой микроскопии для оксалатной соли показан габитус очень тонких иголок.

[00147] Малеатную соль выделяли в виде моногидрата. Хотя изотермический TGA при температуре 50°C показал, что моногидрат дегидратируется, как показано на фиг. 9А, скорость дегидратации была ниже, чем у фосфатной или оксалатной солей при более низких температурах 40°C и 35°C соответственно. На фиг. 9В представлен график TGA, выполненный при альтернативной совокупности условий. График DVS для малеатной соли на фиг. 10А показал, что изменение % вес/вес воды во всем диапазоне влажности было меньше, чем наблюдаемое для фосфатной или оксалатной солей. На фиг. 10В представлен график DVS для образца малеатной соли более высокого качества. Габитус кристалла малеатной соли представлял собой крупные и призмоподобные формы.

[00148] Хотя фосфатная и оксалатная соли демонстрировали существенно лучшее растворение в нейтральной водной среде, чем малеатная соль, физические свойства фосфатной и оксалатной солей представляли большие сложности при разработке фармацевтически приемлемого состава, содержащего соль акалабрутиниба.

[00149] 3. Растворение микронизированной малеатной соли

[00150] Ввиду сложностей при составлении, связанных с физическими свойствами фосфатной и оксалатной солей, малеатную соль повторно протестировали посредством ранее описанного способа растворения со сдвигом pH после обеспечения уменьшения размера частиц. Типичные средние значения распределения частиц по размеру $D_{(v, 0,9)}$ для исследованных партий микронизированной малеатной соли и неизмельченной малеатной соли как правило составляли около 18 мкм и около 446 мкм соответственно. С использованием тех же условий способа, что и описанные выше, был протестирован микронизированный образец малеатной соли, и он продемонстрировал профиль растворения, который был значительно улучшенным (и в большей степени, чем мог ожидать специалист в данной области техники) по сравнению с неизмельченным образцом малеатной соли. На фиг. 11 и 12 показаны профили растворения микронизированной и неизмельченной малеатной соли в искусственном желудочном соке/среде FaSSIF-V2 и деионизированной воде/среде FaSSIF-V2 соответственно.

[00151] Пример 2. Оценка растворимости малеата акалабрутиниба

[00152] Растворимость малеата акалабрутиниба измеряли в небуферизованной среде, и она составила около 3 мг/мл при pH 4, при этом расчетное значение pH_{max} составило 4,11. Дополнительно было определено, что в небуферизованной среде с начальным pH от выше pH 4 до приблизительно pH 11 малеат акалабрутиниба буферизует свое поверхностное значение pH до значения в диапазоне от 3,8 до 5, и что растворимость малеата акалабрутиниба в небуферизованной среде от pH 4 до pH 11 остается на уровне около 3 мг/мл. Напротив, растворимость свободного основания акалабрутиниба в небуферизованной среде уменьшается до менее чем приблизительно 0,1 мг/мл, когда pH приближается к pH 6.

[00153] Кроме того, растворимость малеата акалабрутиниба измеряли в забуференных растворах, являющихся репрезентативными в отношении сред, используемых для растворения малеата акалабрутиниба в форме таблетки. Было обнаружено, что на конечный уровень pH также влияло присутствие малеата акалабрутиниба, и, в зависимости от используемого буфера, малеат акалабрутиниба был способен перенасыщаться по сравнению со свободным основанием при эквивалентном конечном pH или демонстрировать значения растворимости, близкие к этому свободному основанию при эквивалентном конечном pH. Например, малеат акалабрутиниба в перенасыщенном ацетатном буфере с pH 4,5 характеризуется растворимостью, значительно превышающей растворимость свободного основания при pH 4,5. В фосфатном буфере регулирование концентрации фосфата и соответственно pH

обеспечивали контроль конечного pH и конечной растворимости малеата акалабрутиниба, но значения, наблюдаемые во всех условиях, были близки к таковым для свободного основания акалабрутиниба при эквивалентном конечном pH. На фиг. 13 изображена зависимость растворимости от конечных значений pH для малеата акалабрутиниба и свободного основания акалабрутиниба в различных буферных растворах.

[00154] Пример 3. Физико-химические свойства моногидрата малеата акалабрутиниба

[00155] Определяли некоторые физико-химические свойства моногидрата малеата акалабрутиниба, которые представлены в таблице 2 ниже.

ТАБЛИЦА 2

СВОЙСТВО	ЗНАЧЕНИЕ
Структура	Моногидрат малеата акалабрутиниба
Молекулярная масса (г/моль)	465,51 (свободное основание), 599,61 (соль)
Физическая форма	Кристаллическая, соотношение соли и основания = 1,29.
pKa (с)	Малеиновая кислота (1,83(A), 6,07(A)) + Свободное основание (3,54 (B), 5,77 (B) и 12,1 (A))
LogP/LogD (с pH)	2,0
Точка плавления	Начало при 150°C (термическое разложение после потери воды)
Собственная растворимость	3 мг/мл (при pH 4, соль) 48 мкг/мл (при pH 8, свободное основание)
Растворимость при pH 4 (мг/мл)	3
Собственная проникающая способность (см/с)	$5,4 \cdot 10^{-4}$
Потенциал оттока	<i>In vitro</i> $V_{\max} = 79,6 \cdot 10^{-6}$ мкг.с ⁻¹ , Km = 5. 97 мкМ
Несвязанная фракция (f _u)	2,6%
Плотность (г/мл) (молекулярная масса/молярный объем)	1,359 г/мл (соль) 1,36 г/мл (свободное основание)
Диффузность в воде ($\times 10^{-9}$ м ² /с)	0,646 (рассчитано для свободного основания при температуре 37°C)

СВОЙСТВО	ЗНАЧЕНИЕ
Соотношение содержания в крови и плазме крови	0,787

[00156] Пример 4. Малеат акалабрутиниба в форме таблеток

[00157] Таблетки, содержащие моногидрат малеата акалабрутиниба и различные вспомогательные вещества, получали либо с помощью прямого прессования, либо уплотнения вальцами, и ниже представлено их дополнительное описание. Таблетки, полученные с помощью прямого прессования, не были покрыты оболочкой, а таблетки, полученные с помощью уплотнения вальцами, были покрыты пленочной оболочкой. Все полученные таблетки содержали стандартную дозу, эквивалентную приблизительно 100 мг моногидрата малеата акалабрутиниба.

[00158] А. Таблетки, полученные с помощью прямого прессования

[00159] Таблетки, имеющие композиции, указанные в таблицах 3 и 4, получали посредством прямого прессования. Перед прессованием таблеток все компоненты, кроме смазывающего вещества, смешивали, затем просеивали через сито и снова смешивали. К смеси добавляли просеянное смазывающее вещество, затем обеспечивали распределение смазывающего вещества в смеси путем дополнительного перемешивания. Прессование таблеток выполняли с помощью подходящего таблеточного пресса и инструментов, соответствующих целевому компрессионному весу таблетки. В тех случаях, когда для таблеток требовалось дополнительное смазывающее вещество (т. е. когда наблюдалось заедание или прилипание пуансона), дополнительное смазывающее вещество наносили снаружи на пресс-форму для таблеток.

ТАБЛИЦА 3

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ					
Компонент	T1 (г/партия)	T2 (г/партия)	T3 (г/партия)	T4 (г/партия)	T5 (г/партия)
	EB18- 254510	EB18- 396006	EB18- 396008	EB18- 432106	EB18- 431408
Малеат акалабрутиниба	10 ^a	14,835 ^b	14,835 ^b	16,125 ^b	16,125 ^b
Моногидрат лактозы	25,96	Не применим о	Не применим о	Не применим о	Не примени мо

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ					
Компонент	T1 (г/партия)	T2 (г/партия)	T3 (г/партия)	T4 (г/партия)	T5 (г/партия)
	EB18- 254510	EB18- 396006	EB18- 396008	EB18- 432106	EB18- 431408
Микрокристаллическая целлюлоза	Не применим о	23,4025	17,94	25,4375	19,5
Маннит	Не применим о	8,05	20,9875	8,75	22,8125
Двухосновный фосфат кальция, безводный	Не применим о	7,475	Не применим о	8,125	Не примени мо
Крахмалгликолят натрия	1,92	Не применим о	Не применим о	Не применим о	Не примени мо
Гидроксипропилцеллюло за с низкой степенью замещения	Не применим о	2,875	2,875	3,125	3,125
Стеарат магния	0,57	0,8625	0,8625	Не применим о	Не примени мо
Глицерилдибегенат	Не применим о	Не применим о	Не применим о	0,9375	0,9375

^a Микронизированный малеат акалабрутиниба

^b Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 70$ мкм

ТАБЛИЦА 4

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ										
Компонент	Т6 (г/партия) ЕВ18-432407	Т7 (г/партия) ЕВ19-021246	Т8 (г/партия) ЕВ18-431421	Т9 (г/партия) ЕВ19-033106	Т10 (г/партия) ЕВ19-033107	Т11 (г/партия) ЕВ19-033101	Т12 (г/партия) ЕВ19-033108	Т13 (г/партия) ЕВ19-033109	Т14 (г/партия) ЕВ19-033110	Т15 (г/партия) ЕВ19-021245
Малеат акалабрутиниба	16,125 ^а	12,9 ^а	16,125 ^а	21,5 ^а	15,48 ^б	7,74 ^с	21,5 ^б	15,48 ^д	21,5 ^д	12,9 ^а
Микrokристаллическая целлюлоза	24,5	19,6	18,563	11	17,82	8,91	11	17,82	11	14,9
Маннит	8,75	7	22,8125	13,5	21,9	10,95	13,5	21,9	13,5	18,3
ДРСА	8,125	6,5	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	3,125	2,5	3,125	2,5	3	1,5	2,5	3	2,5	2,5
Стеарилфумарат натрия	1,875	1,5	1,875	1,5	1,8	0,9	1,5	1,8	1,5	1,5

^а Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 70$ мкм

^б Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 150$ мкм

- ^c Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 16$ мкм
- ^d Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 500$ мкм

[00160] В. Таблетки, полученные с помощью уплотнения вальцами

[00161] Таблетки, имеющие композиции, указанные в таблице 5, получали посредством уплотнения вальцами. Все компоненты, кроме смазывающего вещества, подвергали смешиванию. Внутригранулярную часть смазывающего вещества просеивали и затем добавляли к смеси, затем обеспечивали распределение смазывающего вещества в смеси путем дополнительного перемешивания. Смесь с распределенным в ней смазывающим веществом подвергали уплотнению вальцами с образованием лент, которые затем измельчали в гранулы. Внегранулярную часть смазывающего вещества просеивали и затем добавляли к гранулам, затем обеспечивали распределение смазывающего вещества в гранулах путем дополнительного перемешивания. Ядра таблеток подвергали прессованию до целевого компрессионного веса 400 мг и с усилием 14 кН с помощью пресс-инструмента для получения таблеток овальной формы размером 13 x 7,5 мм. Полученные ядра таблеток покрывали пленочной оболочкой, при этом прирост веса за счет суспензии для покрытия оболочкой составлял 3-4%.

ТАБЛИЦА 5

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ УПЛОТНЕНИЯ ВАЛЬЦАМИ					
Компонент	T16 (кг/партия) ТААВ	T17 (кг/партия) ТААС	T18 (кг/партия) ТААД	T19 (кг/партия) ЕВ19- 144101	T20 (г/партия) ЕВ19- 079701
Малеат акалабрутиниба	12,9 ^a	12,9 ^b	12,9 ^c	1000 ^d	241,9 ^e
Микрокристаллическая целлюлоза	10,9	10,9	10,9	845	202,5
Маннит	13,2	13,2	13,2	1023,3	245,6
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	2	2	2	155	37,5
Стеарилфумарат натрия (внутригранулярная часть)	0,2	0,2	0,2	15,5	3,8

КОМПОЗИЦИЯ ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ УПЛОТНЕНИЯ ВАЛЬЦАМИ					
Компонент	T16 (кг/партия) ТААВ	T17 (кг/партия) ТААС	T18 (кг/партия) ТААД	T19 (кг/партия) ЕВ19- 144101	T20 (г/партия) ЕВ19- 079701
Стеарилфумарат натрия (внегранулярная часть)	0,8	0,8	0,8	58	18,8
Пленочная оболочка (% прироста веса)	3,4	3,7	3,7	4,0	Не применимо

^a Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 260$ мкм

^b Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 198$ мкм

^c Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 270$ мкм

^d Размер частиц малеата акалабрутиниба, смесь 50:50 $D_{(v, 0,9)} \approx 70$ мкм и $D_{(v, 0,9)} \approx 150$ мкм

^e Размер частиц малеата акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 70$ мкм

[00162] С. Капсулы, полученные с помощью уплотнения вальцами

[00163] В дополнение к таблеткам, описанным выше, получали эталонные капсулы, содержащие свободное основание акалабрутиниба и имеющие композиции, указанные в таблице 6, и их использовали в нескольких следующих примерах. Все компоненты, кроме смазывающего вещества, смешивали, затем просеивали через сито и снова смешивали. К смеси добавляли просеянное смазывающее вещество, затем обеспечивали распределение смазывающего вещества в смеси путем дополнительного перемешивания. Смесь с распределенным в ней смазывающим веществом подавали в роликовый пресс, и полученную ленту затем измельчали для получения гранул, пригодных для инкапсуляции. Просеянное внегранулярное смазывающее вещество смешивали с гранулами акалабрутиниба, которые после распределения в них смазывающего вещества расфасовывали с помощью инкапсулятора в твердые желатиновые капсулы размера 1 до заданного веса заполнения 240 мг (т. е. 100 мг свободного основания акалабрутиниба).

ТАБЛИЦА 6

КОМПОЗИЦИЯ КАПСУЛ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ УПЛОТНЕНИЯ ВАЛЬЦАМИ				
Компонент	C1 (кг/партия) W025985	C2 (кг/партия) W026394	C3 (кг/партия) W027180	C4 (кг/партия) L0505009
Акалабрутиниб	10,951 ^a	10,951 ^b	11,130 ^c	11,765 ^d
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	7,227	7,227	7,324	7,655
Частично прежелатинизированный крахмал	7,227	7,227	7,324	7,655
Гликолят крахмала натрия	0,657	0,657	0,666	0,696
Стеарат магния (внутригранулярный)	0,109	0,109	0,111	0,116
Стеарат магния (внегранулярный)	0,109	0,109	0,111	0,114
Общий вес заполнения капсул в синие-желтых желатиновых капсулах размера 1	240 мг	240 мг	240 мг	240 мг

^a Размер частиц свободного основания акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 365$ мкм

^b Размер частиц свободного основания акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 392$ мкм

^c Размер частиц свободного основания акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 394$ мкм

^d Размер частиц свободного основания акалабрутиниба, $D_{(v, 0,9)} \approx 377$ мкм

[00164] D. Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, T21

[00165] Дополнительный пример лекарственной формы с пленочным покрытием (T21) описан в таблице 7 ниже.

ТАБЛИЦА 7

МАЛЕАТ АКАЛАБРУТИНИБА, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ (T21)

КОМПОНЕНТЫ	% ВЕС/ВЕ С	КОЛИЧЕСТВО (МГ/ТАБЛЕТКА)	ФУНКЦИЯ	КЛАС С
ЯДРО ТАБЛЕТКИ				
Форма А моногидрата малеата акалабрутиниба	32,25	129,0*	Активное вещество	
Маннит	33,00	132,0	Наполнитель	Pearlit ol 200SD
Микрокристаллическая целлюлоза	27,25	109,0	Наполнитель	Avicel PH102
Гидроксипропилцеллюло за с низкой степенью замещения	5,00	20,0	Разрыхлитель	LH-31
Стеарилфумарат натрия	0,50	2,0	Внутригранулярно е смазывающее вещество	PRUV SSF
Стеарилфумарат натрия	2,00	8,0	Внегранулярное смазывающее вещество	
Вес ядра таблетки		400,0		
ОБОЛОЧКА ТАБЛЕТКИ				
Aquarius Preferred BPP313095	3,5	14,0	Пленочная оболочка	Ashlan d
Номинальный вес таблетки, покрытой оболочкой		414,0		

* эквивалентный вес 100 мг свободного основания.

[00166] Пример 5. Оценка профиля растворения *in vitro*

[00167] Исследования растворения *in vitro* проводили для оценки профилей растворения составов малеата акалабрутиниба в условиях низкого pH и в условиях повышенного pH. Условия pH были выбраны для обеспечения имитации условий pH

желудка при введении таблетки отдельно (условия низкого pH) или в сочетании с ингибитором протонной помпы или средством, снижающим кислотность (условия повышенного pH). Подробная информация об исследованиях растворения представлена ниже.

[00168] 1. Тестирование растворения в 0,1 н. HCL при низком pH

[00169] На фиг. 14 показаны профили растворения, полученные в результате теста с низким pH в условиях предельного разбавления для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T16, T17 и T18 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C1. Тестирование растворения проводили в 900 мл среды для растворения, содержащей 0,1 н. соляную кислоту, с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 50 об/мин и при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали либо с помощью HPLC, либо с помощью спектроскопии в УФ/видимой области спектра. Результаты показывают, что в условиях низкого pH малеат акалабрутиниба в форме таблетки и свободное основание акалабрутиниба в форме капсулы характеризуются сходными профилями растворения.

[00170] 2. Тестирование растворения в 5 mM фосфате с pH 6,8 при нейтральном pH, низкой ионной силе

[00171] На фиг. 15 показаны профили растворения, полученные в результате теста с низкой ионной силой при нейтральном pH в условиях предельного разбавления для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T16, T17 и T18. Тестирование растворения проводили в 900 мл среды для растворения, содержащей 5 mM фосфат натрия, отрегулированной до pH 6,8, и с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 75 об/мин и при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью спектроскопии в УФ/видимой области спектра. Результаты показывают, что такие варианты малеата акалабрутиниба в форме таблетки при тестировании в условиях повышенного pH по сути сохраняли профиль растворения, демонстрируемый в условиях низкого pH.

[00172] 3. Тестирование растворения в 50 mM фосфате с pH 6,8 при нейтральном pH, высокой ионной силе

[00173] На фиг. 16 показаны профили растворения, полученные в результате теста с высокой ионной силой при нейтральном pH для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T13 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C2. Тестирование растворения проводили в 900 мл среды для растворения, содержащей 50 mM фосфата

натрия, отрегулированной до pH 6,8, и с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 75 об/мин и при температуре $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью HPLC. Результаты показали улучшенный профиль растворения в условиях повышенного pH для малеата акабрутиниба в форме таблетки по сравнению со свободным основанием акабрутиниба в форме капсулы.

[00174] 4. Тестирование растворения в воде

[00175] На фиг. 17 показаны профили растворения, полученные в нейтральной среде без буферной активности (т. е. в условиях, сходных с таковыми в желудке, обработанном ингибитором протонной помпы) для малеат акабрутиниба в форме таблетки T1 и свободного основания акабрутиниба в форме капсулы C1. Тестирование растворения проводили в 300 мл среды для растворения, содержащей деионизированную воду, и с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 50 об/мин и при температуре $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью HPLC.

[00176] На фиг. 18 показаны профили растворения, полученные в нейтральной среде без буферной активности для малеата акабрутиниба в форме таблетки T13 и свободного основания акабрутиниба в форме капсулы C1. Тестирование растворения таблетки T13 проводили в объеме 900 мл среды для растворения, содержащей деионизированную воду, и с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 75 об/мин и температуре $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, и сравнивали с эталонной таблеткой C1, для которой тестирование проводили в 300 мл и при 50 об/мин. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью HPLC.

[00177] Результаты, представленные на фиг. 17 и 18, показали улучшенный профиль растворения в условиях повышенного pH для малеата акабрутиниба в форме таблеток по сравнению со свободным основанием акабрутиниба в форме капсулы.

[00178] 5. Тест с биорелевантной средой

[00179] Растворение малеата акабрутиниба в форме таблетки T19 оценивали в условиях желудка, ассоциированных с компартментом желудка с кислой средой, а также в условиях желудка, ассоциированных с комбинированным введением с ингибитором протонной помпы или средством, снижающим кислотность. Исходная используемая среда представляла собой либо искусственный желудочный сок, содержащий соляную кислоту

и хлорид натрия, и со значением pH, отрегулированным до 1,8, либо среду с низкой буферной активностью, разработанную для воспроизведения условий в желудке, обработанном ингибитором протонной помпы (см. Segregur D., et al., "Impact of Acid-Reducing Agents on Gastrointestinal Physiology and Design of Biorelevant Dissolution Tests to Reflect These Changes," *J. Pharm. Sci.*, 108(11): 2461-3477 (2019)). Буфер PPI был получен на основе малеата и содержал хлорид натрия, отрегулированный до pH 6. После того как таблетка T19 находилась в исходной среде в течение 30 минут, среду заменяли на среду FaSSIF-V2 путем добавления концентрата двойной силы с получением конечного значения pH 6,5. Среда FaSSIF-V2 содержала натрий-фосфатный буфер с хлоридом натрия, таурохолатом натрия и лецитином. Тестирование растворения проводили с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой), работающего при 75 об/мин при температуре $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, в 250 мл в течение первых 30 минут, а затем в 500 мл после сдвига. Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в предварительно заданные моменты времени и анализировали с помощью HPLC. После сдвига pH до FaSSIF-V2 для обеих исходных сред акалабрутиниба (в дозе, эквивалентной 100 мг свободного основания) не осаждался и не перенасыщался в течение по меньшей мере еще 90 минут, что видно из фиг. 19.

[00180] В отдельном тесте на растворение малеат акалабрутиниба в форме таблетки T19 и свободное основание акалабрутиниба в форме капсулы C3 оценивали при тех же условиях сдвига pH, которые описаны выше, с использованием искусственного желудочного сока с pH 1,8 в качестве исходной среды. На фиг. 20 представлены результаты, которые показывают, что в биорелевантных условиях, соответствующих условиям в желудке в состоянии натощак, малеат в форме таблетки имеет характеристики растворения *in vitro*, которые сравнимы с таковыми для свободного основания в форме капсулы.

[00181] В целом, результаты тестов на растворение *in vitro* показывают, что профили растворения малеата акалабрутиниба в форме таблеток, полученные при тестировании в условиях низкого pH и в условиях повышенного pH, по сути сопоставимы, что дополнительно позволяет предположить, что такие таблетки при введении отдельно или при совместном введении с ингибитором протонной помпы или средством, снижающим кислотность, являются биоэквивалентными.

[00182] Пример 6. Оценка в модели TIM-1

[00183] Исследование проводили с использованием системы TNO TIM-1 (TIM-1), важного инструмента в каскаде тестирования, предназначенном для раскрытия механизмов, лежащих в основе характеристик продукта *in vitro*, и демонстрации

клинической значимости выбранного способа *in vitro*. Система TIM-1 ранее была подробно описана в литературных источниках. См. например, Barker, R., et al., "Application and validation of an advanced gastrointestinal *in vitro* model for the evaluation of drug product performance in pharmaceutical development," *J. Pharm. Sci.*, Volume 103, Issue 11, 15, Pages 3704-3712 (September 2014). Система TIM-1 представляет собой многокомпонентную динамическую систему, в которой используются среды, объемы, pH и гидродинамика, релевантные системе *in vivo*, с целью имитации условий, существующих в верхних отделах желудочно-кишечного тракта взрослого человека. Система также имитирует абсорбционный сток посредством ультрафильтрации из полых волокон. Все из объемов, состава сред, скоростей опорожнения, температуры и pH динамически контролируется компьютером, что позволяет определять различные физиологические состояния субъектов, такие как состояние натощак, прием пищи или другие более сложные болезненные состояния.

[00184] В частности, данное исследование было проведено в системе TIM-1 для оценки относительных характеристик малеата акалабрутиниба в форме таблетки T19 и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C2, оцениваемых в условиях желудка, ассоциированных с компартментом желудка с кислой средой, а также в условиях желудка, ассоциированных с комбинированным введением с ингибитором протонной помпы или средством, снижающим кислотность. Выбранные условия представляли таковые у человека с pH желудка 2 и 6. Скорость опорожнения желудка была установлена в режим "быстрая", чтобы представить наиболее сложный сценарий для составов с точки зрения сдвига pH. Это означает, что значение $t_{1/2}$ для компартмента, представляющего собой желудок, составляло 15 минут, что типично для сценария *in vivo* у взрослого человека в состоянии натощак. В систему TIM-1 вводили дозу исследуемого изделия, и выбранный протокол выполняли в течение 300 минут. Затем система работала автоматически, и образцы из компартментов, в которых происходит абсорбция, собирали и анализировали каждые 60 минут с помощью HPLC.

[00185] На фиг. 21 продемонстрировано, что характеристики малеата акалабрутиниба в форме таблетки были эквивалентны характеристикам свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы в условиях низкого pH (pH 2). На ней также продемонстрировано, что на характеристики малеата акалабрутиниба в форме таблеток не влияли условия высокого pH (pH 6), и он не осаждался при сдвиге pH, которое происходило при опорожнении желудка в двенадцатиперстную кишку.

[00186] Пример 7. Влияние размера частиц и нагрузки лекарственным средством на скорость растворения

[00187] Проводили исследование для оценки влияния размера частиц лекарственного вещества и нагрузки лекарственным веществом на растворение *in vitro* малеата акалабрутиниба в форме таблеток. Оцениваемые таблетки содержали малеат акалабрутиниба (эквивалент 100 мг свободного основания) с размером частиц $D_{(v, 0.9)}$ (измеренный с помощью лазерной дифракции) в диапазоне от 16 микронов до 500 микронов и нагрузкой лекарственным средством либо 26 весовых %, либо 43 весовых %. Тестирование растворения проводили в 900 мл 5 мМ буферной среды на основе фосфата натрия с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой) при работе при 75 об/мин и температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

[00188] В исследовании оценивали малеат акалабрутиниба в форме таблеток T9, T10, T11, T12, T13, T14 и T15. Размер частиц лекарственного вещества и нагрузка лекарственным средством для каждого варианта таблетки обобщены в таблице 8 ниже.

ТАБЛИЦА 8

Таблетка	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15
	EB19-033106	EB19-033107	EB19-033101	EB19-033108	EB19-033109	EB19-033110	EB19-021245
Размер частиц $D_{(v, 0.9)}$ (мкм)	70	150	16	150	500	500	70
Нагрузка лекарственным средством (весовые %)	43	26	26	43	26	43	26

На фиг. 22 дополнительно показано распределение частиц по размеру для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T10, T11, T13 и T15. Таблетки, оцениваемые в отношении влияния нагрузки лекарственным средством, представляли собой малеат акалабрутиниба в форме таблеток T10, T11, T13 и T15 (нагрузка лекарственным средством 26 весовых %) и малеат акалабрутиниба в форме таблеток T9, T2 и T14 (нагрузка лекарственным средством 43 весовых %) соответственно. На фиг. 23 и 24 показаны результаты тестирования растворения малеата акалабрутиниба в форме таблеток T10, T11, T13 и T15 (нагрузка лекарственным средством 26 весовых %) и малеата акалабрутиниба в форме таблеток T9, T12 и T14 (нагрузка лекарственным средством 43 весовых %).

соответственно. Скорость растворения таблетки обычно уменьшалась по мере увеличения размера частиц малеата акалабрутиниба, хотя это наблюдение не было верным для таблетки с наименьшим размером частиц акалабрутиниба (T11). Одно из возможных объяснений отличия результатов для таблеток T11 состоит в том, что скорость растворения, которая была высокой в начальные моменты времени, снижалась из-за отсутствия смачиваемости лекарственного средства. Скорости растворения *in vitro* малеата акалабрутиниба в форме таблеток со значениями распределения частиц по размеру в диапазоне $D_{(v, 0.9)}$ от 70 мкм до 500 мкм в исследуемых условиях были относительно постоянными при увеличении нагрузки лекарственным средством с 26 весовых % до 43 весовых %.

[00189] Пример 8. Моделирование GastroPlus и имитация воздействия акалабрутиниба

[00190] Программное моделирование и имитационное исследование проводили для прогнозирования воздействия акалабрутиниба на человека после введения малеата акалабрутиниба в форме таблеток из примера 7 (т. е. T10, T11, T13 и T15). Данные о скорости растворения таблеток, полученные в примере 7, использовали для получения распределения частиц лекарственного продукта по размеру для конкретной партии ("P-PSD") для каждого варианта таблетки в соответствии с методологией, описанной Pepin, et al. (Pepin, X.J.H., et al., "Bridging *in vitro* dissolution and *in vivo* exposure for acalabrutinib. Part I. Mechanistic modelling of drug product dissolution to derive a P-PSD for PBPK model input," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 142:421-434 (2019)), и измеренная растворимость составила 2,144 мг/мл. Затем полученные значения P-PSD использовали в качестве входных данных для модели PBPK, описанной Pepin et al. (Pepin, X. J. H., et al. "Bridging *in vitro* dissolution and *in vivo* exposure for acalabrutinib. Part II. A mechanistic PBPK model for IR formulation comparison, proton pump inhibitor drug interactions, and administration with acidic juices," *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 142: 435-448 (2019)), для прогнозирования воздействия акалабрутиниба на человека для каждого из вариантов таблеток.

[00191] Результаты имитационного исследования позволяли спрогнозировать, что все таблетки T10, T11, T13 и T15 в кислых условиях желудка при наличии эквивалента 100 мг свободного основания имели средние значения AUC и C_{max} , которые были сопоставимы со средними значениями AUC и C_{max} для эталонного свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C4. В таблице 9 ниже приведены сводные данные по расчетным средним значениям воздействия для малеата акалабрутиниба в форме таблеток и соотношения этих расчетных значений и соответствующих значений для эталонного свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы. Коэффициент воздействия для

таблетки T11 был близок к нижнему пределу биоэквивалентности, возможно, из-за более медленной скорости растворения, что связано с проблемами со смачиваемостью.

ТАБЛИЦА 9

Услови я	Партия	Параметр	Средн ее значе ние	S D	Соотно шение с эталон ом	
Кислые	L0505009	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	700	21 5	1	Свободно е основание
Кислые	EB19- 021245	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	679	20 1	0,97	D90=70 мкм
Кислые	EB19- 033101	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	630	17 1	0,9	D90=16 мкм
Кислые	EB19- 033107	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	675	19 8	0,96	D90=150 мкм
Кислые	EB19- 033109	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	662	18 9	0,95	D90=500 мкм
Кислые	L0505009	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	649	29 9	1	Свободно е основание
Кислые	EB19- 021245	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	614	27 6	0,95	D90=70 мкм
Кислые	EB19- 033101	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	534	22 9	0,82	D90=16 мкм
Кислые	EB19- 033107	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	607	27 0	0,93	D90=150 мкм
Кислые	EB19- 033109	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	586	25 6	0,9	D90=500 мкм

[00192] Сходные результаты имитационного исследования позволили спрогнозировать, что все таблетки T10, T11, T13 и T15 в условиях от нейтрального до кислого pH в желудке при эквиваленте 100 мг свободного основания будут иметь средние значения AUC и C_{max}, которые во всем диапазоне значений pH по сути будут сохраняться, по сравнению со средними значениями AUC и C_{max} для эталонного свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы C4 в том же диапазоне значений pH. Имитационное

исследование подтвердило вывод о том, что эффект средств, снижающих кислотность, в отношении воздействия акалабрутиниба может быть существенно снижена по сравнению с таковым для эталонного свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы С4, при этом малеат акалабрутиниба в форме таблетки сохраняет биоэквивалентность в диапазоне значений pH от кислого до нейтрального. В таблице 10 ниже приведены сводные данные по расчетным средним значениям воздействия для малеата акалабрутиниба в форме таблеток и соотношения этих расчетных значений и соответствующих значений для эталонного свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы.

ТАБЛИЦА 10

D90 (мкм)	Условия	Параметр	Среднее значение	S D	Соотношение с кислыми условиями
70	ЕВ19-021245 - Кислые	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	679	20 1	
70	ЕВ19-021245 - Нейтральные	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	655	18 4	0,96
16	ЕВ19-033101 - Кислые	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	630	17 1	
16	ЕВ19-033101 - Нейтральные	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	594	15 1	0,94
150	ЕВ19-033107 - Кислые	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	675	19 8	
150	ЕВ19-033107 - Нейтральные	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	637	17 2	0,94
500	ЕВ19-033109 - Кислые	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	662	18 9	
500	ЕВ19-033109 - Нейтральные	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	611	15 6	0,92
Свободное основание	L0505009 - Кислые	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	700	21 5	
Свободное основание	L0505009 - Нейтральные	Прогнозир. AUC(0- t) (нг-ч/мл)	259	58	0,37
70	ЕВ19-021245 - Кислые	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	614	27 6	
70	ЕВ19-021245 - Нейтральные	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	571	24 4	0,93
16	ЕВ19-033101 -	Прогнозир. C _{Max}	534	22	

D90 (мкм)	Условия	Параметр	Среднее значение	S D	Соотношение с кислыми условиями
	Кислые	(нг/мл)		9	
16	ЕВ19-033101 - Нейтральные	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	473	19 4	0,89
150	ЕВ19-033107 - Кислые	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	607	27 0	
150	ЕВ19-033107 - Нейтральные	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	539	22 0	0,89
500	ЕВ19-033109 - Кислые	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	586	25 6	
500	ЕВ19-033109 - Нейтральные	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	495	19 3	0,85
Свободное основание	L0505009 - Кислые	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	649	29 9	
Свободное основание	L0505009 - Нейтральные	Прогнозир. C _{Max} (нг/мл)	138	38	0,21

[00193] Пример 9. Исследование на собаках *in vivo*

Исследование *in vivo* проводили для оценки совместного введения малеата акалабрутиниба и омепразола по сравнению с совместным введением свободного основания акалабрутиниба и омепразола в модели на собаке. В ходе исследования собакам породы бигль, подвергавшиеся ранее введению доз, вводили капсулы, содержащие 100 мг свободного основания акалабрутиниба, как с предварительной обработкой с помощью 10 мг омепразола, так и без нее, и измеряли значения AUC₍₀₋₂₄₎ акалабрутиниба. Кроме того, тем же собакам после соответствующего периода вымывания вводили капсулы размера 13, содержащие бинарную смесь малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес 100 мг) и 200 мг микрокристаллической целлюлозы, как с предварительной обработкой омепразолом, так и без нее, и измеряли значения AUC₍₀₋₂₄₎ акалабрутиниба. Результаты исследования представлены на фиг. 25. При введении малеата акалабрутиниба в форме

капсул (эквивалентный вес 100 мг свободного основания) с предварительной обработкой омепразолом сохранялось воздействие, сравнимое с таковым при введении свободного основания акалабрутиниба в форме капсул без предварительной обработки омепразолом.

[00194] Пример 10. Оценка вспомогательных веществ и комбинаций вспомогательных веществ

[00195] Проводили исследование для оценки пригодности некоторых вспомогательных веществ и комбинаций вспомогательных веществ при составлении лекарственной формы малеата акалабрутиниба.

[00196] А. Разрыхлители

[00197] Бинарные смеси разрыхлителей и малеата акалабрутиниба (соотношение 1:5) получали и оценивали в тестировании растворения *in vitro*. Бинарные смеси и контроль, представляющий собой малеата акалабрутиниб, растворяли в 250 мл деионизированной воды с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (с лопастной мешалкой) при температуре $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 75 об/мин. После момента времени 120 минут скорость вращения лопасти увеличивали до 250 об/мин, а через 135 минут pH регулировали до pH 1,8-2 для обеспечения повышения растворимости, чтобы определить, оставался ли какой-либо нерастворенный материал. Исследуемые бинарные смеси представляли собой гликолят крахмала натрия/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5), кроскармеллоза натрия/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5) и гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5).

[00198] Результаты показаны на фиг. 26. Только контроль, представляющий собой малеата акалабрутиниб, и смесь гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5) не демонстрировали значительного увеличения растворения после увеличения скорости вращения лопастной мешалки или добавления кислоты, что свидетельствует о достижении полного растворения. Для смеси кроскармеллоза натрия/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5) и смеси кроскармеллоза натрия/малеат акалабрутиниба (соотношение 1:5) при регулировании кислотности было продемонстрировано значительное увеличение растворения, что продемонстрировало, что полное высвобождение может быть проблемой при более высоких уровнях pH и дает основания предположить, что имело место взаимодействие вспомогательное вещество/лекарственное вещество, возможно, вызванное преобразованием малеата акалабрутиниба в менее растворимую форму, такую как свободное основание.

[00199] В. Смазывающие вещества

[00200] Бинарные смеси смазывающих веществ и малеата акалабрутиниба (1:15) получали и оценивали в тестировании растворения *in vitro* в тех же условиях, которые описаны выше для смесей разрыхлителей. Исследуемые бинарные смеси представляли собой глицерилдибегенат/малеат акалабрутиниба (1:15), стеарат магния/малеат акалабрутиниба (1:15) и стеарилфумарат натрия/малеат акалабрутиниба (1:15).

[00201] Результаты показаны на фиг. 27. Контроль, представляющий собой малеат акалабрутиниба, смесь глицерилдибегенат/малеат акалабрутиниба (1:15) и смесь стеарилфумарат натрия/малеат акалабрутиниба (1:15) не продемонстрировали значительного увеличения растворения после увеличения скорости вращения лопастной мешалки или добавления кислоты, что дает основание предположить достижение полного растворения. Для смеси стеарат магния/малеат акалабрутиниба (1:15) наблюдалось значительное увеличение растворения при увеличении скорости вращения лопастной мешалки и регулировании кислотности, что продемонстрировало, что полное высвобождение может быть проблемой при более высоких уровнях pH, и дает основание предположить, что взаимодействие вспомогательное вещество/лекарственное вещество, возможно, вызвано преобразованием малеата акалабрутиниба в менее растворимую форму, такую как свободное основание. Кроме того, при оценке бинарных продуктов, полученных в результате уплотнения стеарата магния и малеата акалабрутиниба, такие бинарные продукты, полученные в результате уплотнения, показали увеличение степени разрушения акалабрутиниба по сравнению с малеатом акалабрутиниба в отдельности.

[00202] С. Разбавитель

[00203] Ядра таблеток, полученных с помощью прямого прессования, содержащие разбавитель, разрыхлитель, смазывающее вещество и малеат акалабрутиниба, получали и оценивали в тестировании растворения *in vitro* в тех же условиях, которые описаны выше для смесей разрыхлителей. Каждое ядро таблетки содержало либо микрокристаллическую целлюлозу/маннит, либо микрокристаллическую целлюлозу/безводный двухосновный фосфат кальция/маннит в качестве разбавителя. Конкретное исследованное ядро таблетки содержало: (1) микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновный фосфат кальция, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, стеарат магния и малеат акалабрутиниба (Т2), (2) микрокристаллическую целлюлозу, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, стеарат магния и малеат акалабрутиниба (Т3), (3) микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновный фосфат кальция, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, стеарилфумарат натрия и малеат акалабрутиниба (Т6), (4) микрокристаллическую целлюлозу, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения,

стеарилфумарат натрия и малеат акалабрутиниба (Т8), (5) микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновный фосфат кальция, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, глицерилдибегенат и малеат акалабрутиниба (Т4) или (6) микрокристаллическую целлюлозу, маннит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, глицерилдибегенат и малеат акалабрутиниба (Т5).

[00204] Результаты показаны на фиг. 28 (ядра таблеток Т2 и Т3), фиг. 29 (ядра таблеток Т6 и Т8) и фиг. 30 (ядра таблеток Т4 и Т5). Для всех испытанных смесей присутствие безводного двухосновного фосфата кальция приводило к большему увеличению растворения при регулировании кислотности, что предполагало взаимодействие безводного двухосновного фосфата кальция с малеатом акалабрутиниба. Напротив, для смесей, не содержащих безводный двухосновный фосфат кальция, значительного увеличения не наблюдалось. Кроме того, при оценке бинарных продуктов, полученных в результате уплотнения безводного двухосновного фосфата кальция и малеата акалабрутиниба, такие бинарные продукты, полученные в результате уплотнения, показали увеличение степени разрушения акалабрутиниба по сравнению с малеатом акалабрутиниба в отдельности.

[00205] Пример 11. Оценка стабильности малеата акалабрутиниба в форме таблеток

[00206] А. Стабильность таблетки Т19

[00207] Исследование стабильности проводили для оценки малеата акалабрутиниба в форме таблеток (Т19) в условиях хранения в открытом виде и в следующих трех упаковках:

- упаковка в нерасфасованном виде: пакет из алюминиевой многослойной формовочной фольги, 4-слойный, отрывной, 185 x 280 мм (60 таблеток в пакете);
- бутылка из HPDE вместимостью 110 мл с индукционным уплотнением и контейнером с 1 г силикагелевого влагопоглотителя (60 таблеток на бутылку);
- бутылка из HPDE вместимостью 110 мл с индукционным уплотнением и контейнером с 2 г силикагелевого влагопоглотителя (60 таблеток на бутылку).

Условия хранения, исследованные в исследовании стабильности, подробно описаны в таблице 11 ниже.

ТАБЛИЦА 11

УСЛОВИЕ	КОНЕЧНЫЙ МОМЕНТ ВРЕМЕНИ
25°C/60% RH	156 недель

УСЛОВИЕ	КОНЕЧНЫЙ МОМЕНТ ВРЕМЕНИ
30°C/75% RH	156 недель
Подвергаются воздействию света	10 дней
40°C/75% RH	26 недель
30°C/75% RH (в открытом виде)	4 недели
40°C/75% RH (в открытом виде)	4 недели
50°C	13 недель

[00208] По состоянию на момент времени 26 недель были доступны следующие данные.

- Описание: никаких изменений во внешнем виде ни одного из образцов.
- Анализ: никаких тенденций в данных анализа не наблюдалось ни в одном испытанном образце.
- Органические примеси:
 - для образцов, которые хранились в соответствующей упаковке (бутылка из HDPE с влагопоглотителем или алюминиевый пакет с нерасфасованным продуктом), уровень примесей соответствовал пределу спецификации 0,7% для специфицированных примесей и не более 0,2% для неспецифицированных примесей;
 - хранение в течение четырех недель при температуре 40°C и относительной влажности 75% привело к повышению уровня 4-{2-[(2S)-1-(2-бутиноил)-2-пирролидинил]-5-карбамимидоил-1H-имидазол-4-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида, содержание которого превышало предел спецификации, составляющий не более 0,2%; все остальные примеси соответствовали предельным значениям спецификации: 0,7 % для специфицированных примесей и 0,2 % для неспецифицированных примесей.
- Энантиомерная чистота: все образцы соответствовали критериям ($\geq 99,6\%$) способа в начальный момент времени и момент времени 26 недель.
- Растворение (0,1 н. HCl): никаких тенденций не наблюдалось ни в одном из образцов; все образцы соответствовали спецификации (Q = 80% через 20 минут).
- Растворение (pH 6,8): никаких тенденций не наблюдалось ни в одном из образцов; все образцы соответствовали Q = 80% через 20 минут.

- Содержание воды: никаких тенденций не наблюдалось ни в одном из образцов, хранившихся с осушителем или в упаковке в нерасфасованном виде; все образцы, хранившиеся в открытом виде, показали увеличение содержания воды через 4 недели, при этом наибольшее увеличение наблюдалось в образце, хранившемся при температуре 40°C/75% RH.
- Активность воды: никаких тенденций в результатах не наблюдалось.
- Микробиологическое качество: все результаты соответствовали спецификации (Pharm Eur/USP).

[00209] На основании полученных данных было сделано заключение, что алюминиевый пакет с нерасфасованным продуктом является подходящим для обеспечения надлежащего допустимого времени хранения в нерасфасованном виде, и было сделано заключение, что бутылка из HDPE, содержащая влагопоглотитель, является подходящей для обеспечения надлежащего срока хранения протестированного малеата акалабрутиниба в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

[00210] В. Дополнительные оценки стабильности

[00211] Проводили исследование стабильности для оценки химической стабильности малеата акалабрутиниба в форме таблеток T2 и T3 и были сделаны следующие общие наблюдения:

- присутствие безводного двухосновного фосфата кальция способствовало образованию 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]-пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)-бензамида и RRT 0,05;
- присутствие стеарата магния способствовало образованию 4-{2-[(2S)-1-(2-бутиноил)-2-пирролидинил]-5-карбамимидоил-1H-имидазол-4-ил}-N-(2-пиридинил)-бензамида и RRT 0,82;
- присутствие микрокристаллической целлюлозы способствовало образованию 4-{3-[(2S)-1-ацетоацетил-2-пирролидинил]-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида, RRT 0,82 и RRT 0,05.

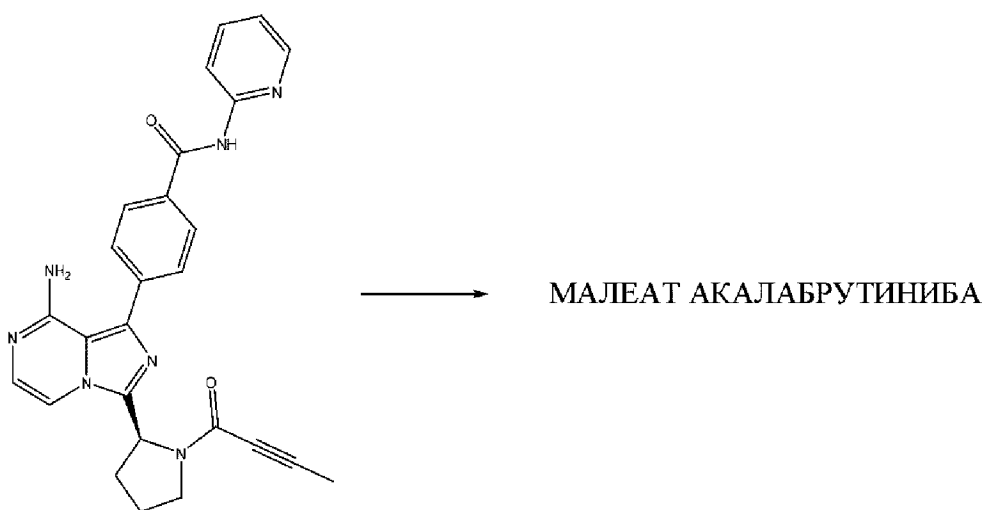
[00212] Проводили ограниченное исследование стабильности с оценкой ограниченных данных для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T7 и T15, и были сделаны следующие наблюдения:

- основные продукты разрушения представляли собой 4-{3-[(2S)-1-ацетоацетил-2-пирролидинил]-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамид, RRT 0,82, и 4-{2-[(2S)-1-(2-бутиноил)-2-пирролидинил]-5-карбамимидоил-1H-имидазол-4-ил}-N-(2-пиридинил)бензамид;

- повышение уровней 4-{3-[(2S)-1-ацетоацетил-2-пирролидинил]-8-аминоимидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида и соединения с RRT 0,82 были выше, чем наблюдаемые для малеата акалабрутиниба в форме таблеток T2 и T3;
- влажность по-видимому вносит значительный вклад в образование соединения с RRT 0,82, но, вероятно, ее можно контролировать с помощью соответствующей упаковки.

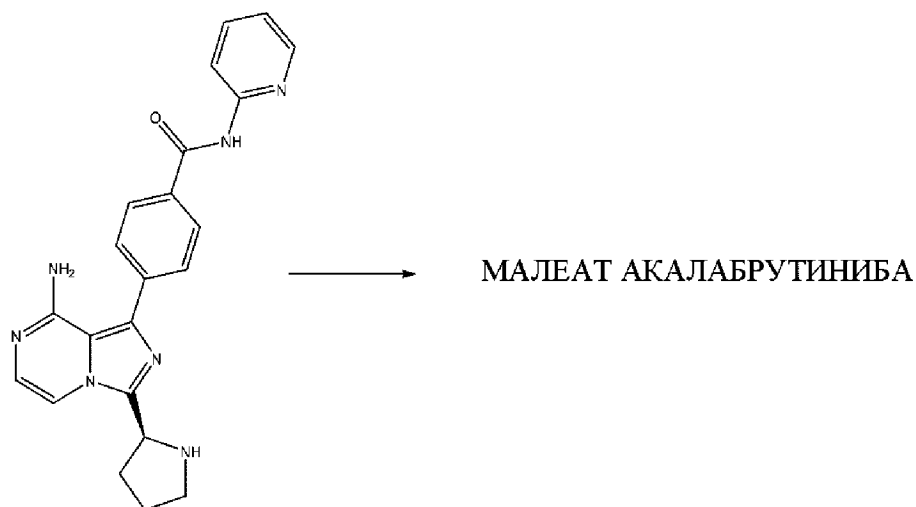
[00213] Пример 12. Получение малеата акалабрутиниба

[00214] А. Преобразование свободного основания акалабрутиниба в малеат акалабрутиниба



[00215] Акалабрутиниб (18 кг, 1,0 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (162 л, 9,0 относительного объема) и воде (9 л, 0,5 относительного объема) нагревали до 50°C и фильтровали. Тетрагидрофуран (9 л, 0,5 относительного объема) использовали в качестве средства для промывки линии. Малеиновую кислоту (5 кг, 1,1 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (68 л, 3,75 относительных объемов) добавляли при 50°C с последующей промывкой линии тетрагидрофураном (5 л, 0,25 относительных объемов). В смесь вносили затравку, представляющую собой малеат акалабрутиниба (18 мг, 0,001 относительного веса), выдерживали в течение 1 часа при 50°C и затем охлаждали до 20°C в течение 1 часа и выдерживали в течение 1 часа перед обеспечением циркуляции через мельницу влажного помола для достижения необходимого распределения частиц по размеру. Затем продукт фильтровали и промывали тетрагидрофураном (36 л, 2,0 относительного объема), а затем сушили в потоке азота (при относительной влажности >20%) при температуре 40°C с получением малеата акалабрутиниба (20,4 кг, 88%) в виде моногидрата.

[00216] В. Преобразование 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида в малеат акалабрутиниба



[00217] В альтернативном способе получения малеата акалабрутиниба соль малеата получали без промежуточного выделения свободного основания акалабрутиниба. К смеси 4-{8-амино-3-[(2S)-2-пирролидинил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-N-(2-пиридинил)бензамида (15,0 г, 1,0 молярного эквивалента) и триэтиламина (13,2 мл, 2,6 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (80 мл, 5,3 относительного объема), добавляли 2-бутиновую кислоту (3,3 г, 1,1 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (15 мл, 1,0 относительного объема) (в течение 1 часа), и через 8 минут одновременно добавляли (в течение 1 часа) ангидрид пропилфосфоновой кислоты (53% вес/вес в этилацетате) (23,7 г, 1,1 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (15 мл, 1,0 относительного объема). Смесь перемешивали до завершения реакции. Смесь гасили водой (30 мл, 2,0 относительного объема), отделяли и отбрасывали водную фазу. Оставшуюся органическую фазу пропускали через фильтр с промывкой линии тетрагидрофураном (7 мл, 0,5 относительных объема). Затем смесь нагревали до 50°C и обрабатывали малеиновой кислотой (8 г, 1,9 молярного эквивалента) в тетрагидрофуране (59 мл, 3,9 относительного объема). В смесь вносили затравку малеата акалабрутиниба (15 мг, 0,001 относительного веса), затем охлаждали до 20°C в течение 5 часов, фильтровали и трижды промывали этанолом (30 мл, 2,0 относительного объема), затем трет-бутилметилловым эфиром (58 мл, 3,9 относительного объема), затем осушали на фильтре в течение 30 минут с получением малеата акалабрутиниба (16 г, 74%) в виде моногидрата.

[00218] Анализ продукта описанным выше способом В показал наличие примеси, (2Z)-4-[(2S)-2-{8-амино-1-[4-(2-пиридинилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил}-1-пирролидинил]-4-оксо-2-бутеновой кислоты, которая не наблюдалась в продукте,

полученном способом А. Эта примесь присутствовала в количестве, которое потенциально потребовало бы спецификации токсичности примеси для нормативной регистрации малеата акалабрутиниба в форме таблетки, составленного с использованием лекарственного вещества, полученного способом В.

[00219] Пример 13. Получение малеата акалабрутиниба в форме таблеток

[00220] На фиг. 31 представлен схематический обзор способа получения малеат акалабрутиниба в форме таблетки T21 из примера 4. В частности, малеат акалабрутиниба, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения добавляют в подходящий диффузионный смеситель и смешивают вместе. К порошкам добавляют внутригранулярную часть стеарилфумарата натрия и перемешивали перед уплотнением вальцами. Посредством уплотнения вальцами смеси с распределенным в ней смазывающим веществом получают ленты. Затем ленты измельчают в гранулы путем пропускания лент через подходящую мельницу. Гранулы смешивают с внегранулярной частью стеарилфумарата натрия с использованием подходящего диффузионного смесителя. Гранулы с распределенным в них смазывающим веществом подвергают прессованию в ядра таблеток с помощью подходящего таблеточного пресса. Суспензию для нанесения оранжевой пленочной оболочки получают и наносят на ядра таблеток с помощью общепринятого способа покрытия пленочной оболочки.

[00221] Пример 14. Исследование относительной биодоступности

[00222] Для оценки относительной биодоступности, эффекта ингибитора протонной помпы (рабепразола), эффекта приема пищи и эффекта размера частиц проводят открытое последовательное рандомизированное исследование фазы 1 однократной дозы малеата акалабрутиниба в таблетках у здоровых людей. Исследование разделено на две части исследования. Часть 1 исследования предназначена для тестирования относительной биодоступности малеата акалабрутиниба в форме таблеток по сравнению со свободным основанием акалабрутиниба в форме капсул в качестве предварительного исследования для получения информации для дизайна части 2 исследования. Часть 1 исследования также предназначена для тестирования влияния ингибитора протонной помпы ("PPI") и эффекта приема пищи в отношении воздействия малеата акалабрутиниба в форме таблеток. После обзора данных по безопасности и фармакокинетики из части 1 исследование будет продолжено в части 2 исследования. Часть 2 исследования предназначена для изучения эффекта вариантов размера частиц лекарственного вещества в отношении воздействия малеата акалабрутиниба в форме таблеток и относительную биодоступность малеата акалабрутиниба в форме таблеток по сравнению с раствором.

Результаты исследования предоставят информацию о фармакокинетических и фармакодинамических профилях малеата акалабрутиниба в форме таблеток, подлежащих оценке.

[00223] А. Дизайн исследования

[00224] Цели части 1 исследования

[00225] Основная цель

- Оценить относительную биодоступность малеата акалабрутиниба в форме таблетки по сравнению со свободным основанием акалабрутиниба в форме капсулы при приеме натощак.

[00226] Второстепенные цели

- Оценить фармакокинетический профиль АСР-5862 малеата акалабрутиниба в форме таблетки по сравнению со свободным основанием акалабрутиниба в форме капсулы при приеме натощак.
- Оценить эффекты ингибитора протонной помпы рабепразола в отношении фармакокинетических профилей акалабрутиниба и его метаболита (АСР-5862), полученных после введения малеата акалабрутиниба в форме таблетки.
- Оценить эффект приема пищи в отношении фармакокинетических показателей акалабрутиниба и его метаболита (АСР-5862), полученных после введения малеата акалабрутиниба в форме таблетки.
- Оценить безопасность и переносимость однократных доз акалабрутиниба малеата в форме таблетки у здоровых субъектов.
- Измерить фармакодинамический параметр занятости рецептора ВТК для малеата акалабрутиниба в форме таблетки и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы в выделенных РВМС.

[00227] Исследовательские цели

- Оценить различия в воздействии по статусу в дыхательном тесте на *H. pylori* (присутствует или отсутствует).
- Собрать информацию о pH с помощью SmartPill и использовать эту информацию в качестве входных данных для модели РВПК для расчета индивидуального растворения *in vivo*.

[00228] Цели части 2 исследования

[00229] Основная цель

- Оценить влияние размера частиц лекарственного вещества на биодоступность малеата акалабрутиниба в форме таблеток.

[00230] Второстепенные цели

- Оценить влияние размера частиц лекарственного вещества на фармакокинетический профиль АСР-5862 малеата акалабрутиниба в форме таблеток.
- Сравнить фармакокинетические показатели малеата акалабрутиниба в форме таблеток и акалабрутиниба в форме раствора для перорального применения у здоровых субъектов.
- Оценить безопасность и переносимость однократных доз малеата акалабрутиниба в форме таблеток с различным распределением частиц лекарственного вещества по размеру у здоровых субъектов.
- Оценить безопасность, переносимость, вкус и запах однократных доз акалабрутиниба в форме раствора для перорального применения у здоровых субъектов.

[00231] Часть 1. Дизайн исследования

[00232] Часть 1 исследования представляет собой открытое рандомизированное перекрестное исследование с тремя периодами лечения, четырьмя видами лечения, одноцентровым исследованием относительной биодоступности, эффекта PPI и эффекта приема пищи в отношении малеата акалабрутиниба в форме новой таблетки у здоровых субъектов (мужчины или женщины без репродуктивного потенциала).

[00233] Часть 1 исследования включает:

- период скрининга с максимальной продолжительностью 28 дней;
- три периода лечения, во время которых субъекты будут проживать в центре с периода до ужина дня, предшествующего дню введения дозы (день –1), до по меньшей мере 48 часов после введения дозы и выписываться утром дня 3; и
- визит последующего наблюдения через 7-10 дней.

Между каждым введением акалабрутиниба будет минимальный период отмывки, составляющий 7 дней. Каждый субъект получит три из следующих четырех видов лечения в течение трех периодов лечения в состоянии натощак или после приема пищи. Субъекты будут рандомизированы для получения либо лечения А, либо В в периоды лечения 1 и 2, а затем лечения С или D в периоде лечения 3. 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) характеризуется композицией таблетки T21 (см. пример 4, таблицу 7), в которой лекарственное вещество характеризуется размером частиц $D_{(v,0,9)}$ не более 218 мкм.

- Лечение А: 100 мг свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы, в состоянии натощак (> 10 ч)*.

- Лечение В: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак (> 10 ч)*.
- Лечение С: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии после приема пищи*,**.
- Лечение D: рабепразол 20 мг $\times$ 1 (натощак) за 2 часа до введения 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1)* и после предварительного введения рабепразола 20 мг BID (во время еды) в дни -3, -2 и -1.

* Каждому субъекту будут вводить SmartPill со 120 мл негазированной воды, а затем сразу же однократную перорально вводимую дозу малеата акалабрутиниба в форме таблетки (лечение В, С или D) или свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы (лечение А), которые вводят со 120 мл негазированной воды, с последующим отбором образцов для оценки PK в течение 24 часов.

** Субъекты будут начинать употреблять пищу с высоким содержанием жиров (согласно FDA) за 30 минут до введения SmartPill/100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки. Субъектам будет необходимо принять пищу за 25 минут; однако SmartPill/IMP следует вводить через 30 минут после начала приема пищи.

[00234] Часть 2. Дизайн исследования

[00235] Часть 2 этого исследования будет представлять собой открытое одноцентровое рандомизированное перекрестное исследование относительной биодоступности с 4 периодами лечения, 4 видами лечения для определения эффекта размера частиц в отношении PK однократной дозы малеат акалабрутиниба в форме таблетки у здоровых субъектов (мужчины или женщины без репродуктивного потенциала).

[00236] Часть 2 исследования включает:

- период скрининга с максимальной продолжительностью 28 дней;
- четыре периода лечения, во время которых субъекты будут проживать в центре с периода до ужина дня, предшествующего дню введения дозы (день -1), до по меньшей мере 48 часов после введения дозы и выписываться утром дня 3; и
- визит последующего наблюдения через 7-10 дней.

[00237] Между каждым введением акалабрутиниба будет минимальный период отмывки, составляющий по меньшей мере 3 дня.

[00238] Каждый субъект получит следующие виды лечения:

- лечение А: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак;

- лечение В: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2), в состоянии натошак;
- лечение С: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3), в состоянии натошак;
- лечение D: 100 мг акалабрутиниба в форме раствора, в состоянии натошак

[00239] 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) содержит лекарственное вещество, характеризующееся промежуточным размером частиц, тогда как 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2) содержит лекарственное вещество, характеризующееся меньшим размером частиц, а 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3) содержит лекарственное вещество, характеризующееся большим размером частиц. В частности, 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблеток характеризуется композицией таблетки T21 (см. пример 4, таблицу 7), где вариант 1 содержит лекарственное вещество, характеризующееся размером частиц $D_{(v,0,9)}$ не более 218 мкм, вариант 2 содержит лекарственное вещество, характеризующееся размером частиц $D_{(v,0,9)}$ не более 160 мкм, и вариант 3 содержит лекарственное вещество, характеризующееся размером частиц $D_{(v,0,9)}$ не более 319 мкм.

[00240] Ожидаемая продолжительность исследования

[00241] В части 1 каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение примерно 7-8 недель. В части 2 каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение примерно 6-7 недель.

[00242] Целевая популяция исследования

[00243] В часть 1 исследования будут включены в общей сложности 28 здоровых субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет (включительно), чтобы обеспечить не менее 24 поддающихся оценке субъектов. В часть 2 исследования будут включены в общей сложности 24 здоровых субъекта мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет (включительно), чтобы обеспечить 20 поддающихся оценке субъектов в конце последнего периода лечения.

[00244] Конечные точки оценки исходов

[00245] Фармакокинетические конечные точки

[00246] Для определения концентрации акалабрутиниба и метаболита (АСР-5862) в плазме крови будут получены серийные образцы венозной крови. По возможности фармакокинетические параметры акалабрутиниба и метаболита АСР-5862 будут оцениваться по концентрациям в плазме крови.

[00247] Части 1 и 2:

- первичные PK-параметры: C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} акалабрутиниба;

- вторичные PK-параметры: $C_{\max}$, AUC_{last} , AUC_{inf} АСП-5862; акалабрутиниб и АСП-5862: AUC_{0-12} , AUC_{last} , AUC_{inf} , $\%AUC_{\text{extrap}}$, $C_{\max}$, $t_{1/2}$, $t_{\max}$, K_{el} , F_{rel} , CL/F (только исходный), Vz/F (только исходный), соотношение АСП-5862 (метаболит) и акалабрутиниба (исходный) (М/Р) для $C_{\max}$, AUC_{last} , AUC_{inf} .
- При необходимости могут быть определены дополнительные PK-параметры.

[00248] Конечные точки оценки безопасности и переносимости

[00249] Переменные для оценки безопасности и переносимости будут включать:

- нежелательные явления/серьезные нежелательные явления;
- лабораторные исследования (гематология, клиническая биохимия, коагуляция и анализ мочи);
- физикальное обследование;
- электрокардиограмма (ЭКГ в 12 отведениях);
- показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое АД, частота пульса, частота дыхания, температура тела);
- оценка вкуса и запаха (только часть 2).

[00250] Исследовательские конечные точки (часть 1)

- Акалабрутиниб и АСП-5862: ковариационный анализ повторных измерений (ANCOVA) будет использоваться для анализа PK-параметров (AUC_{last} , AUC_{inf} и $C_{\max}$) и для оценки различий воздействия в зависимости от pH и скорости опорожнения желудка с помощью соответствующей статистической процедуры.
- Профили температуры, pH и давления во всем желудочно-кишечном тракте; pH желудка сразу (первая измеряемая точка) после введения доз продуктов на основе акалабрутиниба (только часть 1).
- Статус в дыхательном тесте на *H. pylori*

[00251] Статистические методы части 1

[00252] Для оценки относительной биодоступности малеата акалабрутиниба в форме таблетки по сравнению со свободным основанием акалабрутиниба в форме капсулы в состоянии натощак будут сравнивать основные PK-параметры акалабрутиниба и его метаболита, АСП-5862, при лечении В (акалабрутиниб) по сравнению с А (свободное основание акалабрутиниба в форме капсулы). Анализы будут выполнять с использованием модели линейного дисперсионного анализа смешанных эффектов с использованием натурального логарифма $C_{\max}$, AUC_{inf} и AUC_{last} в качестве переменных ответа, последовательности, периода, лечения в качестве фиксированного эффекта и добровольца, внесенного в последовательность, в качестве случайного эффекта. После обратного преобразования из логарифмической шкалы будут оценены и представлены

средние геометрические значения вместе с CI (2-сторонние 95%) для AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} . Также будут оценены и представлены соотношения средних геометрических вместе с CI (2-сторонние 90%).

[00253] Чтобы оценить эффекты ингибитора протонной помпы рабепразола в отношении акалабрутиниба и его метаболита (ACP-5862), PK-профили, полученные после введения малеата акалабрутиниба в форме таблетки, основные PK-параметры акалабрутиниба и его метаболита, ACP-5862, будут сравнивать при лечении D (рабепразол) по сравнению с таковыми при лечении В (акалабрутиниб), из той же модели дисперсионного анализа (ANOVA).

[00254] Чтобы оценить эффект приема пищи в отношении акалабрутиниба и его метаболита (ACP-5862), PK-профили, полученные после введения малеата акалабрутиниба в форме таблеток, основные PK-параметры акалабрутиниба и его метаболита, ACP-5862, будут сравнивать при лечении D (рабепразол) по сравнению с В (акалабрутиниб), из одной и той же модели ANOVA.

[00255] Статистические методы части 2

[00256] Чтобы оценить влияние размера частиц лекарственного вещества на биодоступность малеата акалабрутиниба в форме таблеток, основные PK-параметры акалабрутиниба и его метаболита, ACP-5862, будут сравнивать для лечения В (меньше целевого) по сравнению с А (целевое), С (больше целевого) по сравнению с А (целевое значение) и С (больше целевого значения) по сравнению с В (меньше целевого значения), и анализы будут выполнять с использованием линейного анализа смешанных эффектов модели дисперсии с использованием натурального логарифма C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} в качестве переменных ответа, последовательности, периода, лечения в качестве фиксированного эффекта и добровольца, внесенного в последовательность, в качестве случайного эффекта. После обратного преобразования из логарифмической шкалы будут оценены и представлены средние геометрические значения вместе с CI (2-сторонние 95%) для AUC_{inf} , AUC_{last} и C_{max} . Также будут оценены и представлены соотношения средних геометрических вместе с CI (2-сторонние 90%).

[00257] Чтобы сравнить PK малеата акалабрутиниба в форме таблеток и акалабрутиниба в форме раствора для перорального применения, основные PK-параметры акалабрутиниба и его метаболита, ACP-5862, будут сравнивать между вариантами лечения D (раствор) и А (целевое) из той же модели ANOVA.

[00258] Статистические методы части 1 и части 2

[00259] Кроме того, будет рассчитан и представлен 90% CI для разницы в медиане t_{max} с использованием тех же сравнений из ANOVA. Медианные различия и 90% доверительные интервалы будут занесены в таблицу для каждого сравнения и анализа.

[00260] Ожидается, что результаты продемонстрируют, что совместное введение PPI или других средств, снижающих кислотность, вместе с малеатом акалабрутиниба в форме таблеток не влияет на воздействие акалабрутиниба и ACP-5862.

[00261] В. Результаты исследования

[00262] Фармакокинетические показатели

[00263] Результаты исследования части 1 показали, что малеат акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) и акалабрутиниб в форме капсулы характеризовались сходной биодоступностью.

- Средние фармакокинетические параметры воздействия (C_{max} и AUC) акалабрутиниба и метаболита ACP-5862 были сходными после перорального введения малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) по сравнению с акалабрутинибом в форме капсулы в состоянии натощак. Относительная биодоступность составляла приблизительно 91% и 98% для C_{max} и AUC акалабрутиниба соответственно и приблизительно 100% и 103-104% для C_{max} и AUC ACP-5862 соответственно.
- Совместное введение PPI (рабепразола) с малеатом акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) не характеризовалось наличием явного эффекта в отношении фармакокинетических параметров воздействия акалабрутиниба и метаболита ACP-5862. C_{max} была немного ниже (разница в средних геометрических ~24%), а AUC были немного выше (разница в средних геометрических ~14–17%) для акалабрутиниба. C_{max} ACP-5862 была примерно на 30% ниже, при этом AUC в присутствии и в отсутствие PPI являлись сопоставимыми.
- Для малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) прием пищи обеспечивал снижение C_{max} акалабрутиниба и ACP-5862 на примерно 54% и 36% соответственно, но характеризовался отсутствием эффекта в отношении общих значений AUC.
- Поскольку при разных вариантах лечения различия в занятости ВТК отсутствовали, и изменчивость (геометрический CV%) значений C_{max} акалабрутиниба и ACP-5862 у разных субъектов составляла вплоть до примерно 81%, наблюдаемые различия значений C_{max} вряд ли будут иметь клинически значимое влияние.

[00264] Сводные данные по фармакокинетическим параметрам плазмы крови из части 1 исследования представлены в таблицах 12-16 ниже.

ТАБЛИЦА 12

Часть 1. Сводные данные по фармакокинетическим параметрам в плазме крови для акалабрутиниба

Параметр (единица измерения)	Статистичес кие показатели	A (N=30)	B (N=29)	C (N=14)	D (N=14)
C _{max} (нг/мл)	Среднее	541,6	504,9	255,6	371,9
	геометрическое Геометрический CV%	41,06	49,88	46,52	81,44
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	Среднее	569,9	559,5	528,7	694,1
	геометрическое Геометрический CV%	25,55	34,63	18,20	39,74
AUC _{last} (ч·нг/мл)	Среднее	565,7	556,2	525,7	669,7
	геометрическое Геометрический CV%	25,41	34,73	18,34	40,54
t _{max} (ч)	Медианное значение	0,75	0,73	2,00	1,01
	Min, Max	0,48, 2,02	0,25, 1,53	0,25, 4,00	0,23, 3,00
t _{1/2λz} (ч)	Среднее	1,954	1,515	1,347	2,863
	значение SD	2,031	0,6280	0,3991	2,313

Параметр (единица измерения)	Статистические показатели	A (N=30)	B (N=29)	C (N=14)	D (N=14)
CL/F (л/ч)	Среднее значение	180,9	188,7	192,0	154,4
	SD	46,45	64,41	34,22	61,75
Vz/F (л)	Среднее значение	469,3	386,8	373,9	583,6
	SD	332,5	135,9	134,8	456,9

A: 100 мг акалабрутиниба в форме капсулы, в состоянии натощак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии после приема пищи

D: 20 мг рабепразола QD (натощак) за 2 часа до введения 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) и после предварительного введения 20 мг рабепразола BID (во время еды) в дни -3, -2 и -1.

BID = два раза в день; CV = коэффициент вариации; Max = максимум; Min = минимум; N=количество субъектов в выборке для анализа PK; QD = один раз в день; SD = стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 13

Часть 1. Сводные данные по фармакокинетическим параметрам в плазме крови для метаболита ACP-5862

Параметр (единица измерения)	Статистические показатели	A (N=30)	B (N=29)	C (N=14)	D (N=14)
C _{max} (нг/мл)	Среднее геометрическое	533,7	538,5	358,4	365,3
	Геометрический CV%	37,21	42,19	33,19	56,45
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	Среднее геометрическое	1625	1672	1644	1783
	Геометрический CV%	24,14	24,84	17,13	28,71

Параметр (единица измерения)	Статистичес- кие показатели	A (N=30)	B (N=29)	C (N=14)	D (N=14)
	ий CV%				
AUClast (ч·нг/мл)	Среднее геометрическ ое Геометрическ ий CV%	1534 24,58	1575 25,87	1532 17,36	1656 29,58
tmax (ч)	Медианное значение Min, Max	1,00 0,73, 3,00	0,80 0,50, 2,98	2,98 0,98, 4,02	1,75 0,52, 6,00
t1/2λz (ч)	Среднее значение SD	7,824 1,558	8,152 1,287	7,945 1,439	7,848 1,579
M:P [AUC]	Среднее геометрическ ое Геометрическ ий CV%	2,756 21,06	2,890 25,32	3,007 17,89	2,484 22,32
M:P [Cmax]	Среднее геометрическ ое Геометрическ ий CV%	0,9526 27,67	1,031 32,12	1,356 30,17	0,9496 37,94

A: 100 мг акалабрутиниба в форме капсулы, в состоянии натощак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии после приема пищи

D: 20 мг рабепразола QD (натощак) за 2 часа до введения 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) и после предварительного введения 20 мг рабепразола BID (во время еды) в дни -3, -2 и -1.

BID = два раза в день; CV = коэффициент вариации; Max = максимум; Min = минимум; N=количество субъектов в выборке для анализа PK; QD = один раз в день; SD = стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 14

Часть 1. Статистические сравнения фармакокинетических параметров для оценки относительной биодоступности

Аналит	Параметр (единица измерения)	Обработка	N	n	Геометрическое LSM	95% CI	Попарное сравнение (B/A)			
							Соотношение (%)	90% CI	CV% для сравнений между группами	CV% для сравнений внутри группы
Акалабрутиниб	C _{max} (нг/мл)	A	30		556,2	(471,7, 655,7)				
		B	29	29	503,3	(426,9, 593,5)	90,50	(79,42, 103,1)	33,5	29,8
	AUC _{inf} (ч·нг/мл)	A	30		571,4	(510,1, 640,3)				
		B	29	29	559,4	(499,2, 626,8)	97,90	(91,62, 104,6)	26,6	14,9
	AUC _{last} (ч·нг/мл)	A	30		567,2	(506,1, 635,6)				
		B	29	29	556,1	(496,2, 623,2)	98,05	(91,77, 104,8)	26,6	14,9
АСР-5862	C _{max} (нг/мл)	A	30		537,4	(463,4, 623,2)				
		B	29	29	536,5	(462,6, 622,2)	99,84	(91,94, 108,4)	35,5	18,6
	AUC _{inf} (ч·нг/мл)	A	30		1615	(1472, 1773)				
		B	29	29	1673	(1525, 1837)	103,6	(100,1, 107,3)	23,5	7,8
	AUC _{last} (ч·нг/мл)	A	30		1525	(1385, 1679)				
		B	29	29	1576	(1431, 1735)	103,3	(99,86, 106,9)	24,4	7,6

A: 100 мг акалабрутиниба в форме капсулы, в состоянии натощак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

В статистическом анализе учитывали только субъектов с действительным РК-параметром в обоих видах лечения.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного РК-параметра с последовательностью, периодом, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа РК; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; РК = фармакокинетические показатели.

ТАБЛИЦА 15

Часть 1. Статистическое сравнение фармакокинетических параметров для оценки эффекта PPI

Аналит	Параметр (единица измерения)	Обработка	N	n	Геометрическое LSM	95% CI	Попарное сравнение (D/B)	
							Соотношение (%)	90% CI
Акала- брутиниб	C _{max} (нг/мл)	B	29		486,9	(338,2, 700,9)		
		D	14	14	371,9	(258,3, 535,5)	76,39	(54,88, 106,3)
	AUC _{inf} (ч·нг/мл)	B	29		591,1	(466,9, 748,4)		
		D	14	14	694,1	(548,2, 878,7)	117,4	(105,4, 130,8)
	AUC _{last} (ч·нг/мл)	B	29		587,8	(462,6, 746,9)		
		D	14	14	669,7	(527,0, 850,9)	113,9	(101,4, 128,0)
АСР- 5862	C _{max} (нг/мл)	B	29		523,6	(390,7, 701,9)		
		D	14	14	365,3	(272,5, 489,6)	69,76	(51,31, 94,86)
	AUC _{inf} (ч·нг/мл)	B	29		1770	(1491, 2101)		
		D	14	14	1783	(1502, 2117)	100,7	(93,26, 108,8)
	AUC _{last} (ч·нг/мл)	B	29		1666	(1397, 1985)		
		D	14	14	1656	(1389, 1973)	99,40	(90,81, 108,8)

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

D: 20 мг рабепразола QD (натощак) за 2 часа до введения 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1) и после предварительного введения 20 мг рабепразола BID (во время еды) в дни -3, -2 и -1.

В статистическом анализе учитывали только субъектов с действительными PK-параметрами в обоих видах лечения.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного PK-параметра с последовательностью, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; BID = два раза в день; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа PK; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; PK = фармакокинетические показатели; QD = один раз в день.

ТАБЛИЦА 16

**Часть 1. Статистические сравнения фармакокинетических параметров для
оценки эффекта приема пищи**

Анал ит	Параметр (единица измерения)	Обра ботка	N	n	Геометр ическое LSM	95% CI	Попарное сравнение (С/В)	
							Соот ноше ние (%)	90% CI
Акал а- брути ниб	С _{max}	В	29		555,4	(446,2, 691,4)		
	(нг/мл)	С	14	14	255,6	(205,3, 318,1)	46,01	(35,92, 58,95)
	AUC _{inf}	В	29		541,2	(483,0, 606,5)		
	(ч·нг/мл)	С	14	14	528,7	(471,9, 592,5)	97,69	(87,19, 109,5)
	AUC _{last}	В	29		538,2	(480,0, 603,4)		
	(ч·нг/мл)	С	14	14	525,7	(468,9, 589,4)	97,69	(87,18, 109,5)
АСР- 5862	С _{max}	В	29		560,6	(469,4, 669,5)		
	(нг/мл)	С	14	14	358,4	(300,1, 428,1)	63,94	(54,15, 75,49)
	AUC _{inf}	В	29		1617	(1470, 1778)		
	(ч·нг/мл)	С	14	14	1644	(1495, 1809)	101,7	(96,90, 106,7)
	AUC _{last}	В	29		1531	(1387, 1691)		
	(ч·нг/мл)	С	14	14	1532	(1388, 1692)	100,1	(95,47, 104,9)

В: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

С: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии после приема пищи.

В статистическом анализе учитывали только субъектов с действительными РК-параметрами в обоих видах лечения.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного РК-параметра с последовательностью, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа РК; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; РК = фармакокинетические показатели.

[00265] Результаты части 2 исследования показали, что размер частиц малеата акалабрутиниба не оказывал существенного эффекта в отношении фармакокинетических показателей акалабрутиниба и АСР-5862 во всем оцениваемом диапазоне размеров частиц. После введения варианты 1, 2 и 3 приводили к получению сопоставимых фармакокинетических параметров воздействия.

- Средние фармакокинетические параметры воздействия ($C_{\max}$ и AUC) акалабрутиниба и метаболита АСР-5862 были сходными после перорального введения малеата акалабрутиниба в форме таблеток с частицами разного размера (варианты 1, 2 и 3). 90% CI для соотношений средних геометрических были близки или находились в пределах от 80% до 125%.
- Раствор акалабрутиниба характеризовался более высокой $C_{\max}$ и сопоставимыми AUC по сравнению с малеатом акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1). Относительная биодоступность составляла приблизительно 122% и 102% для $C_{\max}$ и AUC акалабрутиниба соответственно и приблизительно 124% и 106-107% для $C_{\max}$ и AUC АСР-5862 соответственно.

[00266] Сводные данные по фармакокинетическим параметрам плазмы крови из части 2 исследования представлены в таблицах 17-21.

ТАБЛИЦА 17

Часть 2. Сводные данные по фармакокинетическим параметрам в плазме крови для акалабрутиниба

Параметр (единица измерения)	Статистичес- кие показатели	A (N=24)	B (N=24)	C (N=24) ^a	D (N=24)
C _{max} (нг/мл)	Среднее	596,5	543,3	602,2	727,2
	геометрическ ое Геометрическ ий CV%	44,29	56,12	60,51	44,90
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	Среднее	667,2	616,1	632,7	677,0
	геометрическ ое Геометрическ ий CV%	32,91	33,01	30,00	36,84
AUC _{last} (ч·нг/мл)	Среднее	662,9	612,8	628,7	673,5
	геометрическ ое Геометрическ ий CV%	33,27	33,21	30,14	36,99
t _{max} (ч)	Медианное значение	0,50	0,75	0,50	0,50
	Min, Max	0,25, 1,50	0,25, 3,00	0,25, 2,00	0,25, 1,00
t _{1/2λz} (ч)	Среднее значение	1,768	1,364	1,794	1,685
	SD	0,7369	0,4352	0,7305	0,7755
CL/F (л/ч)	Среднее значение	157,4	170,4	164,1	156,9
	SD	49,95	54,44	42,61	57,76
V _z /F (л)	Среднее значение	400,8	334,8	414,6	378,8
	SD	245,8	193,1	191,8	222,5

^f В сводные данные включены данные по 23 субъектам; у одного субъекта все концентрации не поддавались количественному определению, поэтому фармакокинетические параметры не поддавались расчету.

A: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2), в состоянии натощак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3), в состоянии натошак

D: 100 мг акалабрутиниба в форме раствора, в состоянии натошак.

CV = коэффициент вариации; Max = максимум; Min = минимум; N=количество субъектов в выборке для анализа фармакокинетики; PK = фармакокинетические показатели; SD = стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 18

Часть 2. Сводные данные по фармакокинетическим параметрам в плазме крови для метаболита ACP-5862

Параметр (единица измерения)	Статистические показатели	A (N=24)	B (N=24)	C (N=24) ^a	D (N=24)
C _{max} (нг/мл)	Среднее геометрическое	536,5	532,8	594,5	662,6
	Геометрический CV%	39,38	33,25	33,65	26,54
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	Среднее геометрическое	1746	1775	1792	1845
	Геометрический CV%	24,46	24,80	25,78	26,79
AUC _{last} (ч·нг/мл)	Среднее геометрическое	1653	1674	1702	1762
	Геометрический CV%	24,97	25,69	26,03	27,08
t _{max} (ч)	Медианное значение	0,77	0,88	0,75	0,74
	Min, Max	0,48, 2,02	0,50, 3,00	0,48, 3,50	0,48, 1,52
t _{1/2λz} (ч)	Среднее значение	7,668	7,856	7,406	7,130
	SD	1,035	1,755	1,005	1,145
M:P [AUC]	Среднее геометрическое	2,529	2,785	2,738	2,635

Параметр (единица измерения)	Статистичес- кие показатели	A (N=24)	B (N=24)	C (N=24) ^a	D (N=24)
	Среднее Геометрическ ий CV%	25,04	24,62	25,00	23,30
M:P [Cmax]	Среднее геометрическ ое	0,8695	0,9480	0,9544	0,8809
	Геометрическ ий CV%	29,87	39,18	36,26	25,13

^g В сводные данные включены данные по 23 субъектам; у одного субъекта все концентрации не поддавались количественному определению, поэтому фармакокинетические параметры не поддавались расчету.

A: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натощак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2), в состоянии натощак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3), в состоянии натощак;

D: 100 мг акалабрутиниба в форме раствора, в состоянии натощак.

CV = коэффициент вариации; Max = максимум; Min = минимум; N=количество субъектов в выборке для анализа фармакокинетики; PK = фармакокинетика; SD = стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 19

Часть 2. Статистическое сравнение фармакокинетических параметров акалабрутиниба для оценки эффекта размера частиц

Параметр (единица измерения)	Обработка	N	n	Геометрическое LSM	95% CI	Попарные сравнения		
						Пара	Соотнош ение (%)	90% CI
C _{max} (нг/мл)	A	24		596,5	(489,9, 726,4)			
	B	24	24	543,3	(446,2, 661,6)	B/A	91,08	(79,35, 104,5)
	A	24		599,0	(484,5, 740,5)			
	C	24	23	600,1	(485,5, 741,9)	C/A	100,2	(82,95, 121,0)
	B	24		536,7	(425,8, 676,4)			
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	C	24	23	599,7	(475,9, 755,9)	C/B	111,8	(90,67, 137,7)
	A	24		667,2	(583,4, 763,0)			
	B	24	24	616,1	(538,7, 704,6)	B/A	92,35	(85,64, 99,58)
	A	24		674,5	(590,3, 770,8)			
	C	24	23	631,9	(553,0, 722,1)	C/A	93,68	(85,37, 102,8)
AUC _{last} (ч·нг/мл)	B	24		622,1	(545,6, 709,2)			
	C	24	23	630,7	(553,2, 719,0)	C/B	101,4	(94,20, 109,1)
	A	24		662,9	(579,0, 758,9)			
	B	24	24	612,8	(535,3, 701,7)	B/A	92,46	(85,72, 99,72)
	A	24		670,1	(585,8, 766,6)			
	C	24	23	627,9	(548,9, 718,3)	C/A	93,71	(85,35, 102,9)
	B	24		618,8	(542,3, 706,0)			

	C	24	23	626,7	(549,3, 715,0)	C/B	101,3	(94,08, 109,1)
--	---	----	----	-------	----------------	-----	-------	----------------

A: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натошак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2), в состоянии натошак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3), в состоянии натошак.

У одного субъекта при лечении C все концентрации не поддавались количественному определению, поэтому фармакокинетические параметры не поддавались расчету.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного PK-параметра с последовательностью, периодом, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа PK; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; PK = фармакокинетические показатели.

ТАБЛИЦА 20

Часть 2. Статистическое сравнение фармакокинетических параметров ACP-5862 для оценки эффекта размера частиц

Параметр (единица измерения)	Обработка	N	n	Геометрическое LSM	95% CI	Попарные сравнения		
						Пара	Соотношение (%)	90% CI

C _{max} (нг/мл)	A	24		536,5	(463,1, 621,6)			
	B	24	24	532,8	(459,9, 617,2)	B/A	99,30	(88,73, 111,1)
	A	24		537,7	(461,5, 626,5)			
	C	24	23	593,0	(509,0, 691,0)	C/A	110,3	(97,02, 125,4)
	B	24		528,5	(457,9, 609,8)			
	C	24	23	594,2	(514,9, 685,7)	C/B	112,4	(103,1, 122,7)
AUC _{inf} (ч·нг/мл)	A	24		1746	(1574, 1936)			
	B	24	24	1775	(1600, 1968)	B/A	101,7	(98,39 105,0)
	A	24		1746	(1566, 1946)			
	C	24	23	1788	(1604, 1993)	C/A	102,4	(98,78, 106,2)
	B	24		1774	(1589, 1980)			
	C	24	23	1789	(1603, 1997)	C/B	100,9	(97,11, 104,8)
AUC _{last} (ч·нг/мл)	A	24		1653	(1486, 1839)			
	B	24	24	1674	(1505, 1862)	B/A	101,3	(97,60, 105,1)
	A	24		1653	(1481, 1845)			
	C	24	23	1699	(1522, 1896)	C/A	102,8	(98,74, 107,0)
	B	24		1673	(1495, 1872)			
	C	24	23	1700	(1519, 1902)	C/B	101,6	(97,52, 105,9)

A: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натошак

B: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 2), в состоянии натошак

C: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 3), в состоянии натошак.

У одного субъекта при лечении С все концентрации не поддавались количественному определению, поэтому фармакокинетические параметры не поддавались расчету.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного РК-параметра с последовательностью, периодом, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа РК; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; РК = фармакокинетика.

ТАБЛИЦА 21

**Часть 2. Статистические сравнения фармакокинетических параметров для оценки
относительной биодоступности**

Анал ит	Параметр (единица измерения)	Обработка	N	n	Геометрическое LSM	95% CI	Попарное сравнение (D/A)	
							Соотношение (%)	90% CI
Акалла- брутиниб	C _{max}	A	24		596,5	(501,3, 710,0)		
	(нг/мл)	D	24	24	727,2	(611,1, 865,5)	121,9	(106,7, 139,3)
	AUC _{inf}	A	24		667,2	(577,2, 771,2)		
	(ч·нг/мл)	D	24	24	677,0	(585,7, 782,6)	101,5	(95,30, 108,1)
	AUC _{last}	A	24		662,9	(572,9, 766,9)		
	(ч·нг/мл)	D	24	24	673,5	(582,1, 779,2)	101,6	(95,32, 108,3)
АСР- 5862	C _{max}	A	24		536,5	(469,3, 613,4)		
	(нг/мл)	D	24	24	662,6	(579,6, 757,6)	123,5	(109,9, 138,8)
	AUC _{inf}	A	24		1746	(1567, 1944)		
	(ч·нг/мл)	D	24	24	1845	(1657, 2055)	105,7	(102,7, 108,8)
	AUC _{last}	A	24		1653	(1482, 1844)		
	(ч·нг/мл)	D	24	24	1762	(1580, 1966)	106,6	(103,2, 110,2)

A: 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблетки (вариант 1), в состоянии натошак

D: 100 мг акалабрутиниба в форме раствора, в состоянии натошак.

Результат основан на линейном ANOVA со смешанными эффектами логарифмически преобразованного PK-параметра с последовательностью, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Соотношение средних геометрических и соответствующий 90% CI подвергаются обратному преобразованию и представляются в процентах. Геометрическое LSM и соответствующий 95% CI также подвергаются обратному преобразованию. ANOVA = дисперсионный анализ; CI = доверительный интервал; LSM = среднее значение, определенное методом наименьших квадратов; N = количество субъектов в выборке для анализа PK; n = количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; PK = фармакокинетические показатели.

[00267] Фармакодинамические показатели

[00268] В части 1 исследования изучали занятость рецепторов ВТК акалабрутинибом при введении в виде капсул или таблеток. Результаты показали, что во всех моментах времени после введения дозы (4, 12 и 24 часа) после введения таблеток и капсул наблюдалась сходная занятость ВТК. Кроме того, прием пищи или введение PPI не оказывали эффекта в отношении занятости ВТК составом таблетки.

[00269] Исследовательская

[00270] Было обнаружено, что pH желудка не влияет на воздействие малеата акалабрутиниба из 100 мг акалабрутиниба малеата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и, следовательно, растворение таблеток *in vivo* не чувствительно к pH желудка.

[00271] Безопасность

[00272] В целом новых проблем с безопасностью 100 мг малеата акалабрутиниба в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не было обнаружено, и новый состав являлся хорошо переносимым.

[00273] Пример 15. Оценка биоэквивалентности

[00274] Открытое, рандомизированное, двустороннее перекрестное исследование биоэквивалентности у здоровых субъектов проводили для оценки биоэквивалентности малеата акалабрутиниба в форме таблеток (исследуемый состав) и свободного основания акалабрутиниба в форме капсулы (эталонный состав). Исследование призвано продемонстрировать в соответствии с нормативными требованиями, что малеат акалабрутиниба в форме таблетки и свободное основание акалабрутиниба в форме капсулы являются биоэквивалентными.

[00275] Название исследования:

открытое, рандомизированное перекрестное исследование фазы 1 с 2 видами лечения и 2 периодами на здоровых субъектах для оценки биоэквивалентности акалабрутиниба в форме таблетки и акалабрутиниба в форме капсулы.

[00276] Обоснование исследования:

акалабрутиниб представляет собой лекарственное средство класса II по Биофармацевтической классификационной системе (BCS) (высокая проникающая способность, низкая растворимость), которое демонстрирует две основные константы диссоциации в физиологическом диапазоне pH. Растворимость акалабрутиниба снижается при повышении pH. При pH ниже 4 лекарственное средство является высокорастворимым. Однако у пациентов, принимающих средства, снижающие кислотность (т. е. pH выше 4), растворимость лекарственного средства в желудке/кишечном тракте недостаточна для обеспечения полной солюбилизации и всасывания лекарственного средства. Предыдущие наблюдения в исследовании фазы I (исследование ACE-HV-112) показали, что при приеме 100 мг акалабрутиниба в капсулах после введения 40 мг омепразола (ингибитора протонной помпы (PPI)) один раз в день (qd) наблюдается 43% снижение AUC и 72% снижение C_{max} по сравнению с таковыми при введении дозы лекарственного средства в нормальных кислых условиях pH.

[00277] В дозе, эквивалентной 100 мг свободного основания, малеат акалабрутиниба в форме таблетки (АМТ) демонстрирует pH-независимое высвобождение *in vitro*, в отличие от акалабрутиниба в форме капсулы (т. е. Calquence). Результаты исследования относительной биодоступности (см. пример 14) продемонстрировали, что системное воздействие акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862 после введения АМТ является сходным в присутствии или в отсутствие PPI и сравнимым с таковыми, наблюдаемым при введении 100 мг акалабрутиниба в форме капсулы. Это исследование биоэквивалентности предназначено для подтверждения того, что АМТ в дозе 100 мг устраняет влияние PPI на фармакокинетические показатели (РК) акалабрутиниба у человека.

[00278] Запланированное количество субъектов

Рандомизации будут подвергнуты примерно 64 субъекта (около 32 на последовательность лечения) для обеспечения по меньшей мере 52 поддающихся оценке субъектов (26 на последовательность) в конце периода лечения 2.

[00279] Цели исследования**[00280] Основная цель**

Продемонстрировать биоэквивалентность АМТ и акалабрутиниба в форме капсулы, вводимых в состоянии натошак.

[00281] Второстепенные цели

- Сравнить фармакокинетический профиль АСР-5862, активного метаболита акалабрутиниба, после введения АМТ и акалабрутиниба в форме капсулы.
- Сравнить безопасность и переносимость однократных доз АМТ и акалабрутиниба в форме капсулы.

[00282] Исследовательская цель:

- измерить фармакодинамические показатели (PD) акалабрутиниба.

[00283] План исследования

Это исследование будет многоцентровым, открытым, рандомизированным, перекрестным исследованием биоэквивалентности фазы I с 2 последовательностями, 2 видами лечения, 2 периодами, с однократными дозами акалабрутиниба, вводимыми перорально здоровым субъектам в примерно трех исследовательских центрах в Соединенных Штатах. Исследование предназначено для демонстрации биоэквивалентности АМТ (лечение А) по сравнению с имеющимся в продаже акалабрутинибом в форме капсулы (лечение В) в состоянии натошак.

[00284] Исследование будет включать:

- визит 1: период скрининга продолжительностью до 28 дней до первого введения дозы;
- визит 2: два периода лечения:
 - субъекты будут госпитализированы в исследовательский центр в день -2 периода лечения 1 для подтверждения соответствия требованиям перед введением первой дозы; критерии соответствия требованиям будут подтверждаться в день -1 каждого периода лечения;
 - в день 1 периодов лечения 1 и 2 субъектам будут вводить назначенное лечение (А или В) в согласно рандомизации, после чего будет следовать отмычка продолжительностью по меньшей мере пять дней между периодами лечения 1 и 2;
 - субъекты будут выписаны из исследовательского центра утром дня 3 периода лечения 2 после завершения запланированных оценок исследования;
- визит 3: визит последующего наблюдения/визит досрочного прекращения через 7-10 дней после последнего введения IMP.

[00285] При необходимости осуществления визита последующего наблюдения/визита досрочного прекращения вместо посещения центра частично или полностью может быть выполнен телемедицинский визит, если это необходимо (при проведении телемедицинского визита лабораторные анализы, ЭКГ и измерение тимпанальной температуры не выполняются). Термин телемедицинский визит относится к виртуальным или видеопосещениям. Во время гражданского кризиса, стихийного бедствия или кризиса в области общественного здравоохранения, такого как пандемия COVID-19, посещения центра могут быть заменены телемедицинским визитом, если это разрешено местными/региональными руководствами. Наличие телемедицинского контакта с субъектами позволит собирать информацию о нежелательных явлениях (АЕ) и сопутствующем лечении в соответствии с требованиями исследования, которые будут зарегистрированы и задокументированы.

[00286] Субъекты будут рандомизированы для получения либо последовательности лечения 1 (АВ), либо последовательности лечения 2 (ВА). АМТ характеризуется композицией таблетки Т21 (см. пример 4, таблицу 7), в которой лекарственное вещество характеризуется размером частиц $D_{(v,0,9)}$ не более 218 мкм.

- Лечение А: АМТ, 100 мг, в состоянии натошак.
- Лечение В: 100 мг акалабрутиниба в форме капсулы, в состоянии натошак.

Субъекты будут получать фиксированные однократные дозы акалабрутиниба в двух случаях в состоянии натошак.

[00287] Ожидаемая продолжительность исследования

Каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение примерно шести недель.

[00288] Целевая популяция исследования

Здоровые взрослые субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет (включительно), индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м² включительно, некурящие; женщины должны быть без репродуктивного потенциала.

[00289] Тестовые и эталонные составы

	Тестовый состав	Эталонный состав
Состав:	Малеат акалабрутиниба в форме таблетки (таблетка Т21)	Акалабрутиниб в форме капсулы (коммерчески доступный)
Дозировка/концентрация:	100 мг	100 мг

Доза:	100 мг (эквивалент 100 мг свободного основания)	100 мг
Путь введения:	Пероральный	Пероральный
Режим:	Однократная доза	Однократная доза

[00290] Конечные точки оценки исходов

[00291] Конечные точки оценки безопасности и переносимости:

- Нежелательные явления.
- Лабораторные исследования (гематология, коагуляция, клиническая биохимия и анализ мочи).
- Физикальное обследование.
- Электрокардиограмма (ЭКГ).
- Основные показатели жизнедеятельности (систолическое артериальное давление [АД], диастолическое АД, пульс, частота дыхания, тимпанальная температура).

[00292] Фармакокинетические конечные точки

[00293] Первичные РК-параметры:

- акалабрутиниб – AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} .

[00294] Вторичные РК-параметры:

- акалабрутиниб – t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z , MRT , λ_z , CL/F , V_z/F ;
- АСП-5862 – AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z , MRT , λ_z , $M:P[AUC]$, $M:P[C_{max}]$.

[00295] Статистические способы

Все статистические анализы и составление таблиц, фигур и перечней будут выполняться с помощью SAS® версии 9.4 или более поздней версии.

[00296] Наборы данных для анализа

Набор для анализа безопасности будет включать данные всех субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу в период лечения 1 и для которых доступны какие-либо данные о безопасности после введения дозы. Набор для анализа РК будет состоять из данных всех субъектов из набора для анализа безопасности, для которых имеется по меньшей мере одна поддающаяся количественному определению концентрация акалабрутиниба после введения дозы без существенных отклонений от протокола или нежелательных явлений, которые, как считается, могут повлиять на анализ данных РК. Рандомизированный набор будет состоять из данных всех субъектов, рандомизированных для участия в исследовании.

[00297] Представление и анализ данных по безопасности и переносимости

[00298] Все данные по безопасности (плановые и внеплановые) будут представлены в перечнях данных. Непрерывные переменные будут обобщены с помощью описательных статистик (количество субъектов [n], среднее значение, стандартное отклонение [SD], минимум, медиана, максимум) в зависимости от лечения. Категориальные переменные будут обобщены в таблицах частоты (частота и пропорция) в зависимости от лечения. Анализ переменных безопасности будет основываться на наборе для анализа безопасности.

[00299] Нежелательные явления будут обобщены по системно-органному классу (SOC) и предпочтительному термину с использованием текущей версии словаря, представляющего собой Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности (MedDRA). Таблицы и перечни данных будут представлены для показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов и ЭКГ. Любые новые или усугубляющие клинически значимые отклонения от нормы при медицинском физикальном обследовании по сравнению с исходной оценкой будут зарегистрированы как нежелательное явление. Клинические лабораторные данные будут представлены в единицах, предоставленных клинической лабораторией, и в единицах Международной системы единиц.

[00300] Представление фармакокинетических данных

Будут предоставлены перечни для времени отбора образцов крови для РК, а также полученные отклонения времени отбора образцов. Для каждого аналита концентрации в плазме крови и РК-параметры будут обобщены в зависимости от лечения. Диагностические РК-параметры будут обобщены и представлены в перечнях. Таблицы будут основаны на наборе для анализа РК. Данные от субъектов, исключенных из набора для анализа РК, будут включены в перечни данных, но не в описательную статистику или в инференциальную статистику. Для каждого аналита индивидуальная концентрация в плазме крови в зависимости от фактического времени будет представлена в виде графика в линейной и полулогарифмической шкалах со всеми видами лечения, наложенными на один и тот же график и отдельные графики для каждого субъекта. Суммарная индивидуальная концентрация в плазме крови по сравнению с фактическим временем будет отображаться в линейной и полулогарифмической шкалах с отдельными графиками для каждого вида лечения и аналита. Среднее геометрическое значение концентрации в плазме крови в зависимости от номинального времени отбора образцов будет представлено в виде графика в линейной шкале (-/+ геометрическое стандартное отклонение) и полулогарифмической шкале (геометрическое стандартное отклонение не представлено) со всеми видами лечения, наложенными на одну и ту же фигуру, и

отдельные фигуры для каждого аналита. Все графики будут основаны на наборе для анализа РК, за исключением индивидуальных графиков по субъектам, которые будут основаны на наборе для анализа безопасности.

[00301] Статистический анализ фармакокинетических данных

Биоэквивалентность будет оцениваться между лечением А: АМТ (тест) лечением В: акалабрутиниб в форме капсулы (эталон) на основе набора для анализа РК. Анализы будут выполняться с использованием модели линейного дисперсионного анализа со смешанными эффектами с использованием натурального логарифма C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} для акалабрутиниба в качестве переменных ответа, с последовательностью, периодом, лечением в качестве фиксированных эффектов и субъектом, внесенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. После обратного преобразования из логарифмической шкалы будут оценены и представлены средние геометрические значения вместе с доверительными интервалами (CI) (2-сторонние 95%) для C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} . Также будут оценены и представлены соотношения средних геометрических вместе с CI (2-сторонние 90%). Кроме того, %CV для сравнений между группами и для сравнений внутри группы будут оценены и представлены для C_{max} , AUC_{inf} и AUC_{last} для акалабрутиниба и АСР-5862 соответственно.

[00302] Критерии биоэквивалентности

Если 90% CI для логарифмически преобразованного среднего геометрического отношения C_{max} и AUC_{last} или AUC_{inf} между тестом и эталоном полностью находятся в пределах 80,00% и 125,00%, делают вывод, что два вида лечения являются биоэквивалентными. Статистический анализ для установления биоэквивалентности будут проводить путем объединения данных РК по всем исследовательским центрам.

[00303] Представление и анализ данных фармакодинамики

Результаты исследовательского определения параметра PD (занятость рецептора ВТК) будут перечислены и обобщены соответствующим образом на основе набора для анализа фармакокинетики.

[00304] Определение размера образца

На основании диапазона биоэквивалентности от 80,00% до 125,00% для C_{max} и AUC_{inf} для акалабрутиниба, внутрисубъектного CV 29,8% для C_{max} и 15,1% для AUC_{inf} (исследование ACE-HV-115) и среднего соотношения "тест/эталон" 0,95, для достижения мощности 90% необходимы 52 поддающихся оценке субъекта.

[00305] В целом, в общей сложности 64 субъекта обеспечат по меньшей мере 95% мощности для заключения о биоэквивалентности в отношении каждого из C_{max} и AUC_{inf} соответственно.

VIII. Варианты осуществления

[00306] Вариант осуществления 1. Твердая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг (эквивалентный вес свободного основания) малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для перорального введения человеку, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям: (i) по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и (ii) по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 60 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8 и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[00307] Вариант осуществления 2. Лекарственная форма по варианту осуществления 1, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям: (i) по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и (ii) по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 45 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8 и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[00308] Вариант осуществления 3. Лекарственная форма по варианту осуществления 1, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям: (i) по меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и (ii) по

меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с рН 6,8 и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[00309] Вариант осуществления 4. Лекарственная форма по варианту осуществления 1, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям: (i) по меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 15 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и (ii) по меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с рН 6,8 и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[00310] Вариант осуществления 5. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-4, где малеат акалабрутиниба представляет собой моногидрат малеата акалабрутиниба.

[00311] Вариант осуществления 6. Лекарственная форма по варианту осуществления 5, где моногидрат малеата акалабрутиниба представляет собой кристаллическую форму А.

[00312] Вариант осуществления 7. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-6, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из по меньшей мере одного разбавителя, по меньшей мере одного разрыхлителя и по меньшей мере одного смазывающего вещества.

[00313] Вариант осуществления 8. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-7, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с рН 6,8, не уменьшается на более чем 20% по сравнению с начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00314] Вариант осуществления 9. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-7, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для

растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, не уменьшается на более чем 10% по сравнению с начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00315] Вариант осуществления 10. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-7, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, не уменьшается на более чем 5% по сравнению с начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00316] Вариант осуществления 11. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-7, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, не уменьшается на более чем 2% по сравнению с начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00317] Вариант осуществления 12. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-11, где не более приблизительно 5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00318] Вариант осуществления 13. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-11, где не более приблизительно 2% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00319] Вариант осуществления 14. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-11, где не более приблизительно 1% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00320] Вариант осуществления 15. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-11, где не более приблизительно 0,5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной

формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00321] Вариант осуществления 16. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-15, где лекарственная форма является биоэквивалентной Calquence® в капсулах по 100 мг при пероральном введении субъекту-человеку натощак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока, где лекарственная форма является биоэквивалентной при условии, что доверительный интервал относительного среднего значения C_{max} , $AUC(0-t)$ и $AUC(0-\infty)$ лекарственной формы по отношению к Calquence® в капсулах по 100 мг находится в диапазоне от 80% до 125%.

[00322] Вариант осуществления 17. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-15, где лекарственная форма при введении два раза в день популяции субъектов-людей в состоянии натощак удовлетворяет одному или нескольким из следующих фармакокинетических условий для акалабрутиниба: (i) среднее значение C_{max} в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 400 нг/мл до приблизительно 900 нг/мл; (ii) среднее значение $AUC(0-24)$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл; и/или (iii) среднее значение $AUC(0-\infty)$ в популяции субъектов-людей составляет от приблизительно 350 нг•ч/мл до приблизительно 1900 нг•ч/мл.

[00323] Вариант осуществления 18. Лекарственная форма по варианту осуществления 17, где лекарственную форму вводят популяции субъектов-людей совместно со средством, снижающим кислотность желудочного сока.

[00324] Вариант осуществления 19. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-18, где лекарственная форма при введении субъекту-человеку два раза в день обеспечивает медианное значение занятости тирозинкиназы Брутона в равновесном состоянии, составляющее по меньшей мере приблизительно 90% в моноклеарных клетках периферической крови.

[00325] Вариант осуществления 20. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-18, где лекарственная форма при введении субъекту-человеку два раза в день обеспечивает медианное значение занятости тирозинкиназы Брутона в равновесном состоянии, составляющее по меньшей мере приблизительно 95% в моноклеарных клетках периферической крови.

[00326] Вариант осуществления 21. Лекарственная форма по варианту осуществления 19 или 20, где лекарственную форму вводят популяции субъектов-людей совместно со средством, снижающим кислотность желудочного сока.

[00327] Вариант осуществления 22. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-21, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы.

[00328] Вариант осуществления 23. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-21, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы.

[00329] Вариант осуществления 24. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-21, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы.

[00330] Вариант осуществления 25. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-21, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 40% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы.

[00331] Вариант осуществления 26. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-25, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере один разбавитель.

[00332] Вариант осуществления 27. Лекарственная форма по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00333] Вариант осуществления 28. Лекарственная форма по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00334] Вариант осуществления 29. Лекарственная форма по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00335] Вариант осуществления 30. Лекарственная форма по варианту осуществления 26, где по меньшей мере один разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00336] Вариант осуществления 31. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-30, где по меньшей мере один разбавитель не влияет на стабильность первичного аминного фрагмента акалабрутиниба.

[00337] Вариант осуществления 32. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-30, где по меньшей мере один разбавитель не предусматривает лактозу.

[00338] Вариант осуществления 33. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-32, где по меньшей мере один разбавитель не предусматривает средство, удаляющее малеиновую кислоту.

[00339] Вариант осуществления 34. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-33, где по меньшей мере один разбавитель не предусматривает безводный двухосновный фосфат кальция.

[00340] Вариант осуществления 35. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-34, где по меньшей мере один разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель.

[00341] Вариант осуществления 36. Лекарственная форма по варианту осуществления 35, где соотношение вес/вес пластичного разбавителя и хрупкого разбавителя составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40.

[00342] Вариант осуществления 37. Лекарственная форма по варианту осуществления 35 или 36, где (i) где по меньшей мере один разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель в общем количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (ii) пластичный разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; и (iii) хрупкий разбавитель присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы.

[00343] Вариант осуществления 38. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-34, где по меньшей мере один разбавитель предусматривает маннит.

[00344] Вариант осуществления 39. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-34, где по меньшей мере один разбавитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу.

[00345] Вариант осуществления 40. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-34, где по меньшей мере один разбавитель предусматривает маннит и микрокристаллическую целлюлозу.

[00346] Вариант осуществления 41. Лекарственная форма по варианту осуществления 40, где соотношение вес/вес маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от приблизительно 0:100 до приблизительно 60:40.

[00347] Вариант осуществления 42. Лекарственная форма по варианту осуществления 38, где маннит присутствует в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00348] Вариант осуществления 43. Лекарственная форма по варианту осуществления 39, где микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы.

[00349] Вариант осуществления 44. Лекарственная форма по варианту осуществления 40, где (i) маннит присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (ii) микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 50% по весу лекарственной формы; и (iii) общее количество маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы.

[00350] Вариант осуществления 45. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-44, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разбавителя составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 2:1.

[00351] Вариант осуществления 46. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 26-44, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разбавителя составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2.

[00352] Вариант осуществления 47. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-46, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере один разрыхлитель.

[00353] Вариант осуществления 48. Лекарственная форма по варианту осуществления 47, где по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу таблетки.

[00354] Вариант осуществления 49. Лекарственная форма по варианту осуществления 47, где по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу таблетки.

[00355] Вариант осуществления 50. Лекарственная форма по варианту осуществления 47, где по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по весу таблетки.

[00356] Вариант осуществления 51. Лекарственная форма по варианту осуществления 47, где по меньшей мере один разрыхлитель присутствует в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу таблетки.

[00357] Вариант осуществления 52. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-51, где по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает ионогенный разрыхлитель.

[00358] Вариант осуществления 53. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-51, где по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает гликолят крахмала натрия.

[00359] Вариант осуществления 54. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-53, где по меньшей мере один разрыхлитель не содержит кроскармеллозу натрия.

[00360] Вариант осуществления 56. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-54, где по меньшей мере один разрыхлитель предусматривает неионогенный разрыхлитель.

[00361] Вариант осуществления 57. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-56, где по меньшей мере один разрыхлитель предусматривает гидроксипропилцеллюлозу.

[00362] Вариант осуществления 58. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-56, где по меньшей мере один разрыхлитель предусматривает гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

[00363] Вариант осуществления 59. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-59, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разрыхлителя составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1.

[00364] Вариант осуществления 60. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 47-59, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разрыхлителя составляет от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1.

[00365] Вариант осуществления 61. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-60, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере одно смазывающее вещество.

[00366] Вариант осуществления 62. Лекарственная форма по варианту осуществления 61, где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы.

[00367] Вариант осуществления 63. Лекарственная форма по варианту осуществления 61, где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы.

[00368] Вариант осуществления 64. Лекарственная форма по варианту осуществления 61, где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 3,5% по весу лекарственной формы.

[00369] Вариант осуществления 65. Лекарственная форма по варианту осуществления 61, где по меньшей мере одно смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 3% по весу лекарственной формы.

[00370] Вариант осуществления 66. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 61-65, где по меньшей мере одно смазывающее вещество не предусматривает стеарат магния.

[00371] Вариант осуществления 67. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 51-66, где по меньшей мере одно смазывающее вещество не предусматривает глицерилдибегенат.

[00372] Вариант осуществления 68. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 61-67, где по меньшей мере одно смазывающее вещество предусматривает стеарилфумарат натрия.

[00373] Вариант осуществления 69. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 61-68, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного смазывающего вещества составляет от приблизительно 20:1 до приблизительно 12:1.

[00374] Вариант осуществления 70. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 61-68, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного смазывающего вещества составляет от приблизительно 18:1 до приблизительно 14:1.

[00375] Вариант осуществления 71. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-70, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель и по меньшей мере одно смазывающее вещество.

[00376] Вариант осуществления 72. Лекарственная форма по варианту осуществления 7, где лекарственная форма содержит: (i) малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы; (ii) по меньшей мере один разбавитель в

количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (iii) по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу лекарственной формы и (iv) по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[00377] Вариант осуществления 73. Лекарственная форма по варианту осуществления 7, где лекарственная форма содержит: (i) малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы; (ii) по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (iii) по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу лекарственной формы и (iv) по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[00378] Вариант осуществления 74. Лекарственная форма по варианту осуществления 7, где лекарственная форма содержит: (i) малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 50% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы; (ii) по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (iii) по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по весу лекарственной формы и (iv) по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 3,5% по весу лекарственной формы; и при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[00379] Вариант осуществления 75. Лекарственная форма по варианту осуществления 7, где лекарственная форма содержит: (i) малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 40% (эквивалентный вес свободного основания) по весу лекарственной формы; (ii) по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы; (iii) по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и (iv) по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 2% до

приблизительно 3% по весу лекарственной формы; и при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[00380] Вариант осуществления 76. Лекарственная форма по варианту осуществления 7, где лекарственная форма содержит: (i) малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы; (ii) маннит в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу лекарственной формы; (iii) микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу лекарственной формы; (iv) гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и (v) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

[00381] Вариант осуществления 77. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 500 микронов.

[00382] Вариант осуществления 78. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 450 микронов.

[00383] Вариант осуществления 79. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 400 микронов.

[00384] Вариант осуществления 80. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 350 микронов.

[00385] Вариант осуществления 81. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 300 микронов.

[00386] Вариант осуществления 82. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 20 микронов до приблизительно 500 микронов.

[00387] Вариант осуществления 83. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 50 микронов до приблизительно 450 микронов.

[00388] Вариант осуществления 84. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 75 микронов до приблизительно 400 микронов.

[00389] Вариант осуществления 85. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 75 микронов до приблизительно 350 микронов.

[00390] Вариант осуществления 86. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-76, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 100 микронов до приблизительно 300 микронов.

[00391] Вариант осуществления 87. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-86, где лекарственная форма представляет собой капсулу.

[00392] Вариант осуществления 88. Капсула по варианту осуществления 87, где капсулу получают с помощью способа, включающего уплотнение вальцами.

[00393] Вариант осуществления 89. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-86, где лекарственная форма представляет собой таблетку.

[00394] Вариант осуществления 90. Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 1-86, где лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

[00395] Вариант осуществления 91. Таблетка по варианту осуществления 89 или 90, где таблетку получают с помощью способа, включающего прямое прессование.

[00396] Вариант осуществления 92. Таблетка по варианту осуществления 89 или 90, где таблетку получают с помощью способа, включающего уплотнение вальцами.

[00397] Вариант осуществления 93. Таблетка по любому из вариантов осуществления 89-92, где таблетка характеризуется пределом прочности от приблизительно 1,5 МПа до приблизительно 5,0 МПа.

[00398] Вариант осуществления 94. Таблетка по любому из вариантов осуществления 89-92, где таблетка характеризуется пределом прочности от приблизительно 2,0 МПа до приблизительно 4,0 МПа.

[00399] Вариант осуществления 95. Таблетка по любому из вариантов осуществления 89-94, где предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 10% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в блистерной упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00400] Вариант осуществления 96. Таблетка по любому из вариантов осуществления 89-94, где предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 8% по

сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в блистерной упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00401] Вариант осуществления 97. Таблетка по любому из вариантов осуществления 89-94, где предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 5% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в блистерной упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[00402] Вариант осуществления 98. Способ лечения ВТК-опосредованного состояния у субъекта, страдающего от этого состояния или предрасположенного к нему, включающий введение субъекту один или два раза в день твердой фармацевтической лекарственной формы по любому из вариантов осуществления 1-97.

* * * * *

[00403] В данном письменном описании используются примеры для раскрытия настоящего изобретения и предоставления возможности любому специалисту в данной области техники реализовать настоящее изобретение на практике, включая получение и применение любых из раскрытых солей, веществ или композиций и выполнение любого из раскрытых способов или процессов. Патентоспособный объем изобретения определяется формулой изобретения и может включать другие примеры, которые приходят на ум специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие другие примеры входят в объем формулы изобретения, если они содержат элементы, которые не отличаются от буквальных формулировок формулы изобретения, или если они включают эквивалентные элементы с несущественными отличиями от буквальных формулировок формулы изобретения. Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения показаны и описаны в этом описании, такие варианты осуществления представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо иным образом. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления изобретения могут быть использованы при практической реализации настоящего изобретения. Заголовки разделов, используемые в этом разделе и во всем изобретении, не предназначены для ограничения.

[00404] Все приведенные выше ссылки (патентные и отличные от патентных) включены в данную патентную заявку посредством ссылки. Обсуждение данных ссылок предназначено лишь для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не допускается, что какая-либо ссылка (или часть какой-либо ссылки) относится к предшествующему уровню техники (или предшествующему уровню техники в целом).

Заявители оставляют за собой право оспорить точность и актуальность цитируемых ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг (эквивалентный вес свободного основания) малеата акалабрутиниба и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для перорального введения человеку, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 30 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 75% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 60 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

2. Лекарственная форма по п. 1, где лекарственная форма удовлетворяет следующим условиям:

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 15 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 0,1 н. соляную кислоту, и скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин; и

по меньшей мере приблизительно 80% малеата акалабрутиниба растворяется за приблизительно 20 минут при определении в тесте на растворение *in vitro*, проводимом с использованием устройства для тестирования растворения USP 2 (устройство с лопастной мешалкой), объема растворения 900 мл, среды для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

3. Лекарственная форма по п. 1 или п. 2, где малеат акалабрутиниба представляет собой кристаллическую форму А моногидрата малеата акалабрутиниба.

4. Лекарственная форма по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из по меньшей мере одного разбавителя, по меньшей мере одного разрыхлителя и по меньшей мере одного смазывающего вещества.

5. Лекарственная форма по любому из пп. 1-4, где скорость растворения малеата акалабрутиниба в среде для растворения, представляющей собой 5 мМ фосфат с pH 6,8, не уменьшается на более чем 20% по сравнению с начальной скоростью растворения после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

6. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, где не более приблизительно 5% (вес/вес) малеата акалабрутиниба, присутствующего в лекарственной форме, разрушается после хранения лекарственной формы в соответствующей упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

7. Лекарственная форма по любому из пп. 1-6, где лекарственная форма является биоэквивалентной Calquence® в капсулах по 100 мг при пероральном введении субъекту-человеку натошак, которому не вводили средство, снижающее кислотность желудочного сока, при этом лекарственная форма является биоэквивалентной при условии, что доверительный интервал относительного среднего значения $C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ лекарственной формы по отношению к Calquence® в капсулах по 100 мг находится в диапазоне от 80% до 125%.

8. Лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где малеат акалабрутиниба присутствует в количестве приблизительно 100 мг (эквивалентный вес свободного основания).

9. Лекарственная форма по любому из пп. 1-8, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере один разбавитель.

10. Лекарственная форма по п. 9, где по меньшей мере один разбавитель не влияет на стабильность первичного аминного фрагмента акалабрутиниба.

11. Лекарственная форма по п. 9 или п. 10, где по меньшей мере один разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель.

12. Лекарственная форма по любому из пп. 9-11, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разбавителя составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 2:1.

13. Лекарственная форма по любому из пп. 1-12, где по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает по меньшей мере один разрыхлитель.

14. Лекарственная форма по п. 13, где по меньшей мере один разрыхлитель не предусматривает ионогенный разрыхлитель.

15. Лекарственная форма по п. 13 или п. 14, где весовое соотношение малеата акалабрутиниба (эквивалентный вес свободного основания) и по меньшей мере одного разрыхлителя составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1.

16. Лекарственная форма по п. 4, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 55% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы;

по меньшей мере один разбавитель в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70% по весу лекарственной формы;

по меньшей мере один разрыхлитель в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу лекарственной формы и

по меньшей мере одно смазывающее вещество в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

17. Лекарственная форма по п. 4, где лекарственная форма содержит:

малеат акалабрутиниба в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу (эквивалентный вес свободного основания) лекарственной формы и

маннит в количестве от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу лекарственной формы;

микrokристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 30% по весу лекарственной формы;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 7% по весу лекарственной формы и

стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 4% по весу лекарственной формы; и

при этом сумма отдельных количеств составляет 100% общего веса лекарственной формы.

18. Лекарственная форма по любому из пп. 1-17, где малеат акалабрутиниба характеризуется значением $D_{(v, 0,9)}$, составляющим от приблизительно 20 микронов до приблизительно 500 микронов.

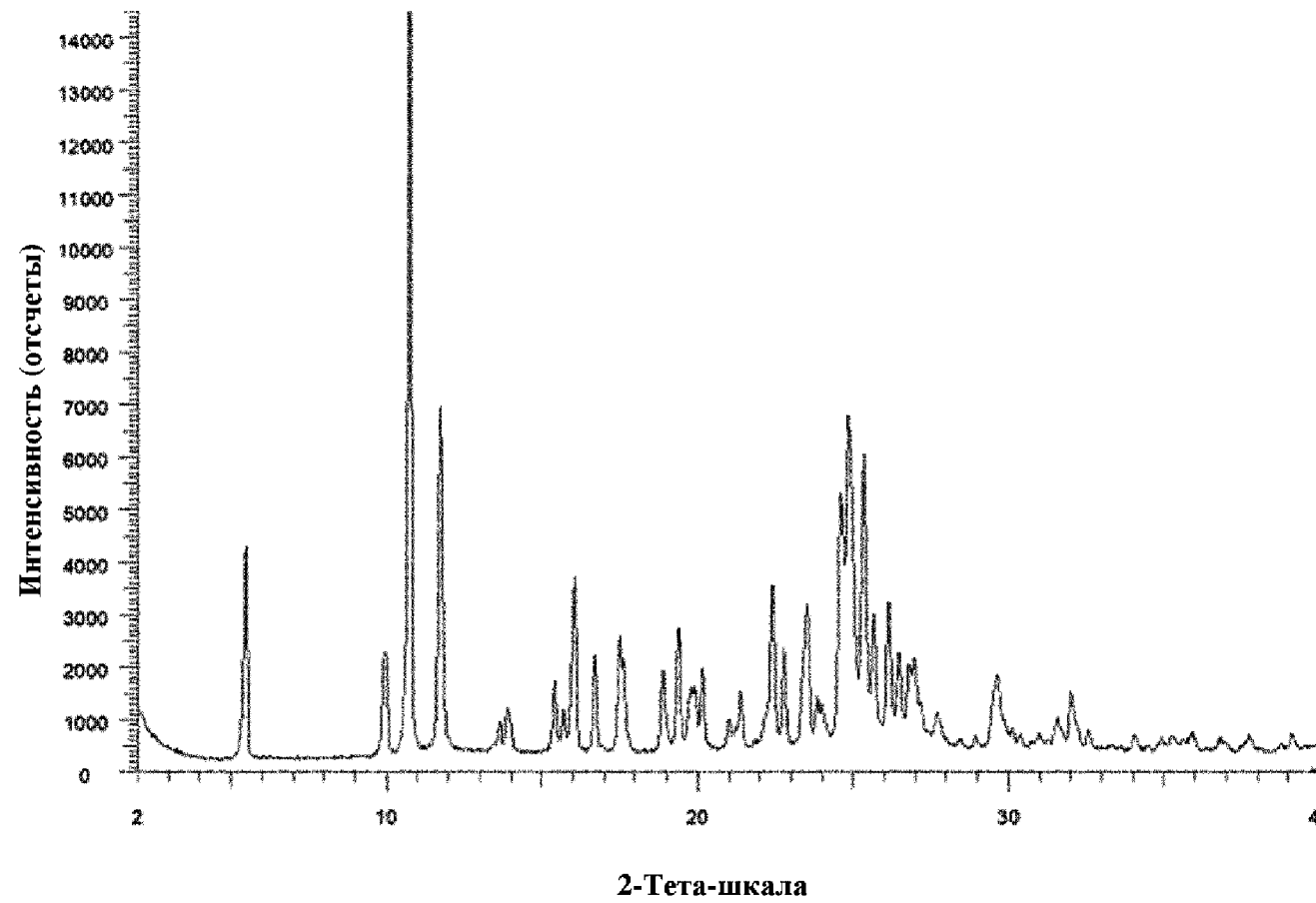
19. Лекарственная форма по любому из пп. 1-18, где лекарственная форма представляет собой таблетку.

20. Таблетка по п. 19, где таблетка характеризуется пределом прочности от приблизительно 1,5 МПа до приблизительно 5,0 МПа.

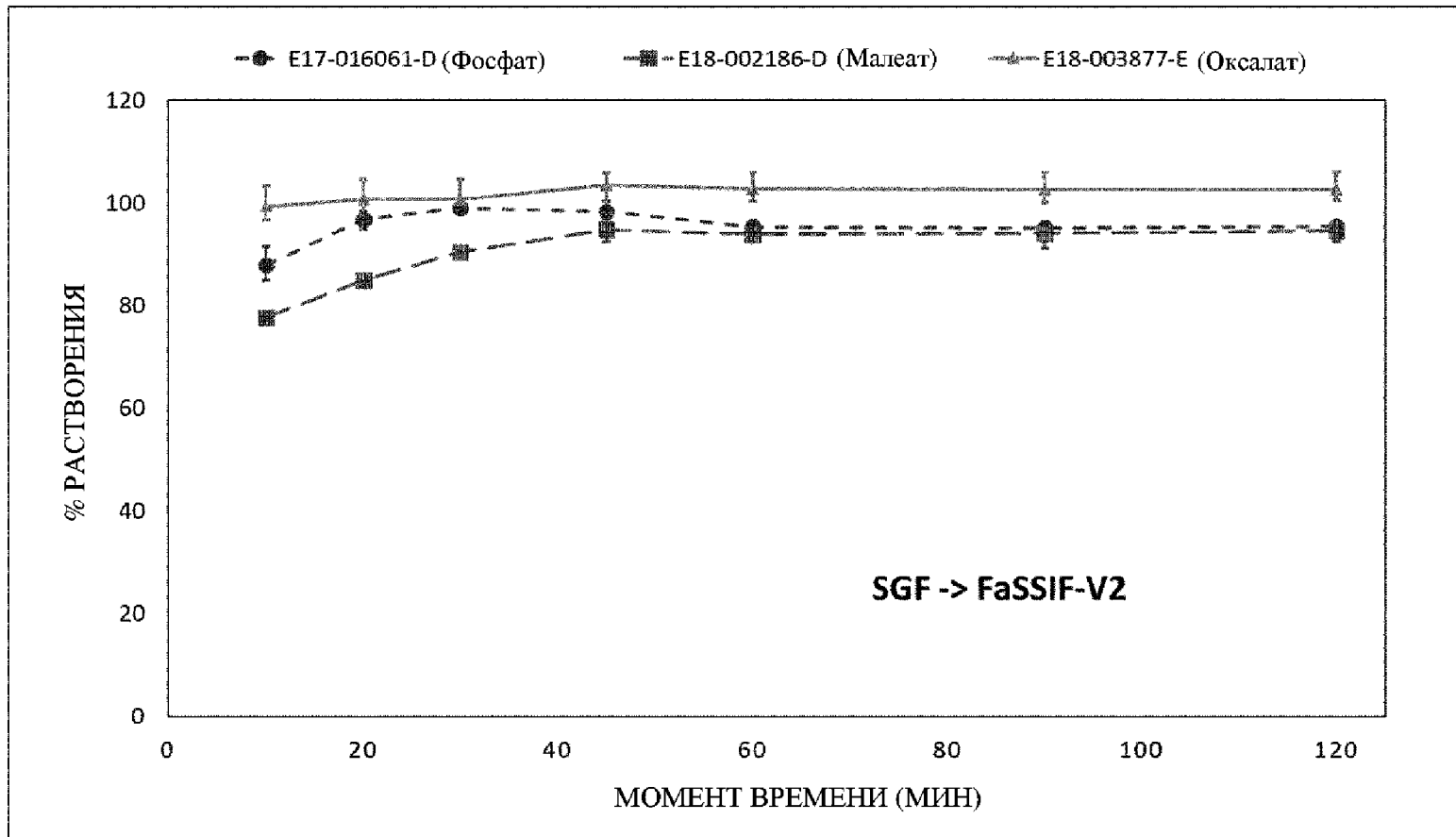
21. Таблетка по п. 20, где предел прочности таблетки не уменьшается на более чем 10% по сравнению с исходным пределом прочности после хранения таблетки в блистерной упаковке в течение шести месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

22. Способ лечения ВТК-опосредованного состояния у субъекта, страдающего от этого состояния или предрасположенного к нему, включающий введение субъекту один или два раза в день твердой фармацевтической лекарственной формы по любому из пп. 1-21.

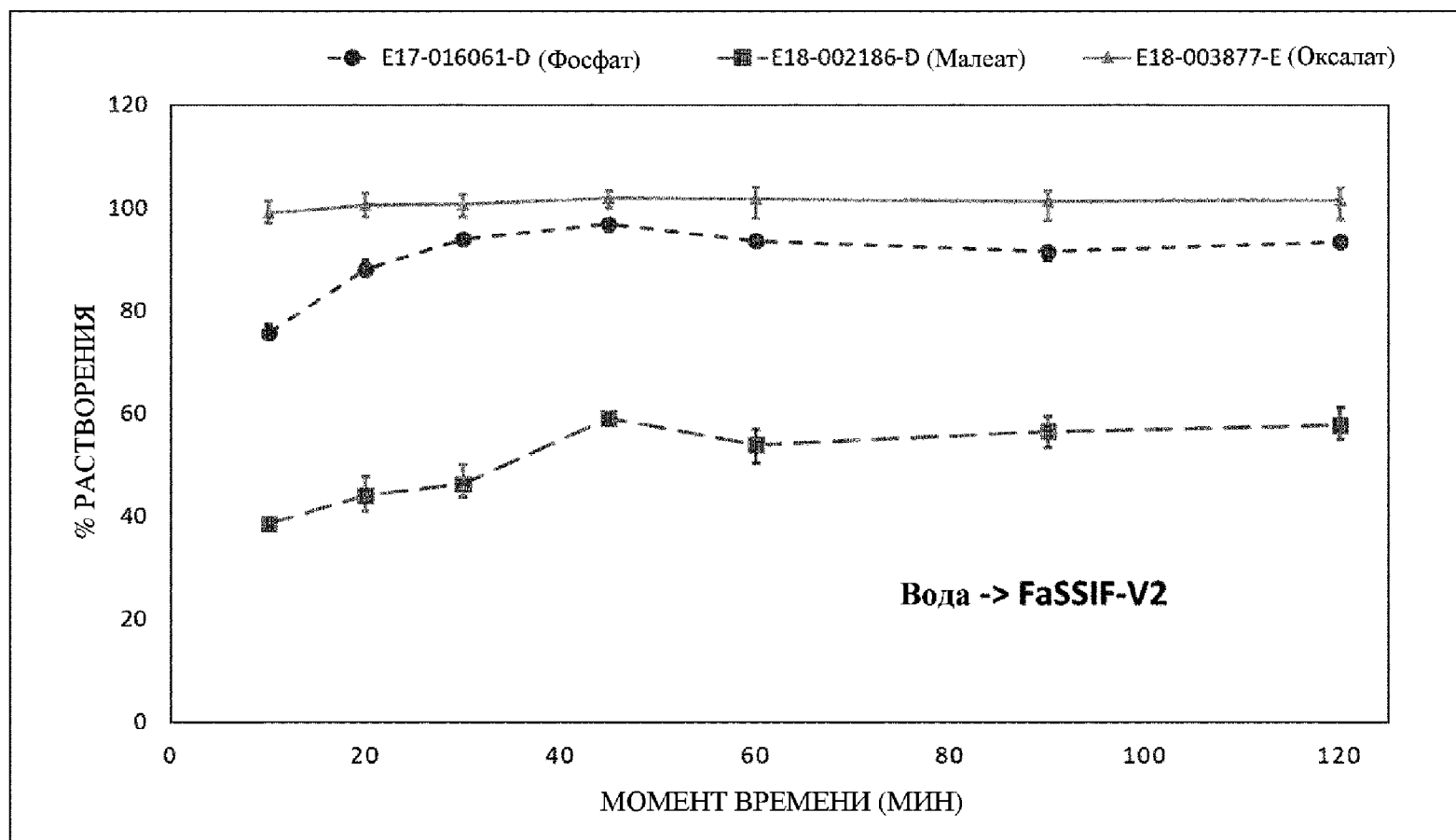
ФИГ. 1



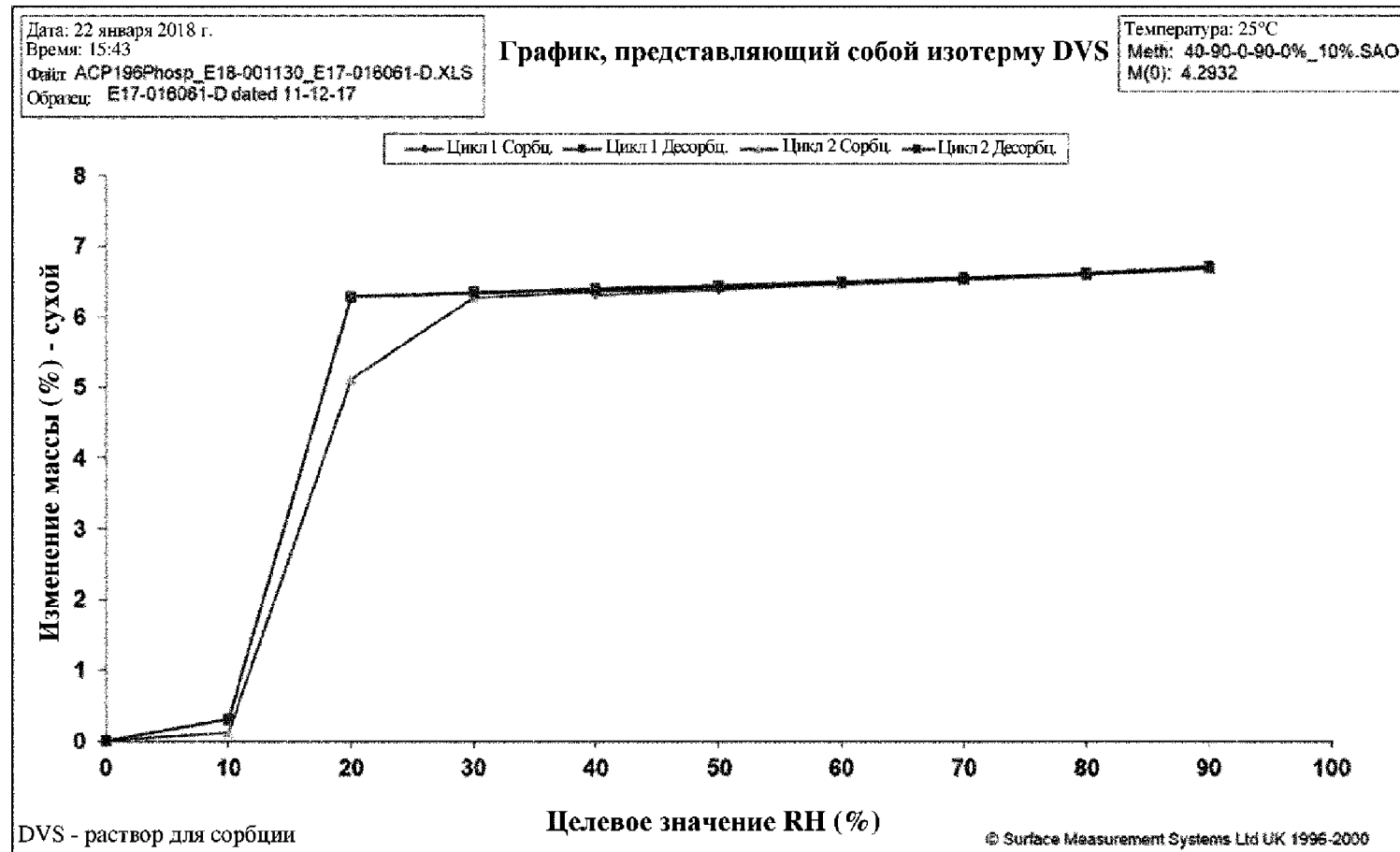
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

Образец: АСР196 Фосф.

Размер: 6,5490 мг

Метод: Ramp

Комментарий: АСР196_phosp_LBU-0007E-005 без изотермы N2

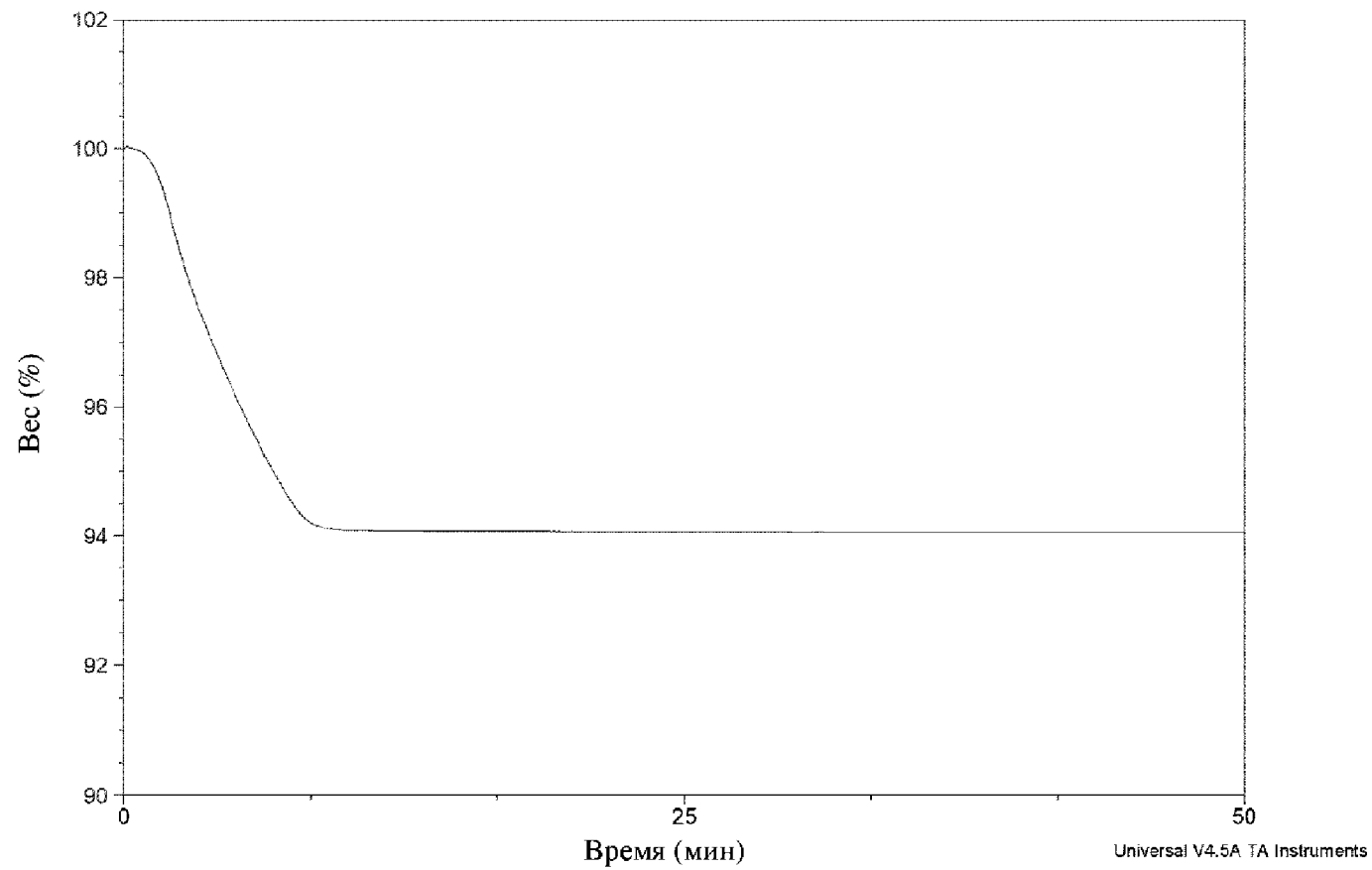
TGA

Файл: АСР196_phosp_E18-001130_LBU-0007E-00.

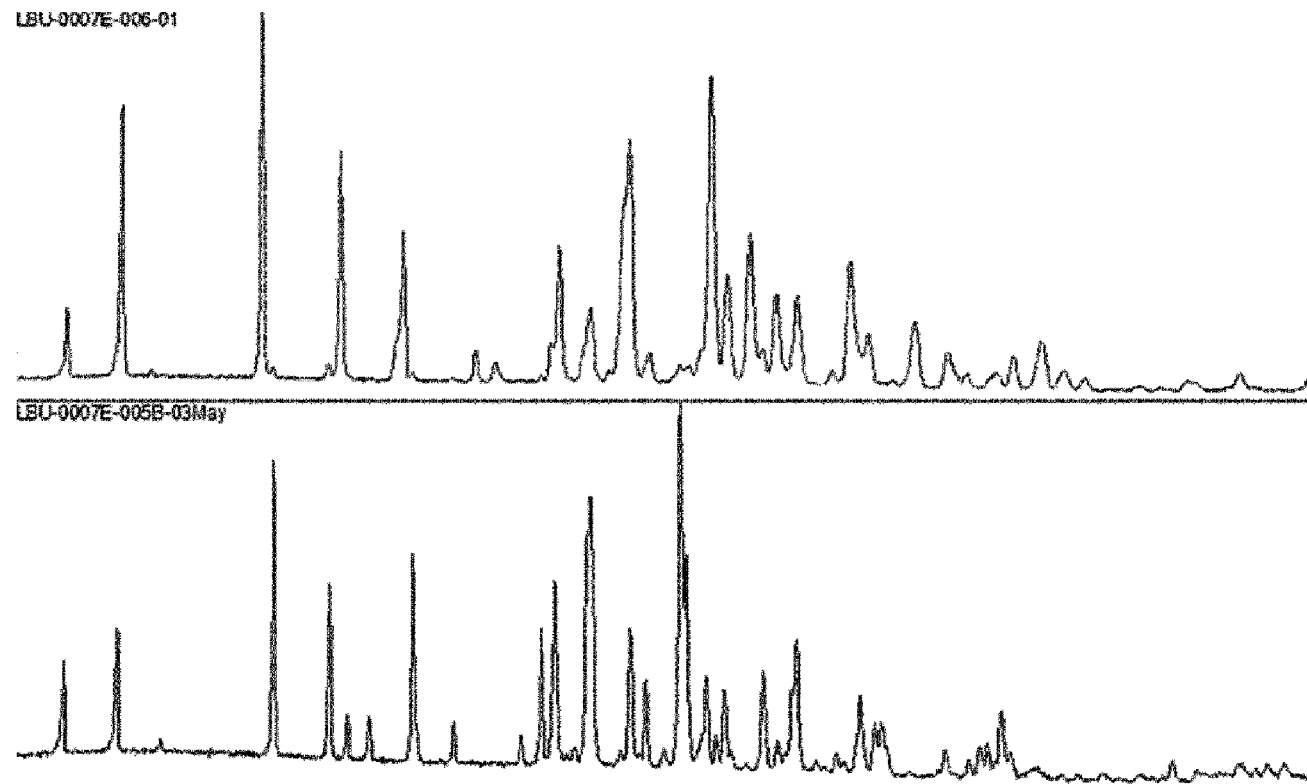
Оператор: SC

Дата анализа: 25 января 2018 г., 15:40

Инструмент: TGA Q5000 V3.17 Build 265



ФИГ. 6

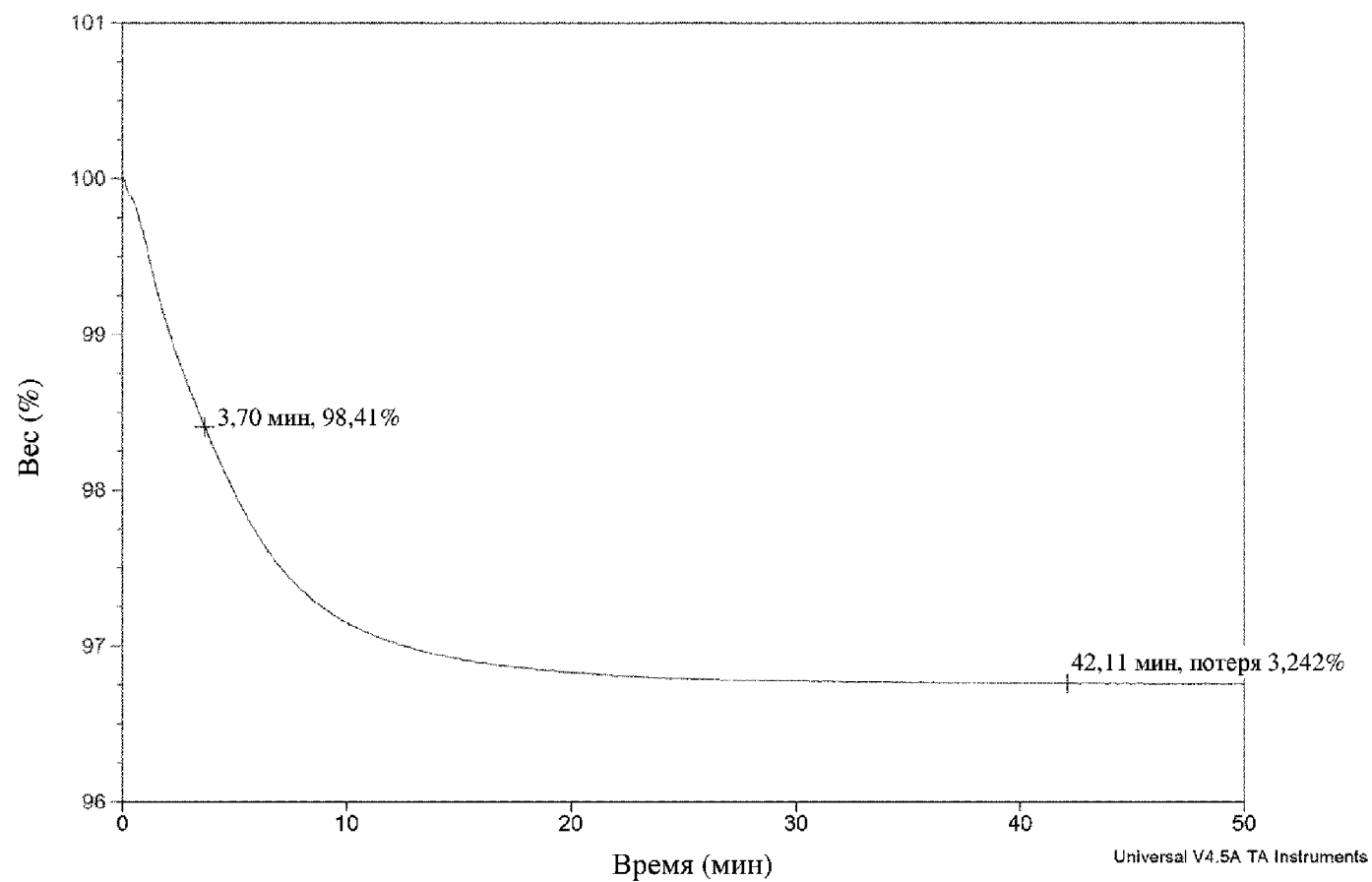


ФИГ. 7

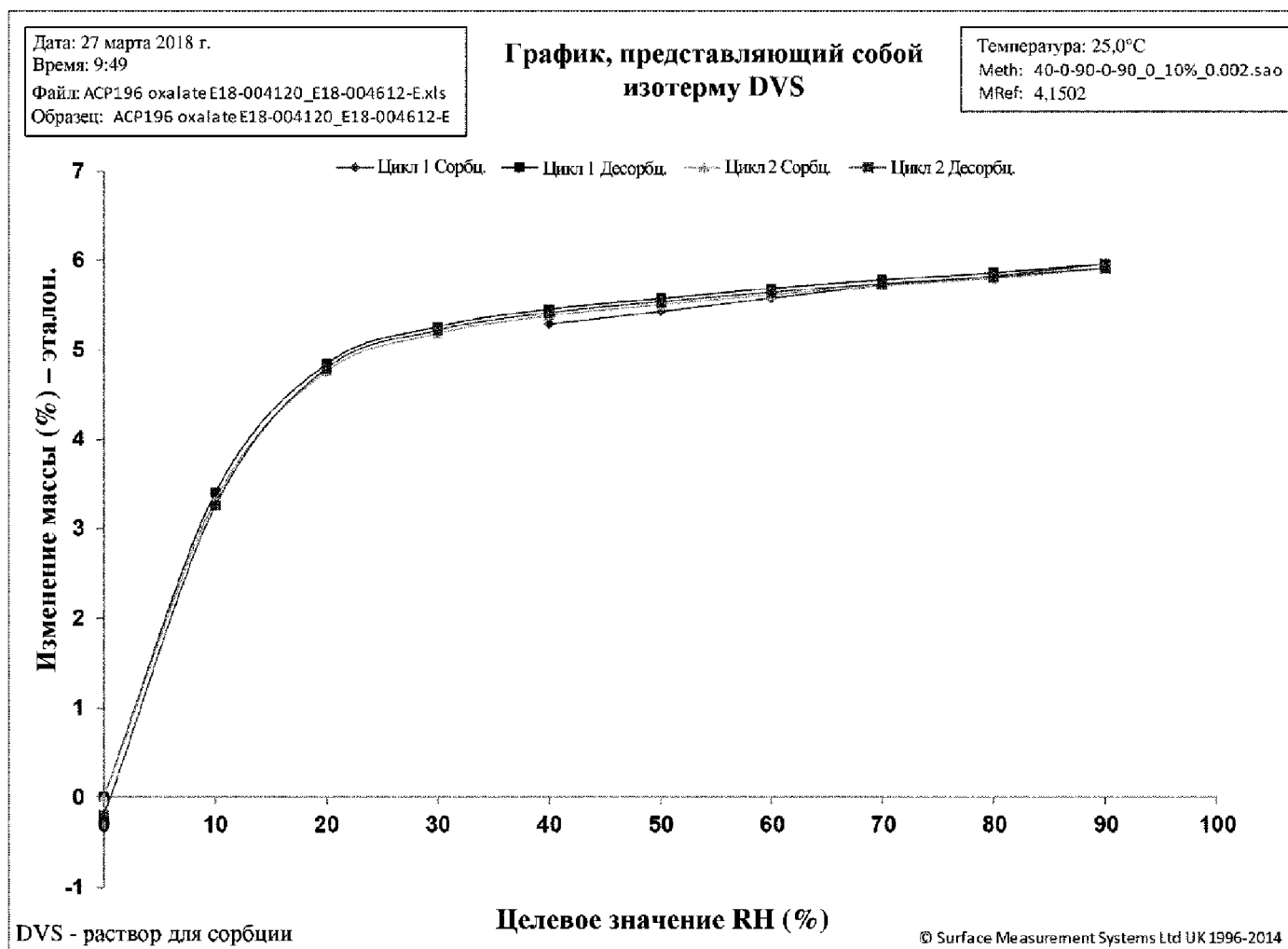
Образец: АСР196 Е18-004612-Е iso 35С
Размер: 6,2270 мг

TGA

Файл: АСР196 Е18-004120_Е18-004612-Е iso35...
Оператор: SC
Дата анализа: 27 марта 2018 г., 21:58
Инструмент: TGA Q5000 V3.17 Build 265



ФИГ. 8



ФИГ. 9А

Образец: АСР mal E18-07822A

Размер: 13,0750 мг

Метод: по умолчанию

Комментарий: АСР малеат E18-07822A быстро отрегулировать до 50 и выдержать

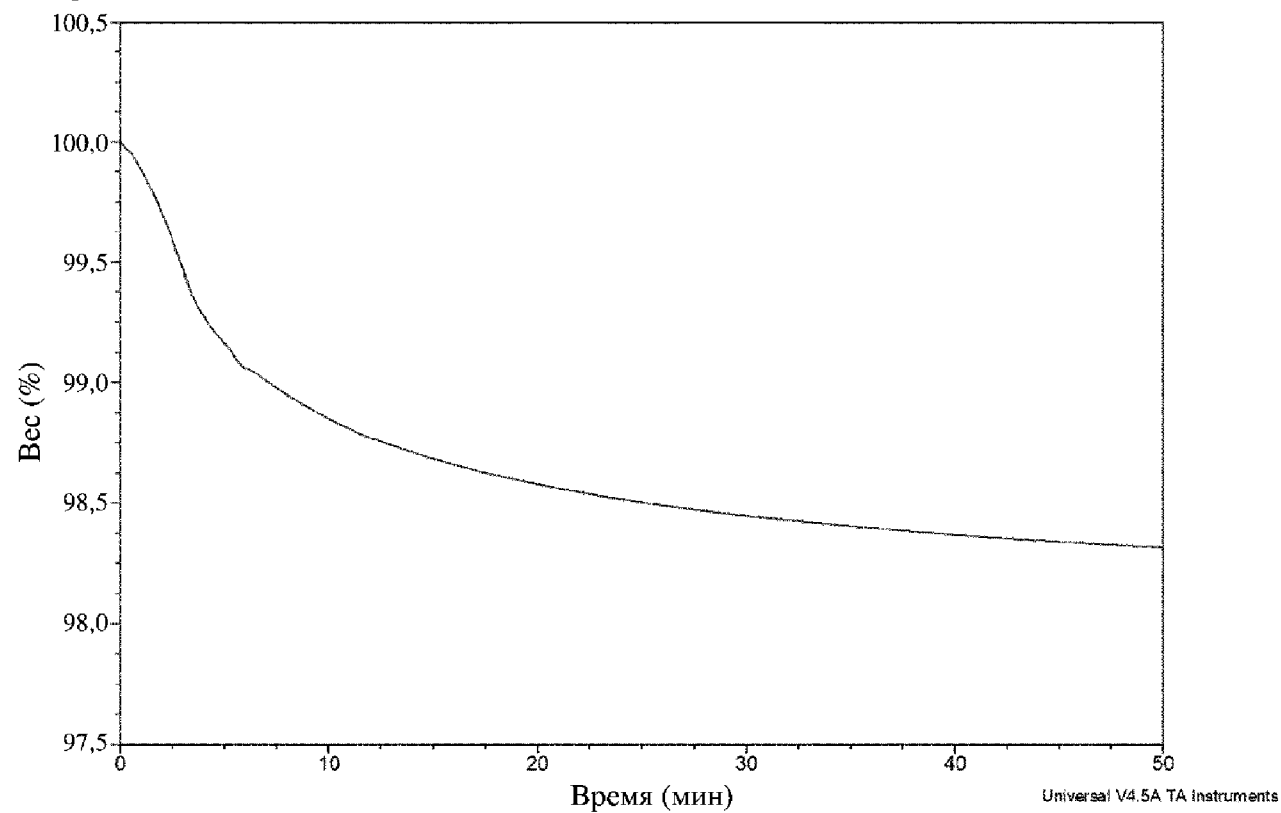
TGA

Файл: \\...\\АСР196 mal ramp to 50 and hold.001

Оператор: AD

Дата анализа: 23 августа 2018 г., 14:02

Инструмент: TGA Q5000 V3.17 Build 265

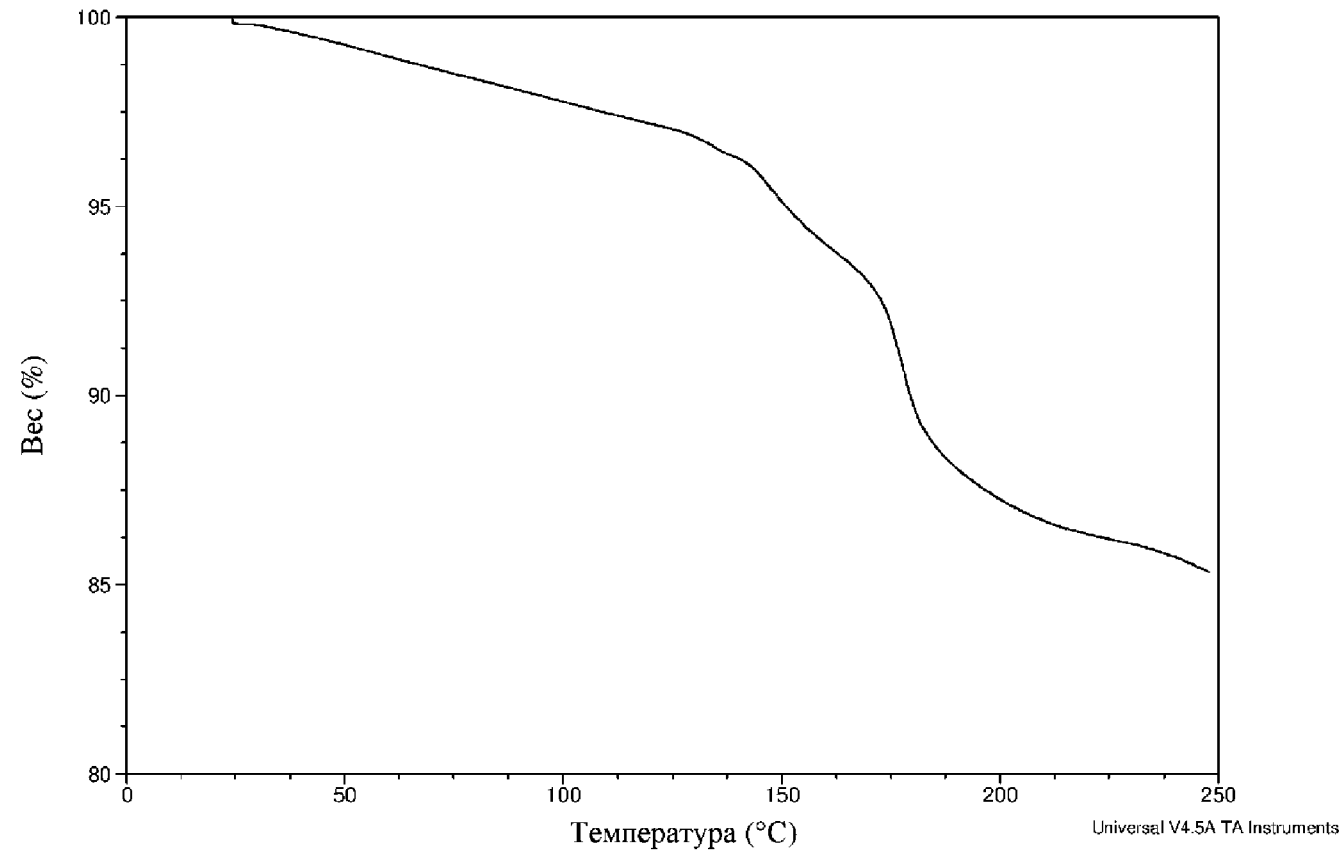


ФИГ. 9В

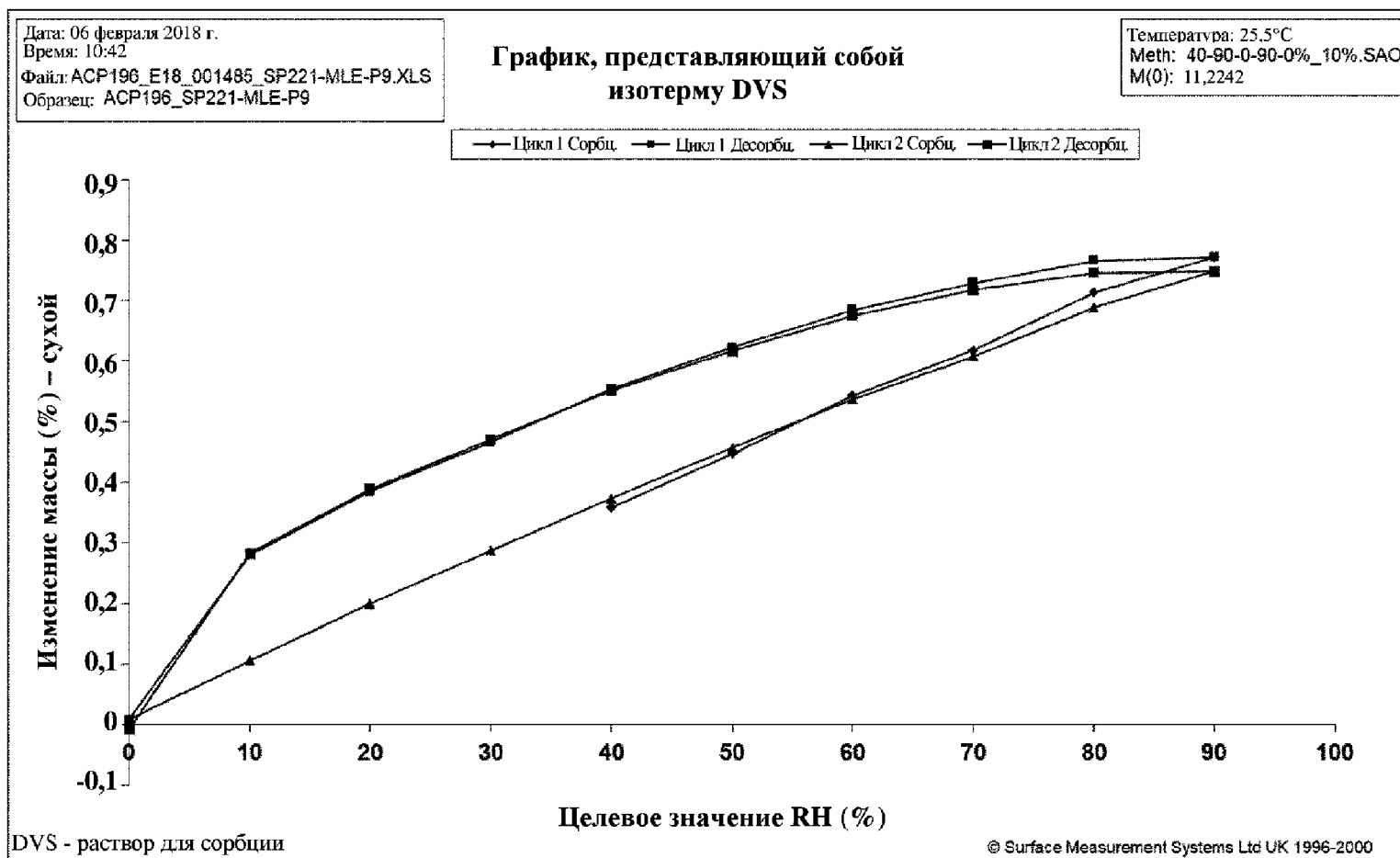
Образец: малеат акалабрутиниба E18-007822
Размер: 5,2120 мг
Метод: по умолчанию
Комментарий: микронизированный

TGA

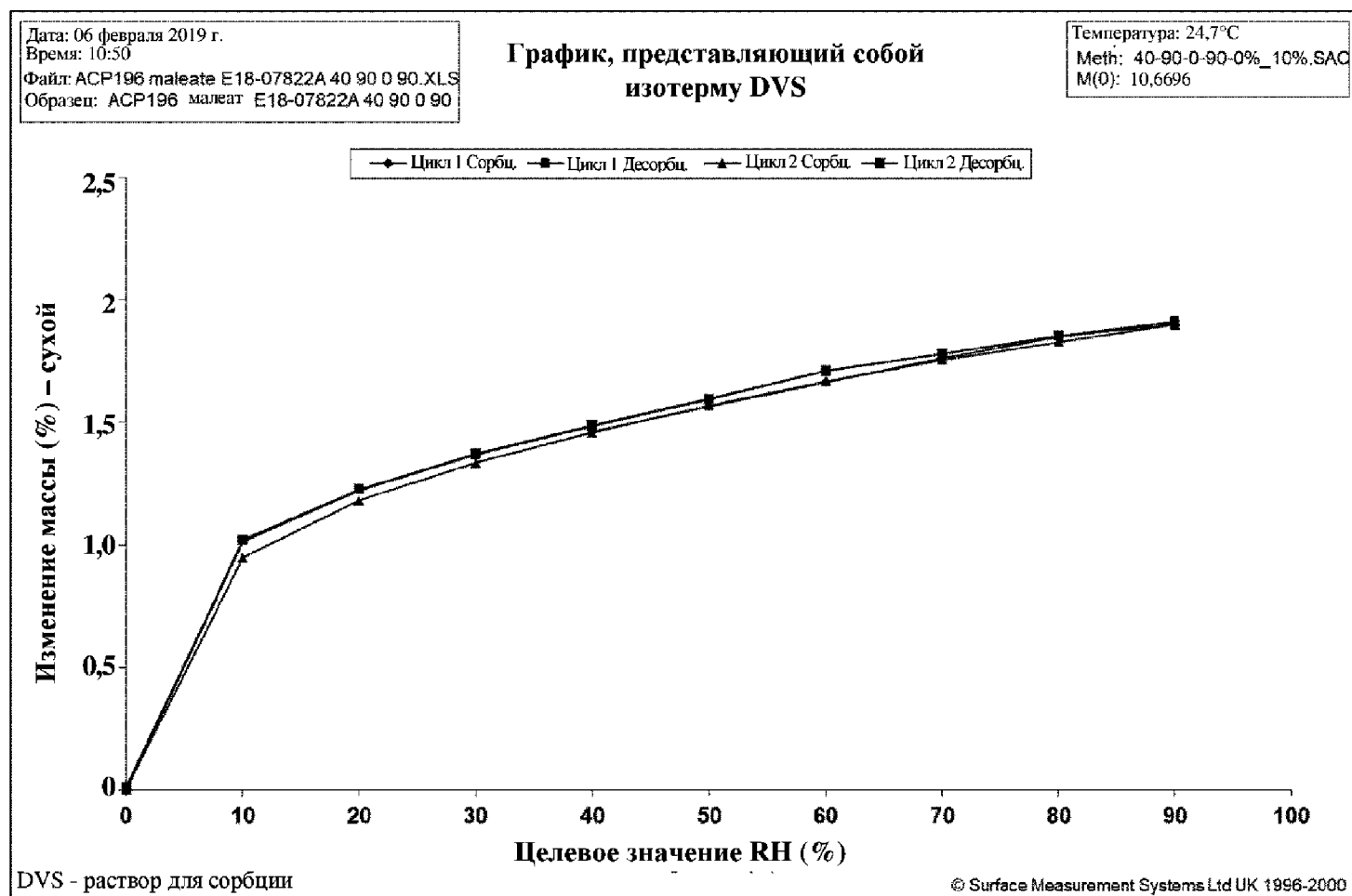
Файл: E18-007635 Acalabrutanib maleate E18-...
Оператор: RAS:
Дата анализа: 01 июня 2018 г., 11:28
Инструмент: TGA Q5000 V3.17 Build 265



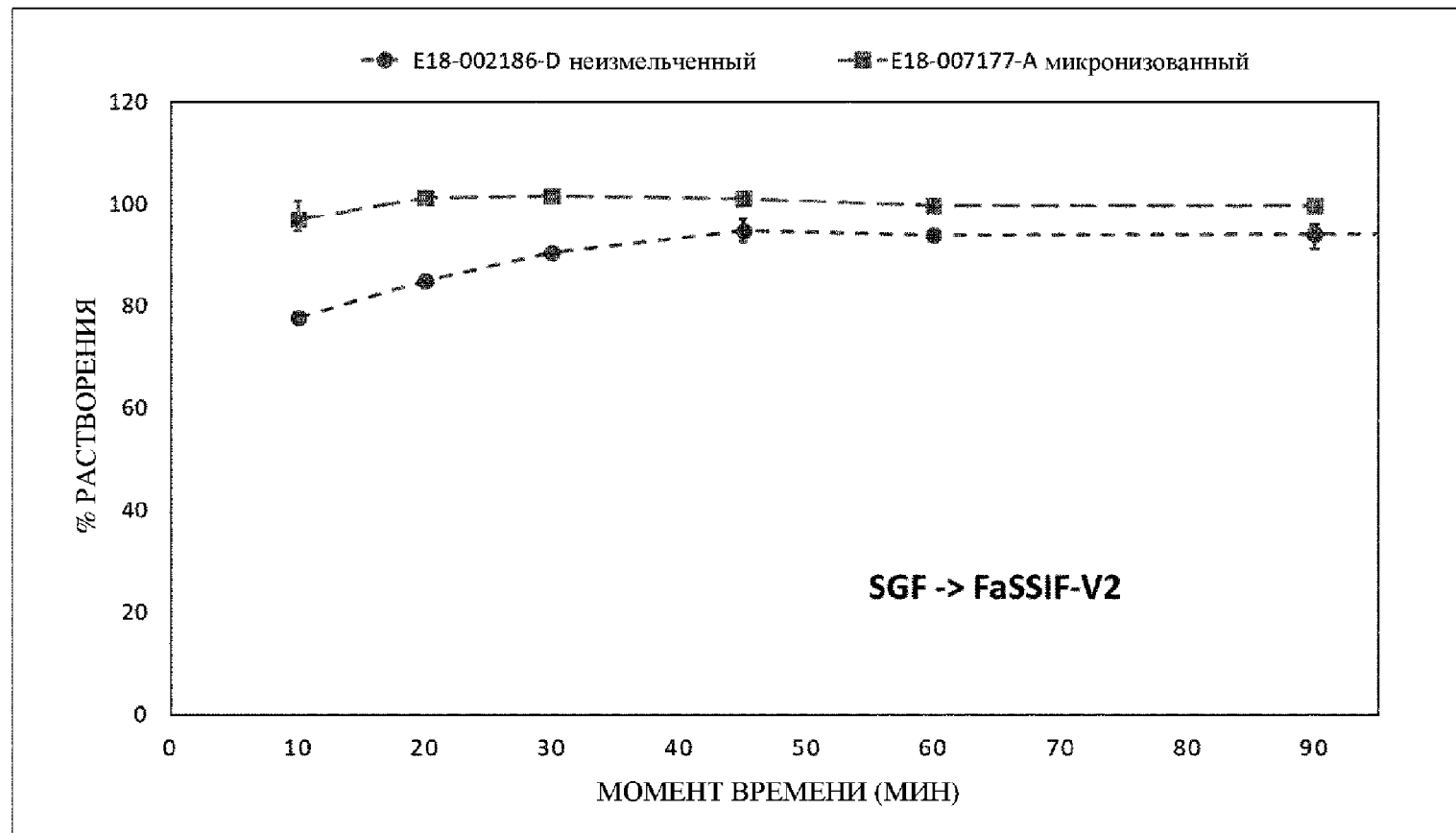
ФИГ. 10А



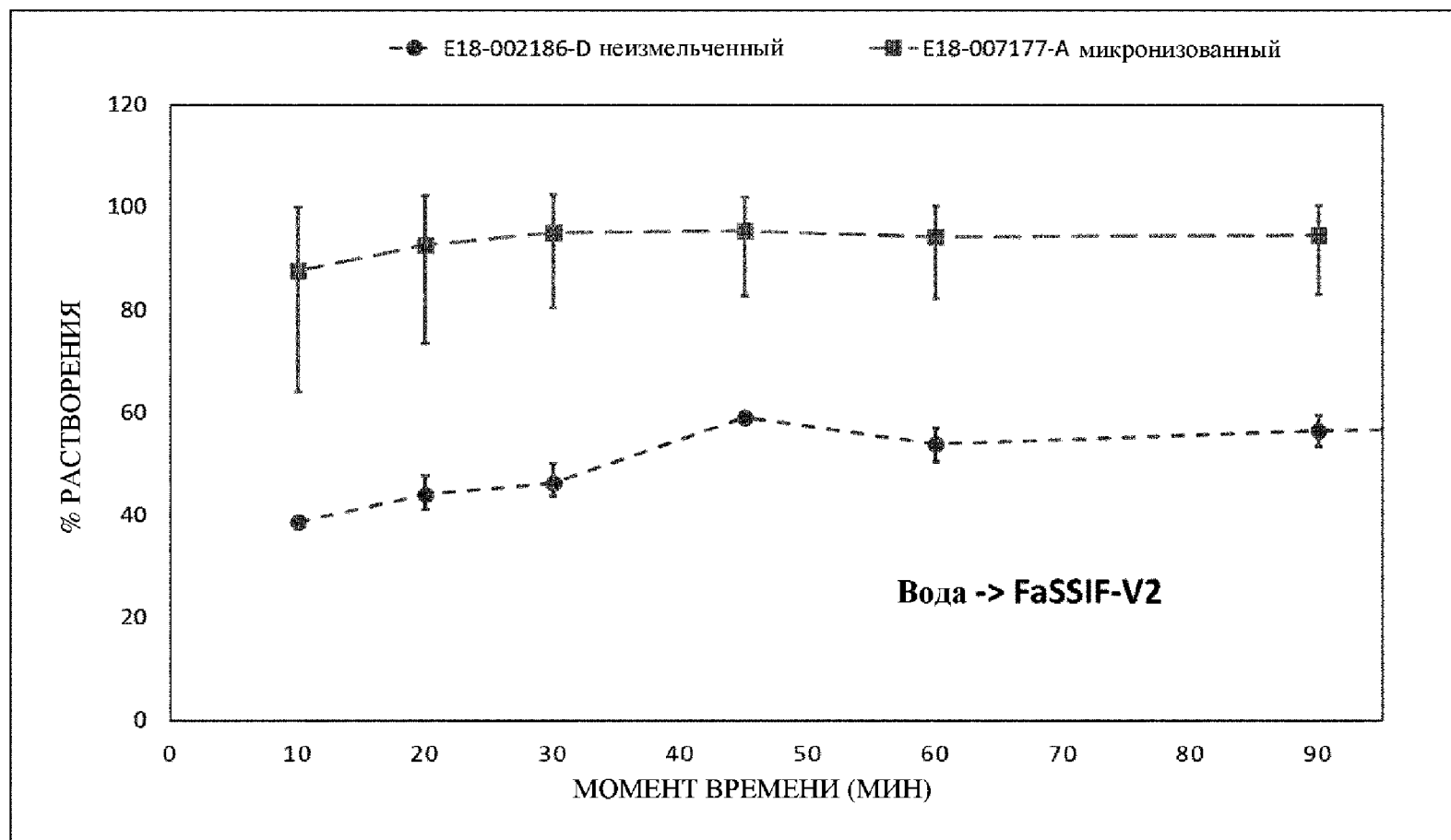
ФИГ. 10В



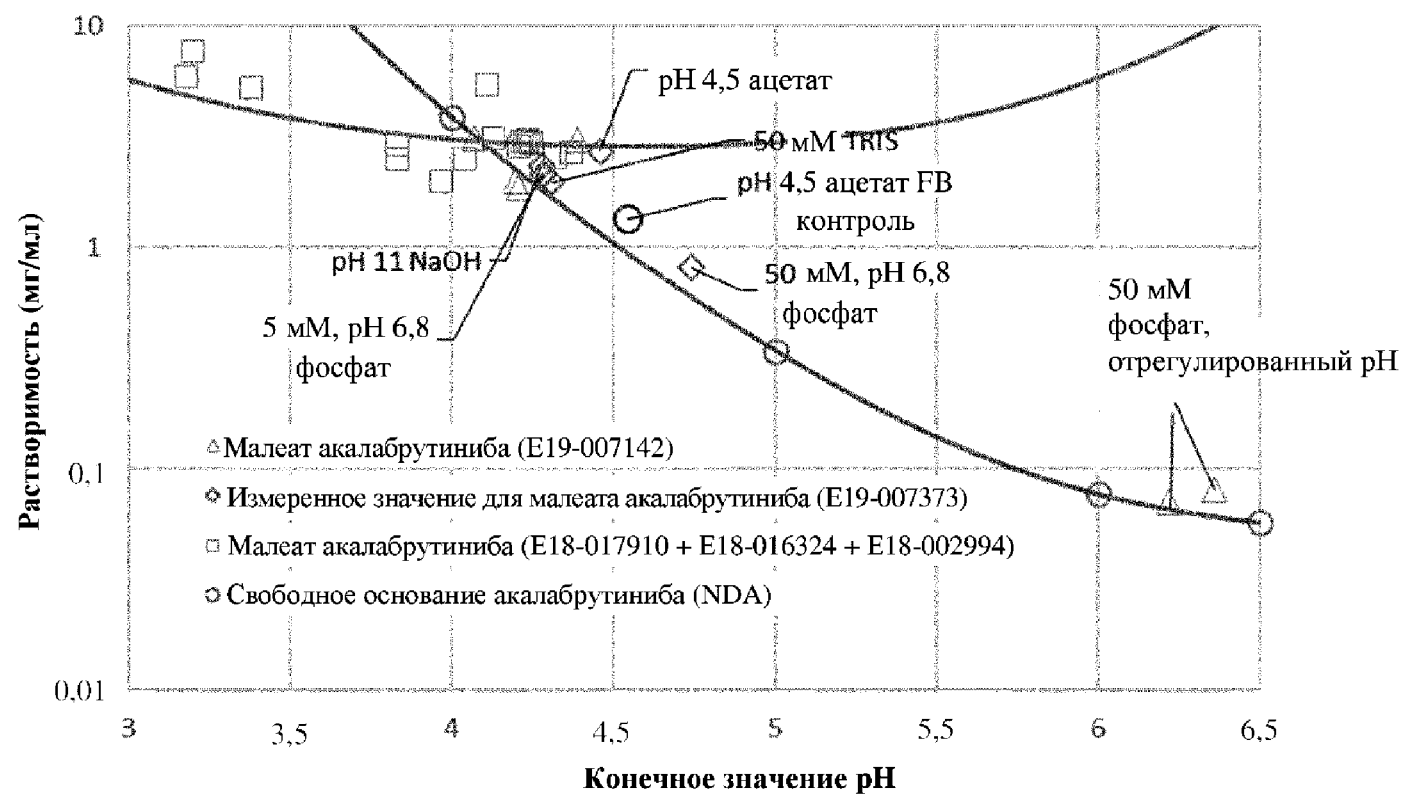
ФИГ. 11



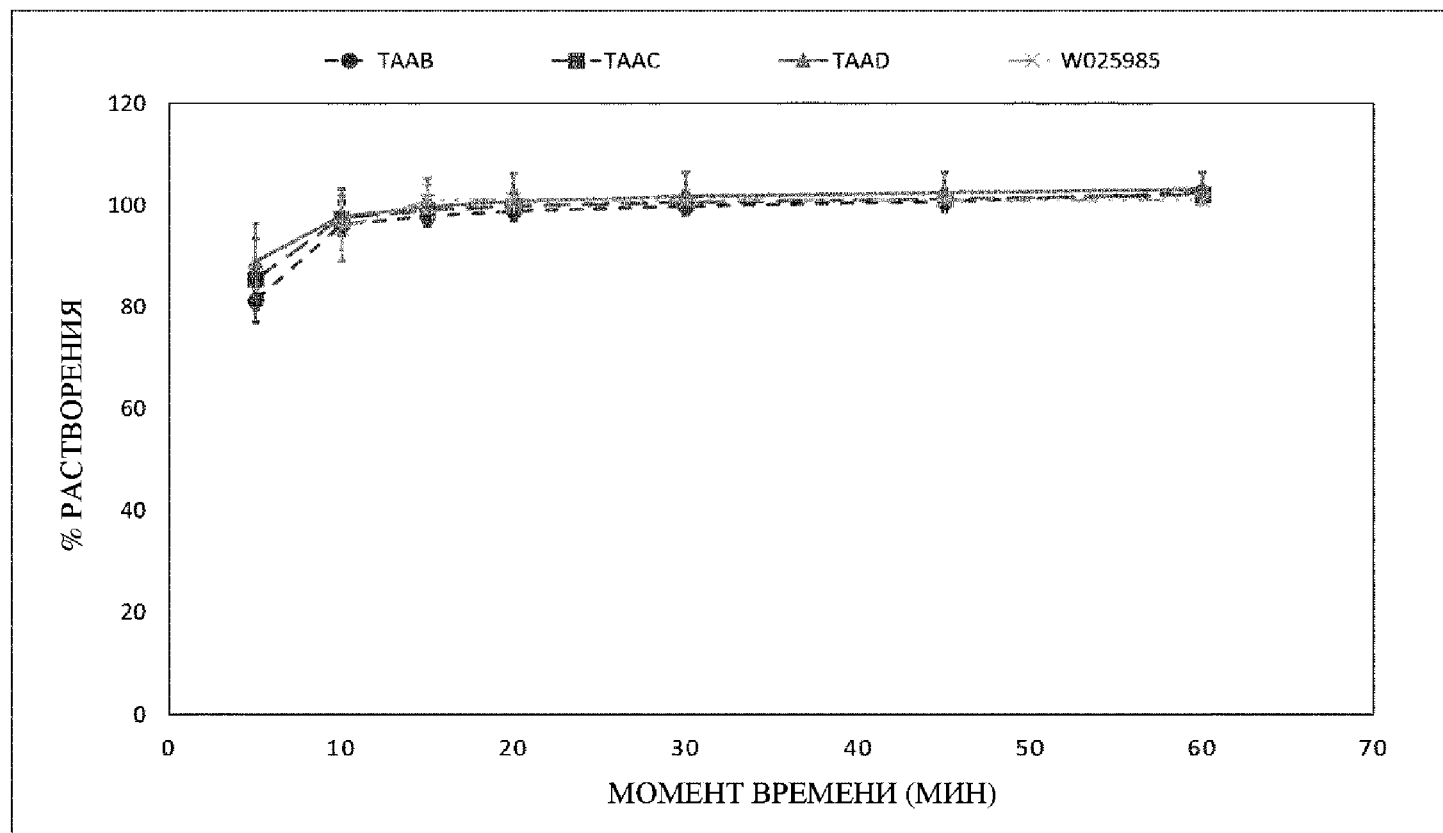
ФИГ. 12



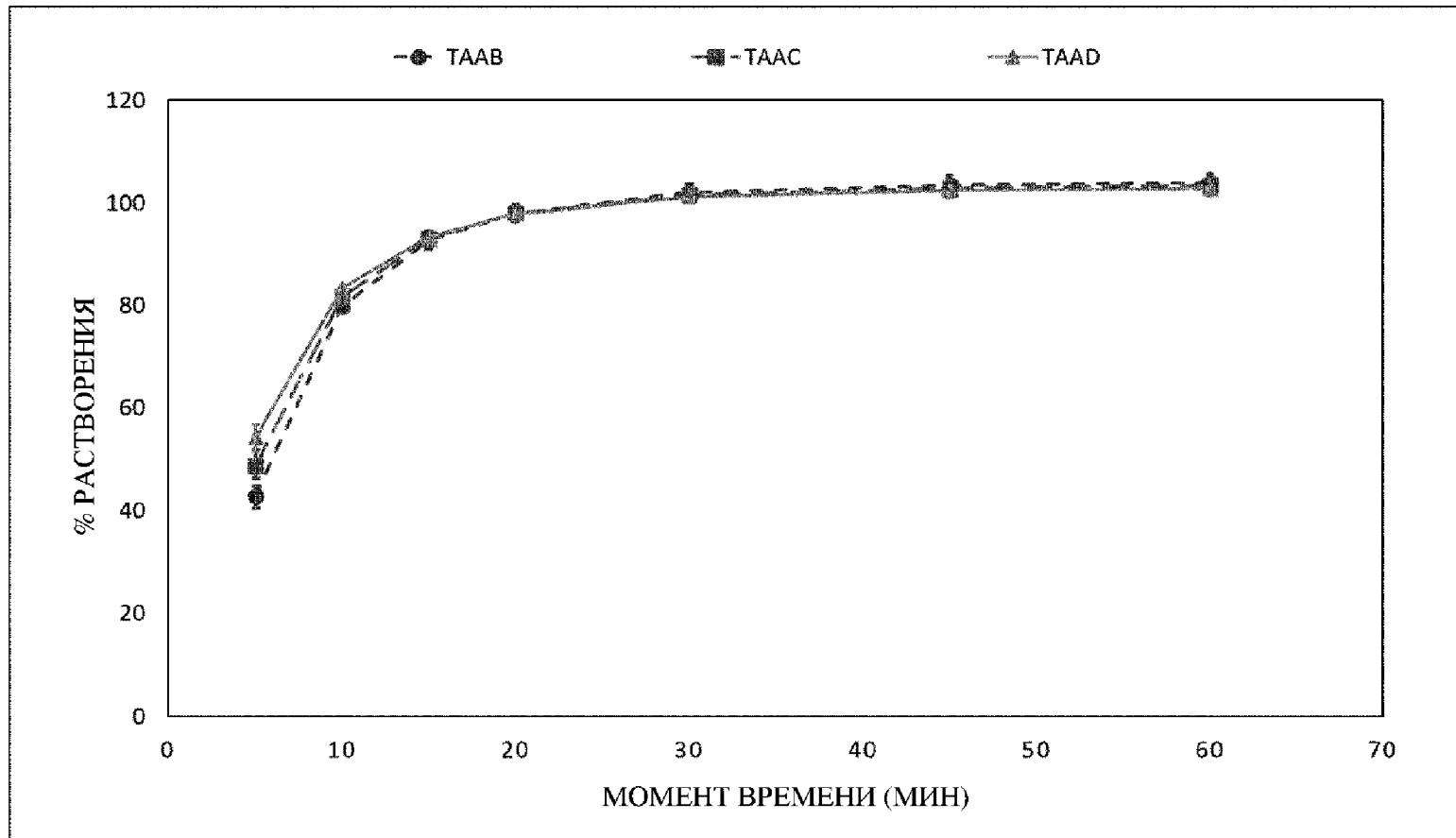
ФИГ. 13



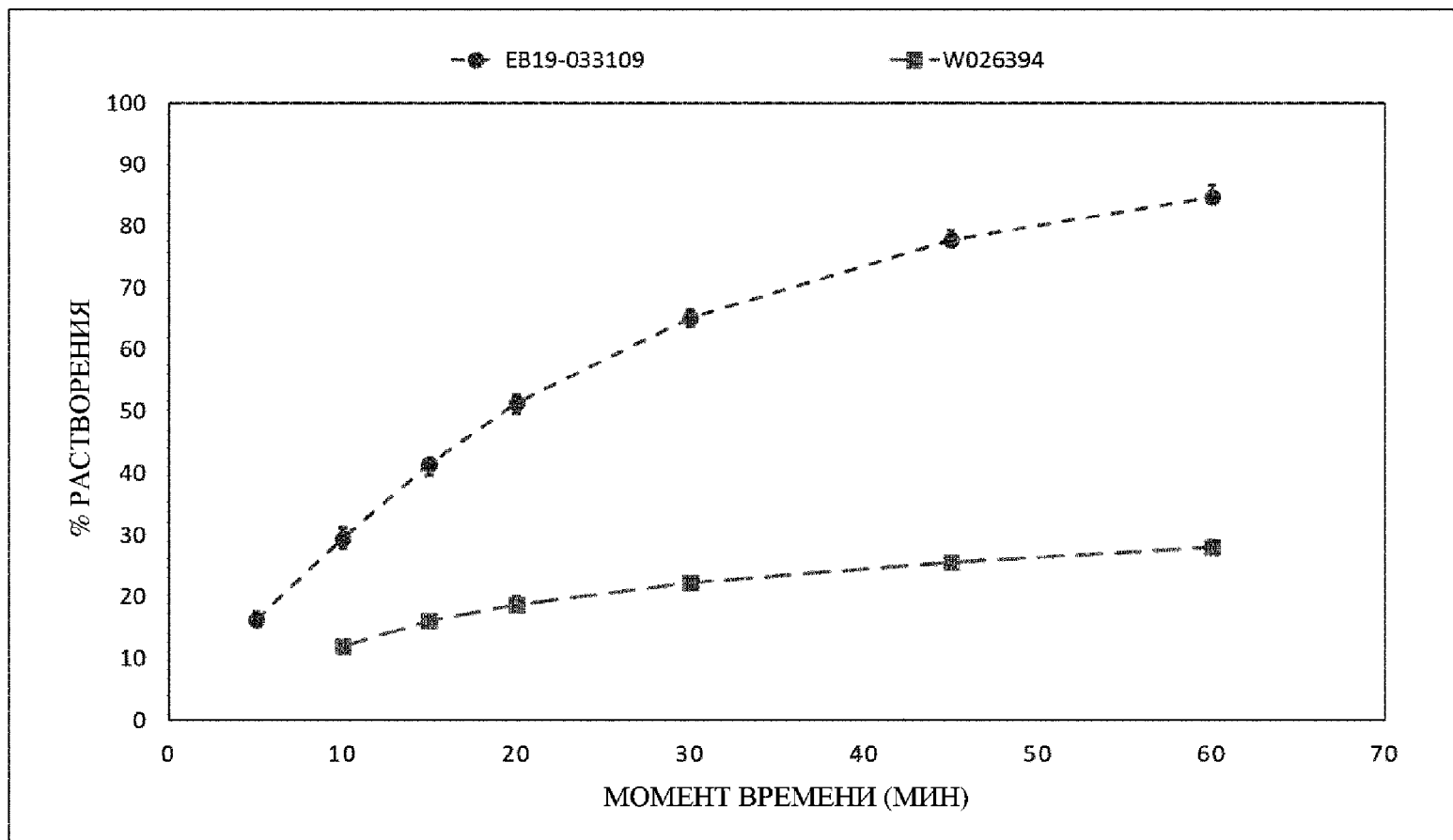
ФИГ. 14



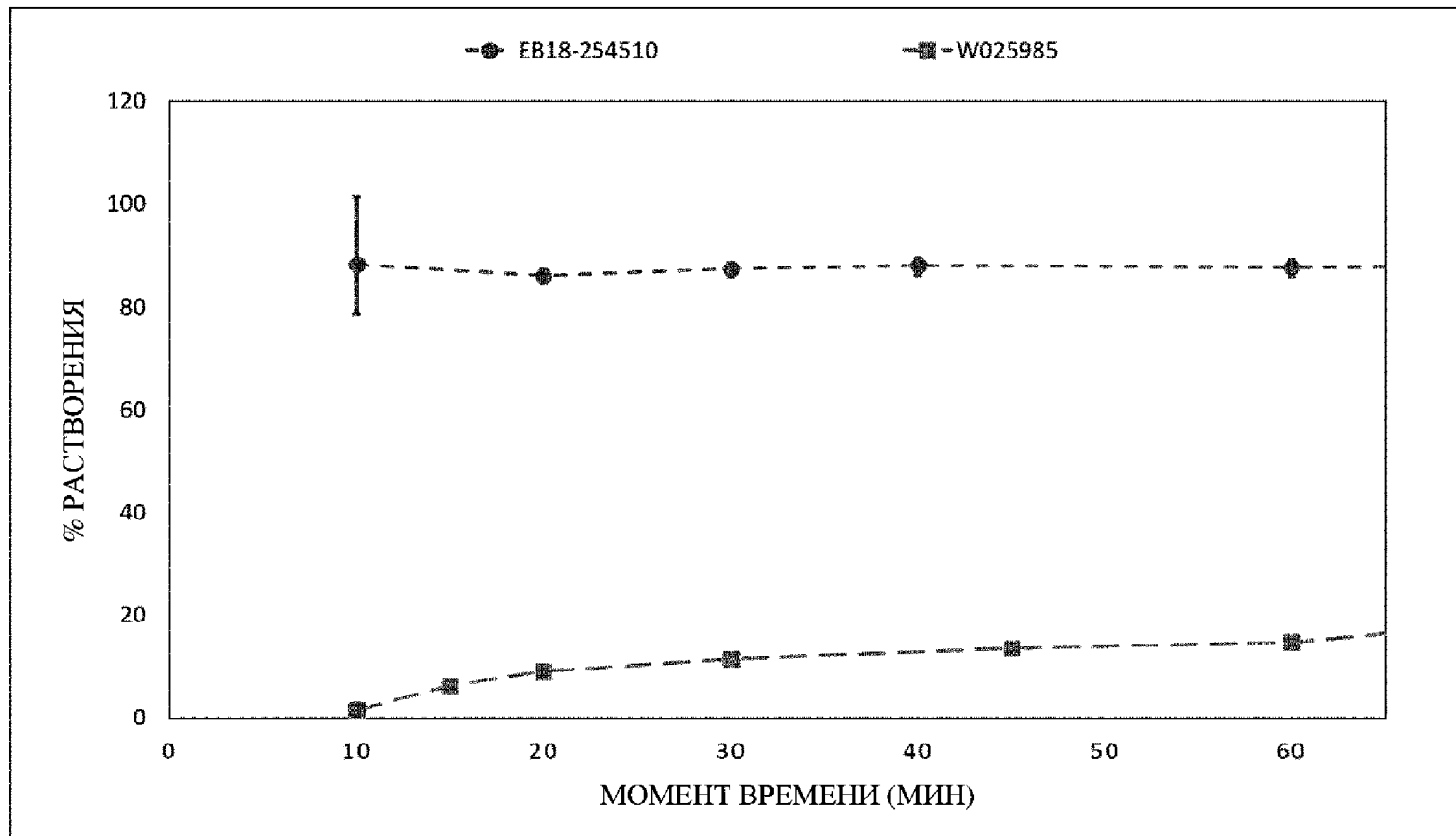
ФИГ. 15



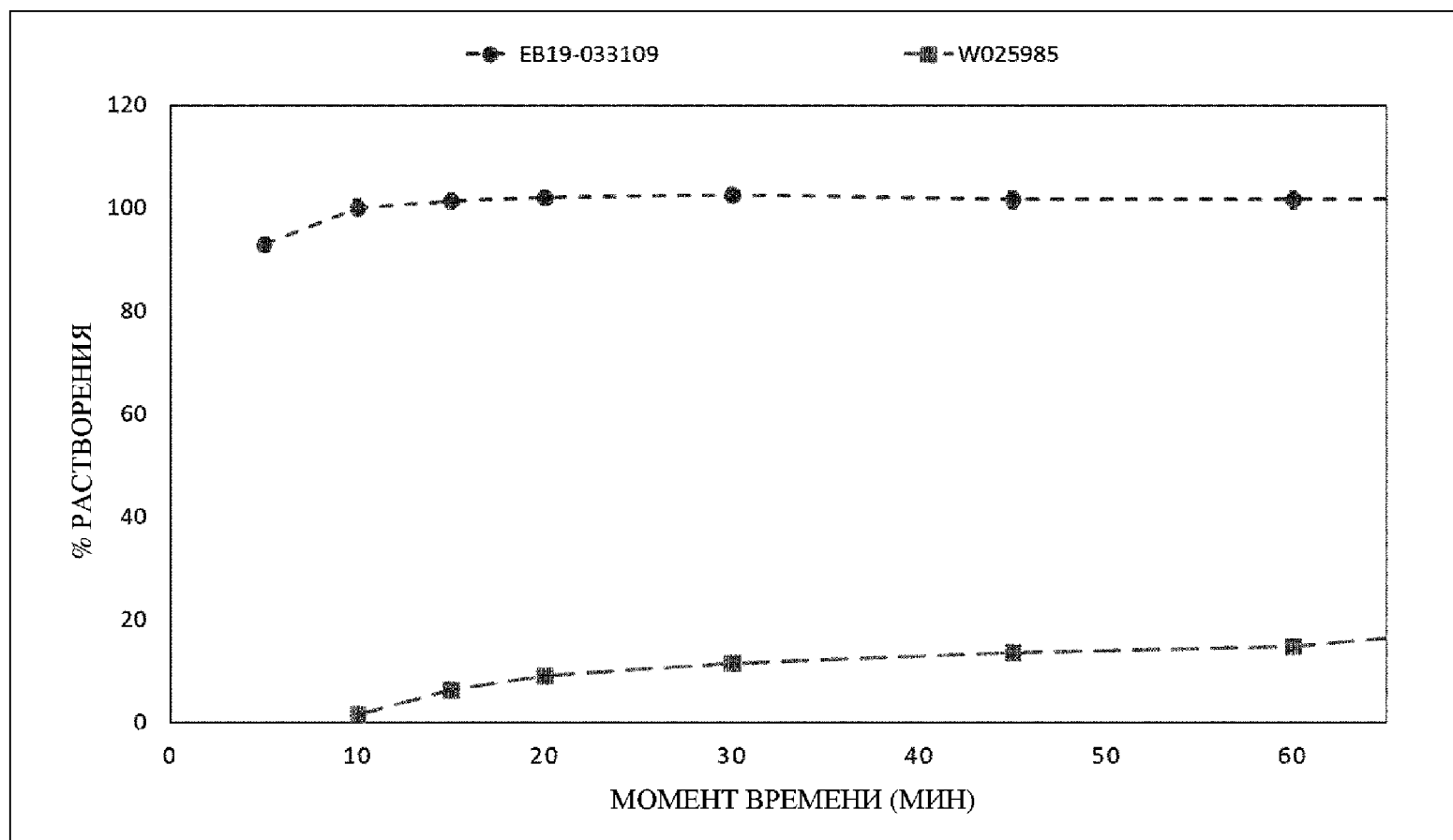
ФИГ. 16



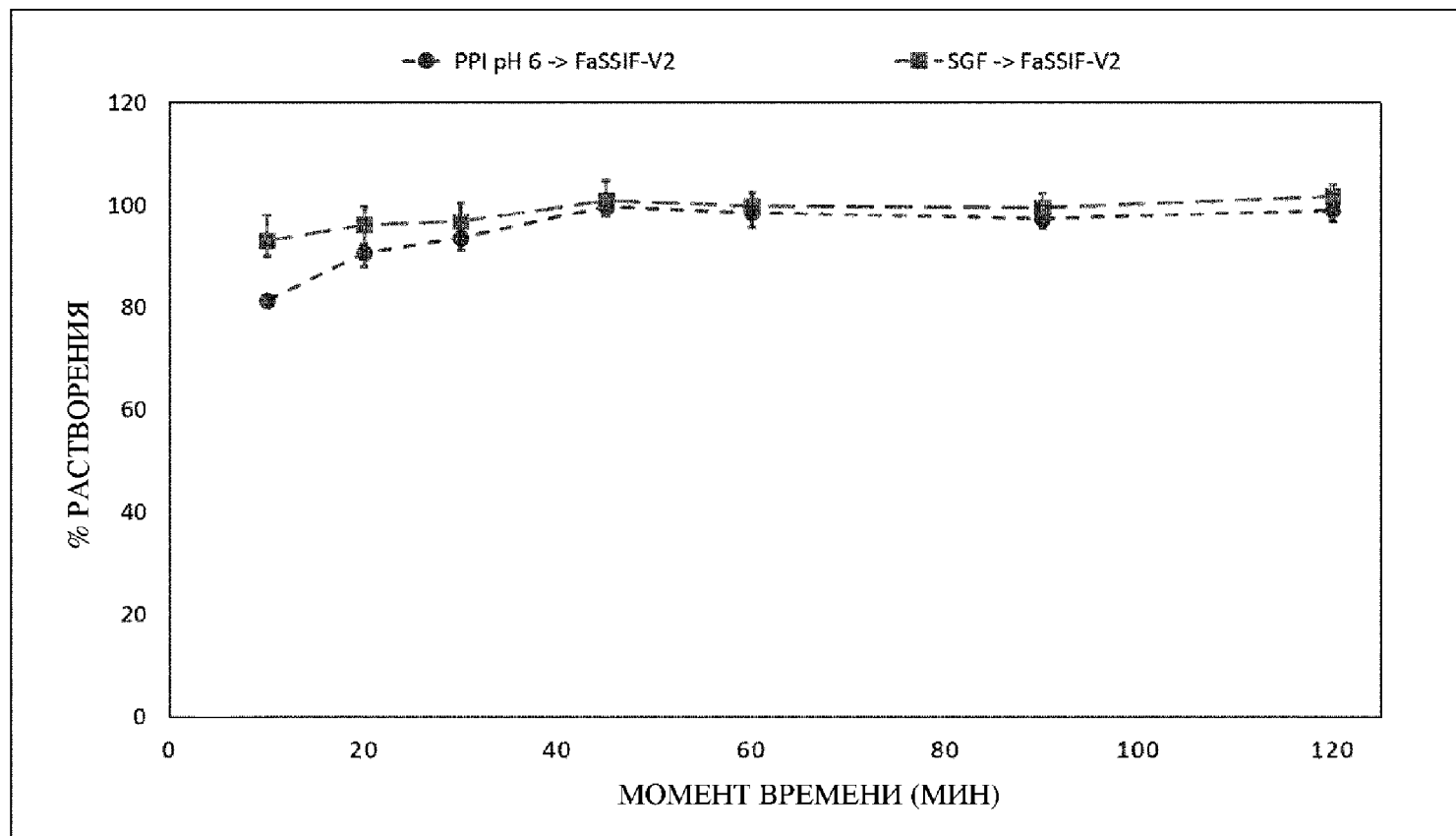
ФИГ. 17



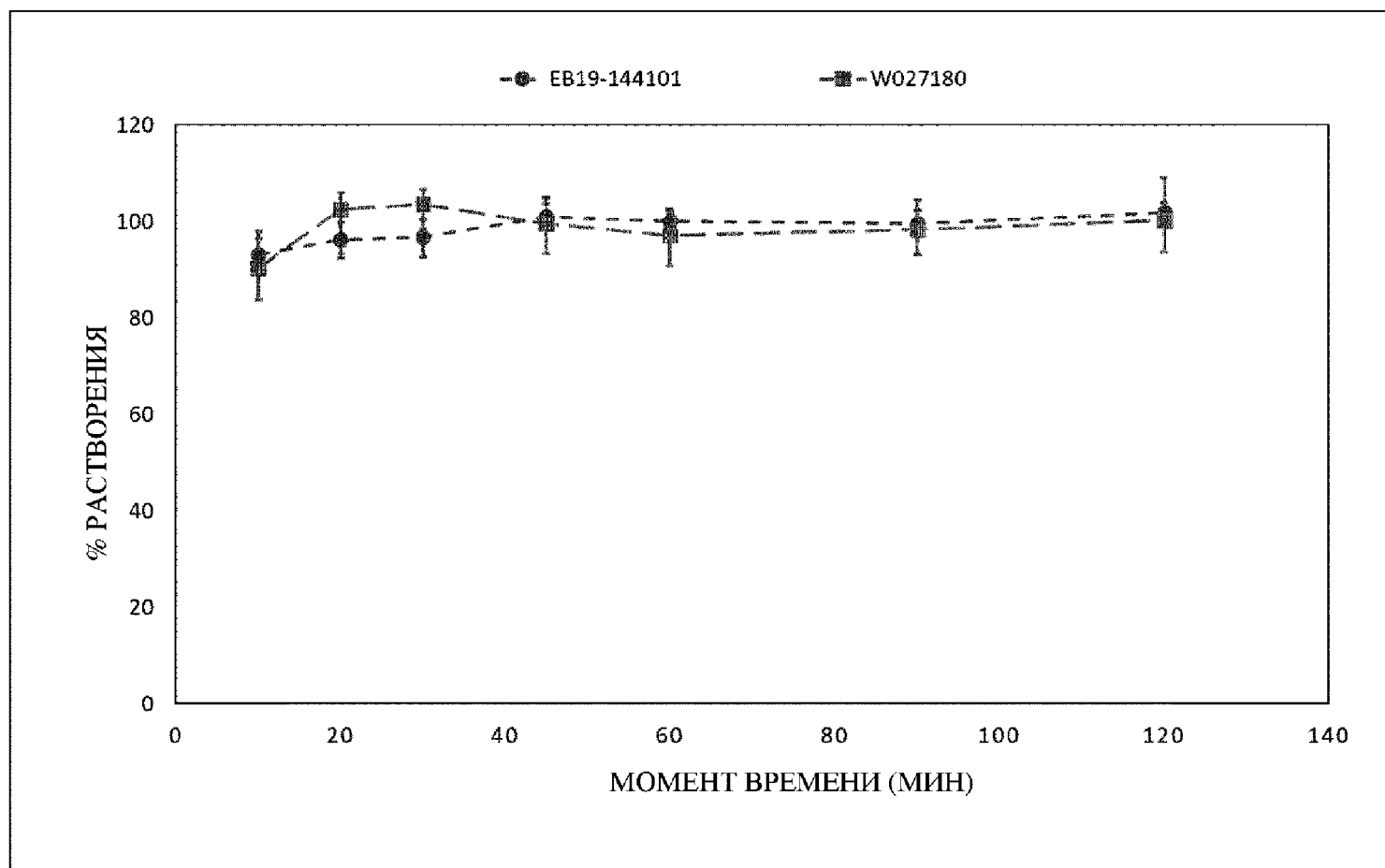
ФИГ. 18



ФИГ. 19

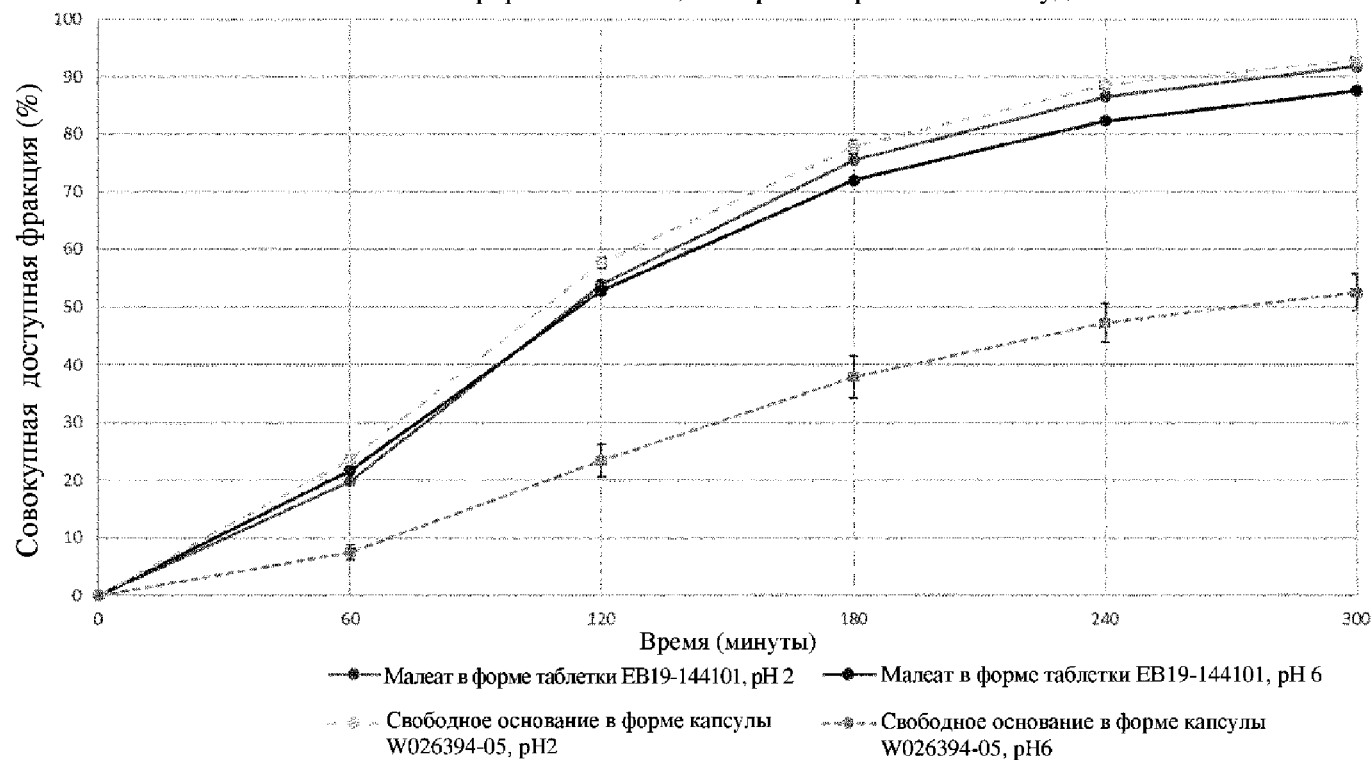


ФИГ. 20

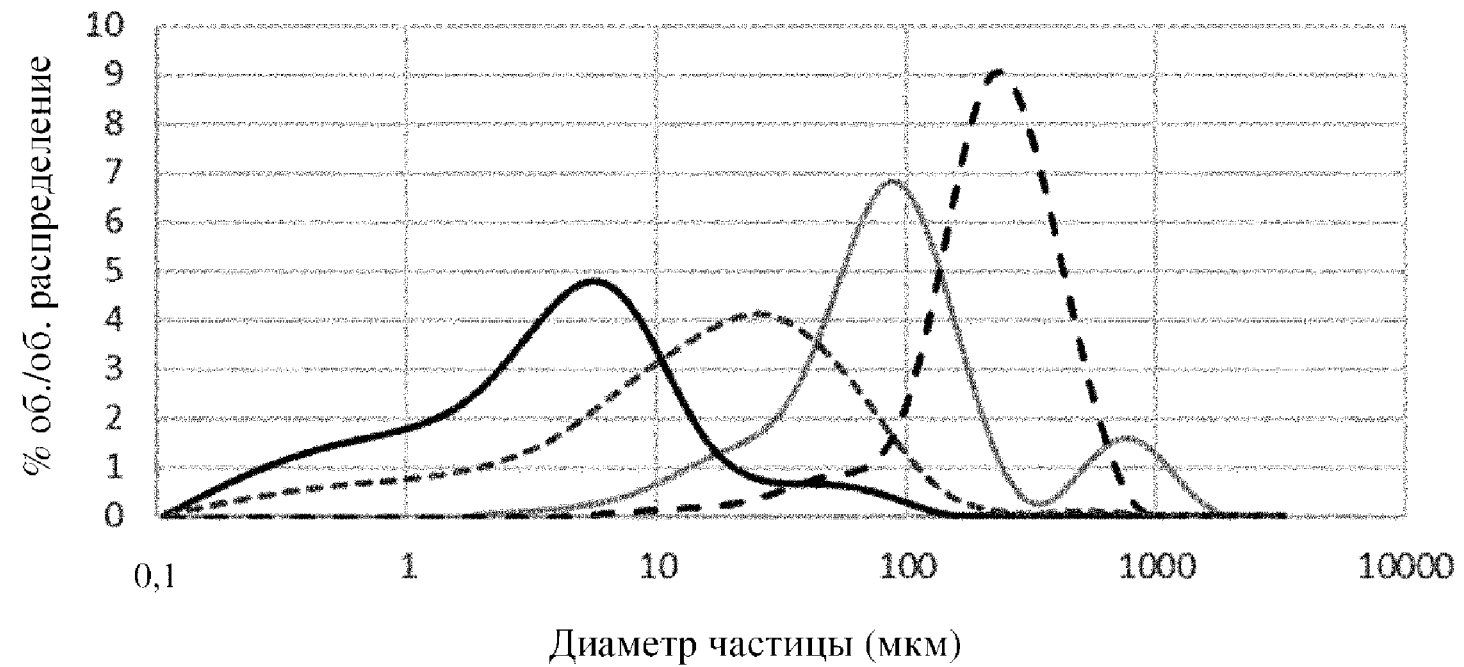


ФИГ. 21

Сравнение в ТИМ-1 совокупной доступной фракции свободного основания в форме капсулы и малеата в форме таблетки, быстрое опорожнение желудка

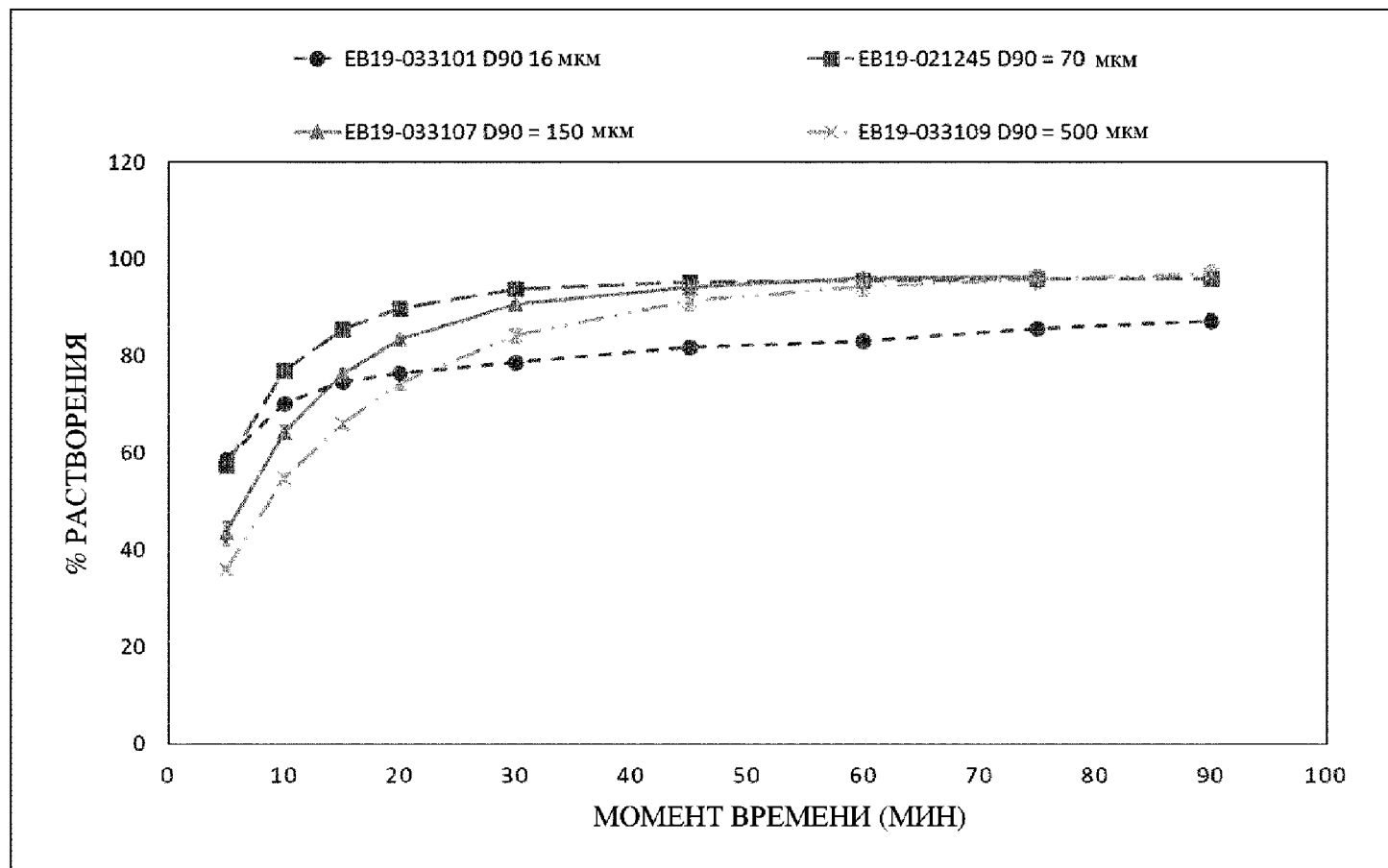


ФИГ. 22

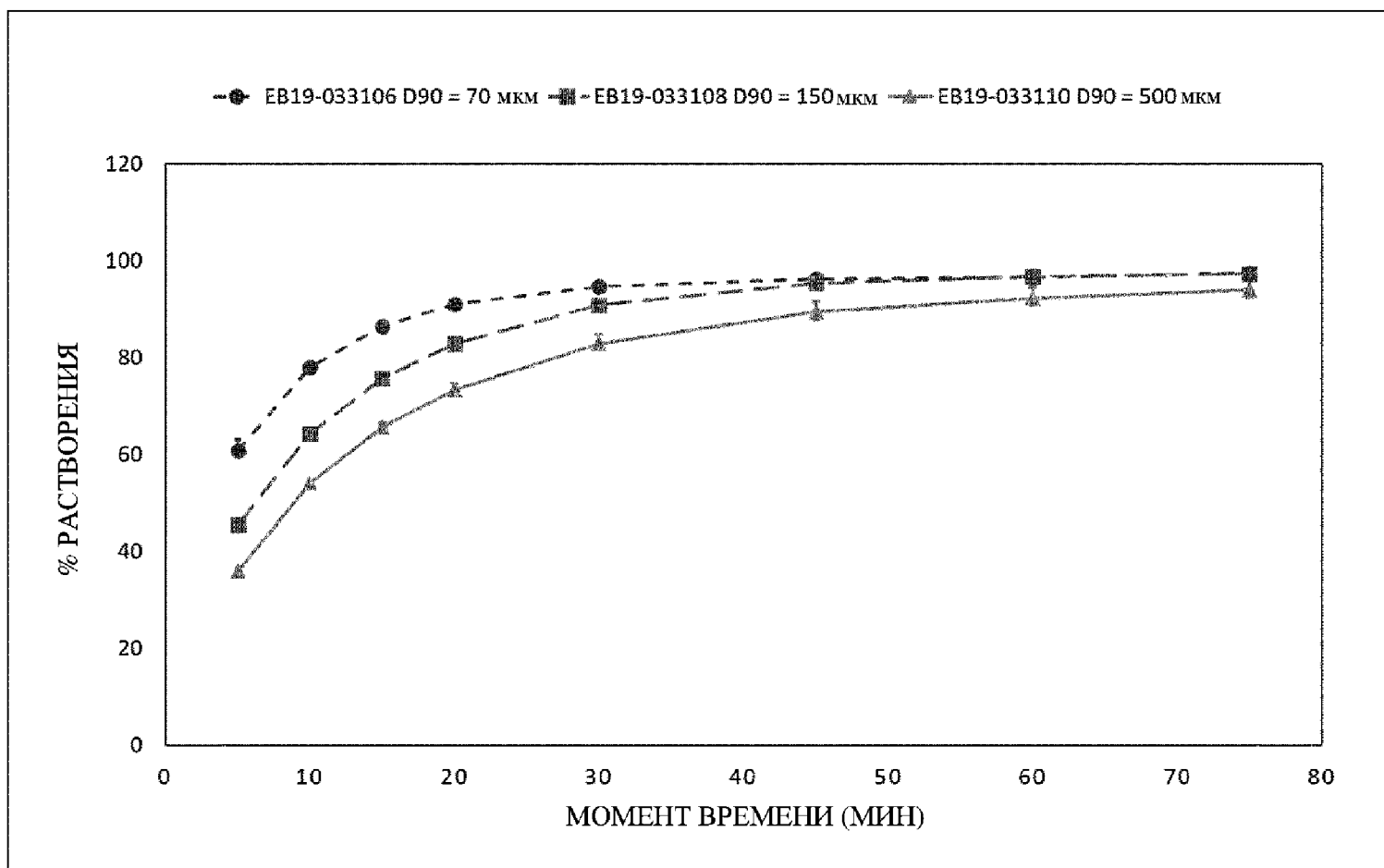


..... EB19-033107 (D90=150 мкм) - - - EB19-033109 (D90=500 мкм)
———— EB19-033101 (D90=16 мкм) - · - · - EB19-021245 (D90=70 мкм)

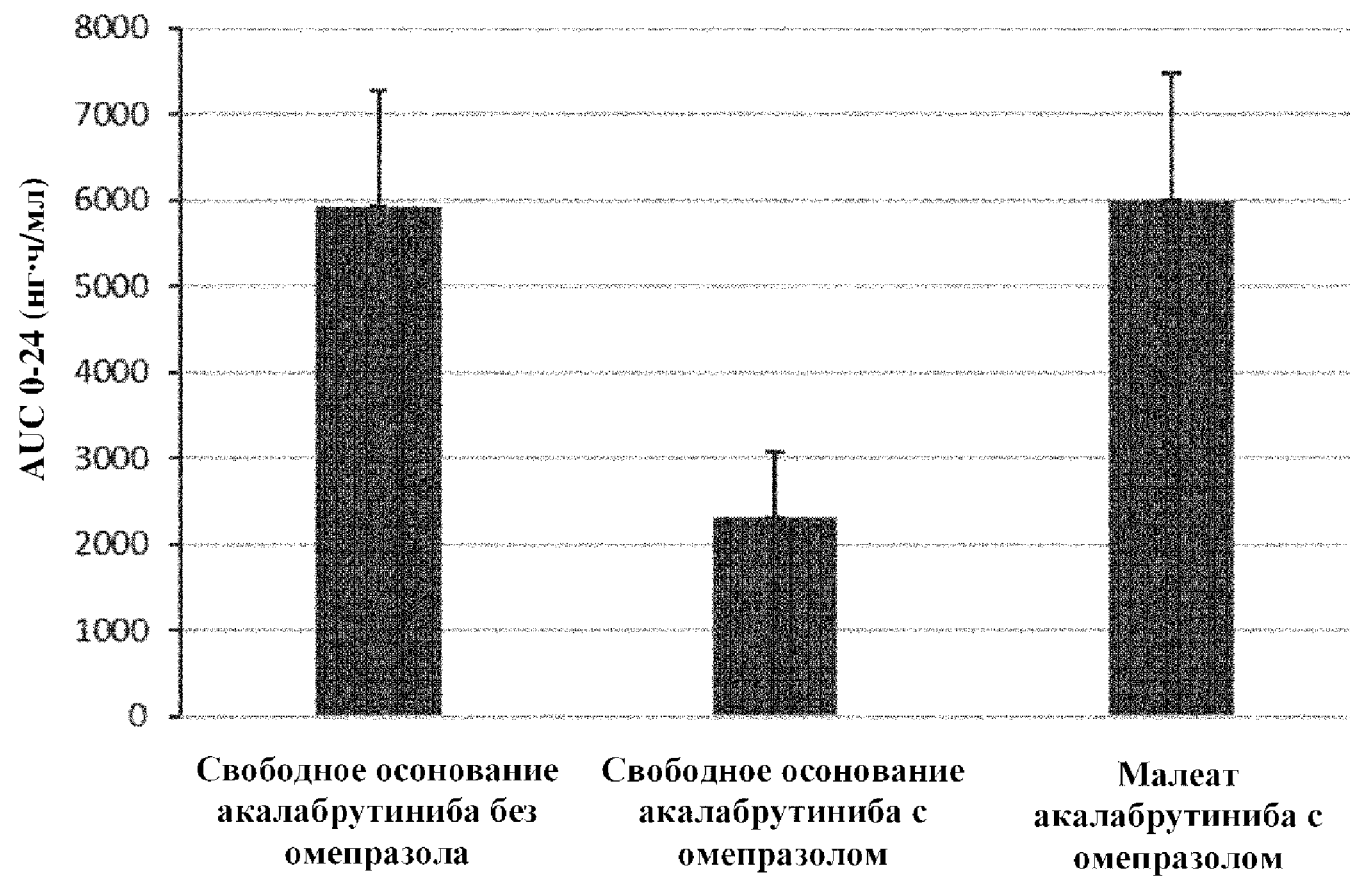
ФИГ. 23



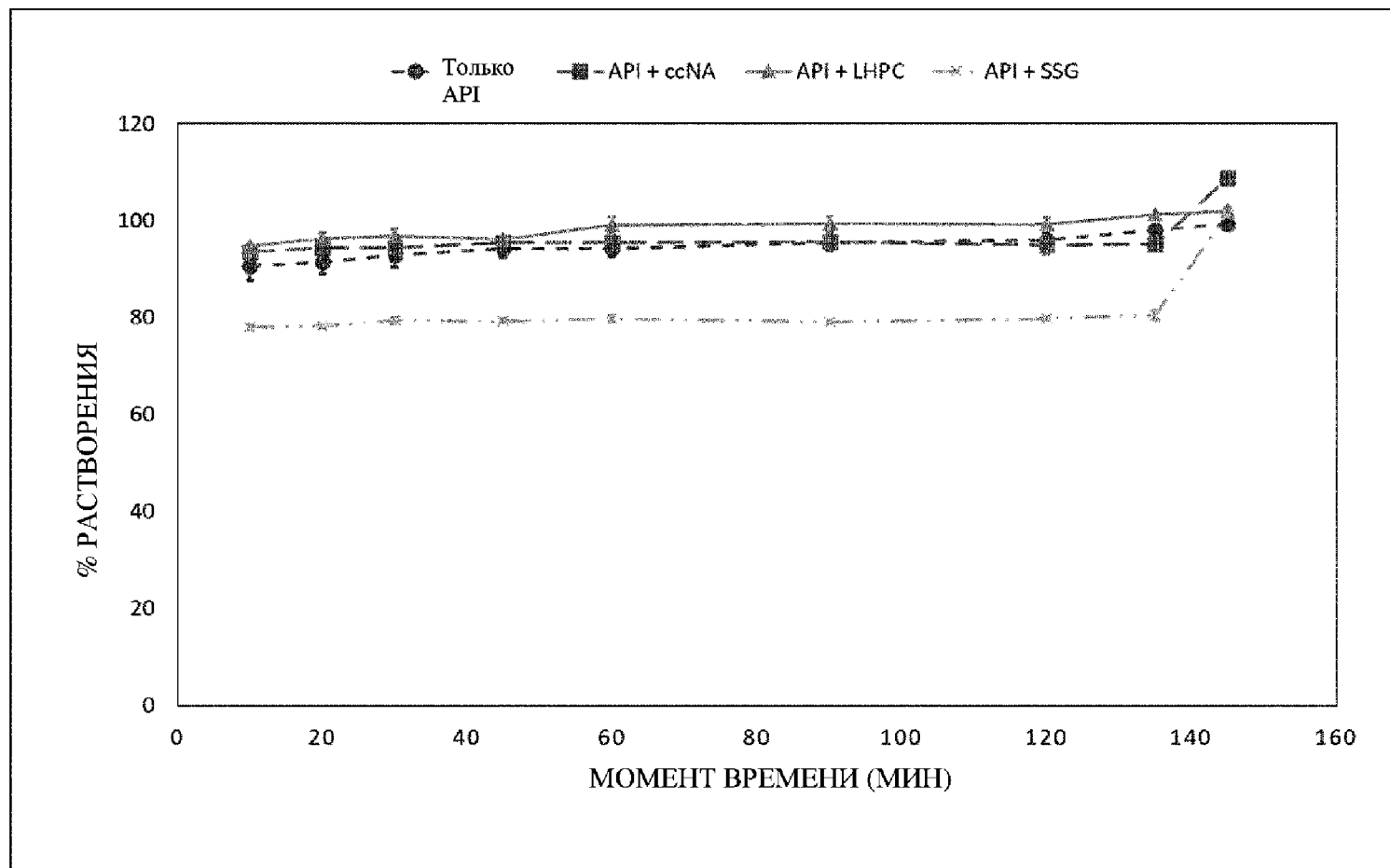
ФИГ. 24



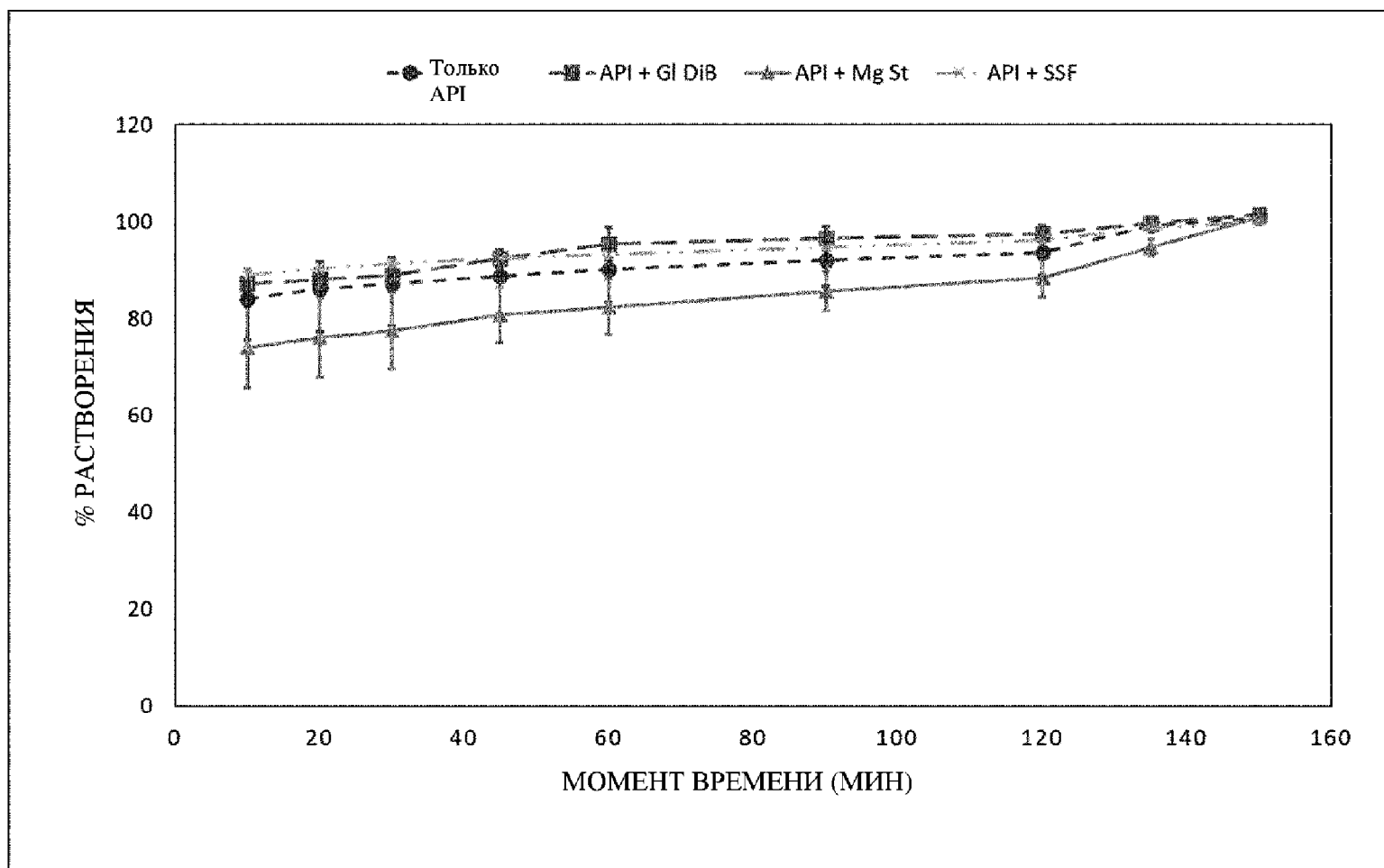
ФИГ. 25



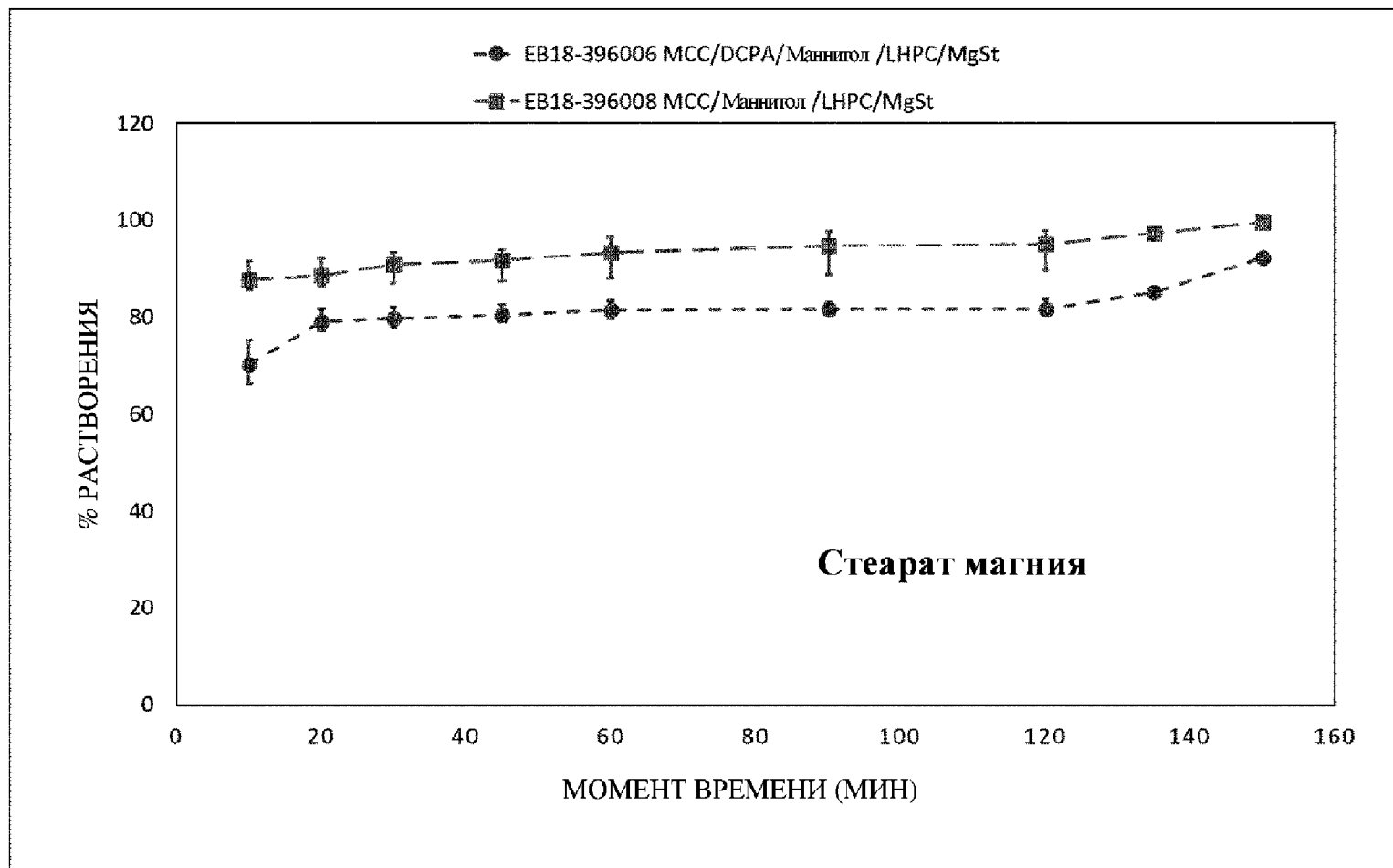
ФИГ. 26



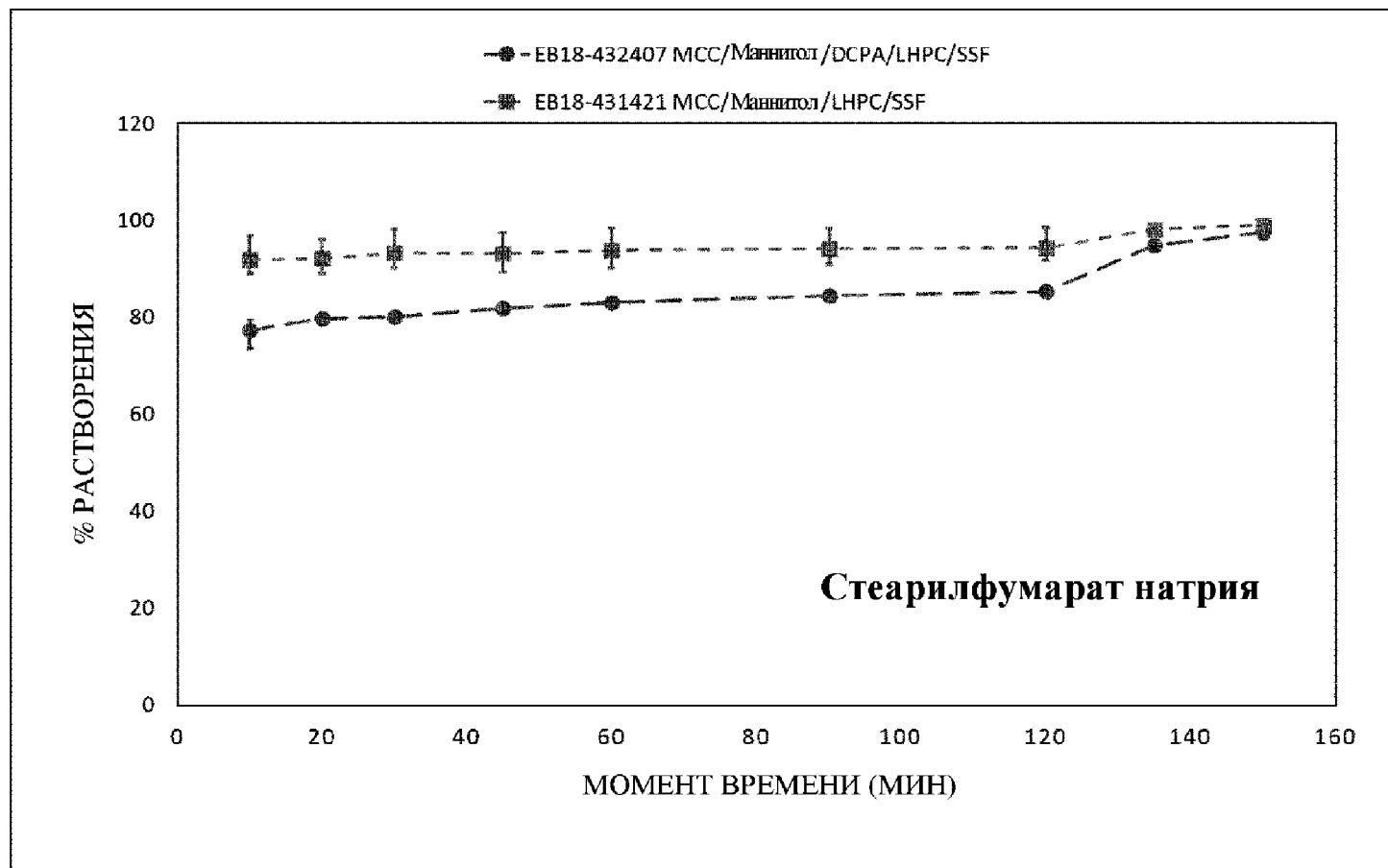
ФИГ. 27



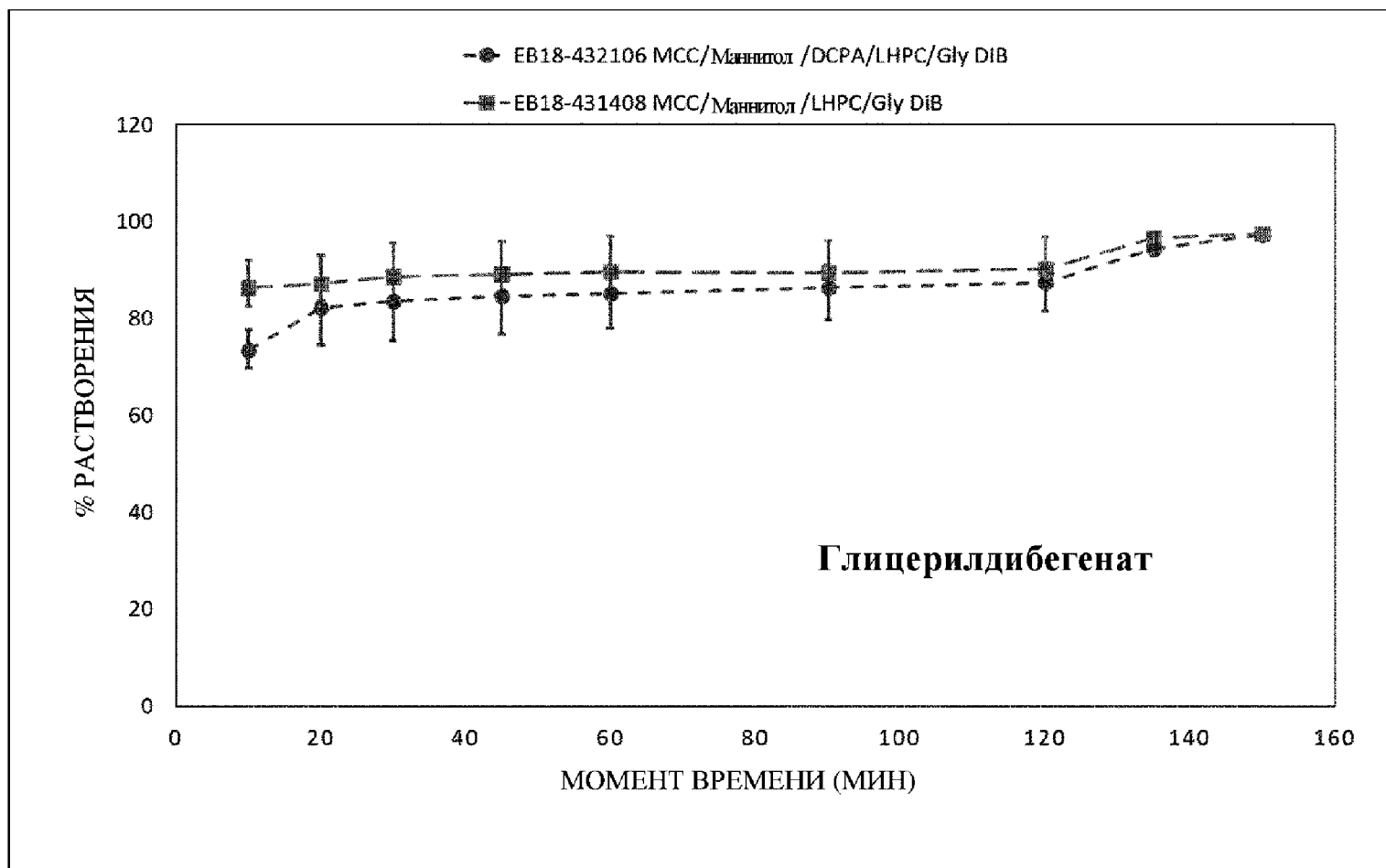
ФИГ. 28



ФИГ. 29



ФИГ. 30



ФИГ. 31

