

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390095** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2023.02.10**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.08.02**

---

**(54) БИОДОСТУПНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ**

---

**(31)** 62/714,182

**(32)** 2018.08.03

**(33)** US

**(62)** 202190429; 2019.08.02

**(71)** Заявитель:  
**ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.**  
**(US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Дали Мандар В., Уддин Акм Насир**  
**(US)**

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

---

**(57)** Изобретение относится к биодоступным фармацевтическим композициям, имеющим повышенную дозовую нагрузку и улучшенное растворение, менее подлежащее воздействию эффекта приема пищи.

**202390095**

**A1**

**A1**

**202390095**

## **БИОДОСТУПНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Описаны форма липофильного соединения, применяемая в фармацевтической композиции, и способ образования твердой дисперсии, такой как промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, с формой указанного соединения. Также описано применение указанной твердой дисперсии для обеспечения биодоступной пероральной дозированной формы, имеющей повышенную дозовую нагрузку и улучшенное растворение, менее подлежащее воздействию эффекта приема пищи.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Биодоступность перорально вводимого терапевтического агента представляет собой степень, в которой данный агент поглощается человеческим организмом и становится доступным для мишени *in vivo* (например, для взаимодействия или комплексообразования и тому подобного) в сайте мишени (например, внутри или на поверхности клетки и тому подобное). Для достижения биодоступности терапевтический агент как правило должен иметь определенную растворимость в воде относительно вводимой дозы, таким образом, желательно, чтобы данный агент был более растворимым в воде (гидрофильный), чем в жире (липофильный). Как правило, липофильные агенты плохо растворимы в воде. Следовательно, среди других факторов степень липофильности агента определяет биодоступность данного агента.

В результате остается постоянная потребность в данной области техники и постоянный спрос на рынке фармацевтических композиций, обладающих простотой дозирования, увеличенной дозовой нагрузкой и улучшенным растворением и биодоступностью, которые пригодны для определенного агента.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Данным документом охватывается форма липофильного соединения, имеющего формулу (I), приведенную в данном документе, известного как 4-хлорфенил-(*S*)-6-хлор-1-(4-метоксифенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилат («соединение 1»).

В одном аспекте указанная форма соединения 1 представляет собой аморфную форму.

В другом аспекте указанная форма соединения 1 представляет собой кристаллическую форму.

Описано применение формы соединения 1 при получении твердой дисперсии, такой как промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащей аморфную форму соединения 1 и полимер, причем применяемый полимер представляет собой гидрофильный полимер.

В одном аспекте применяемый полимер представляет собой поливинилпирролидон (ПВП) или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

В одном аспекте форма соединения 1, применяемая в получении указанного

промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, представляет собой аморфную форму. В другом аспекте указанная форма соединения 1, применяемая в получении указанного промежуточного продукта, представляет собой кристаллическую форму.

Также охватывается способ получения твердой дисперсии, такой как промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащей аморфную форму соединения 1 и полимер.

В одном аспекте указанный способ включает совместное растворение соединения 1 и указанного полимера в системе растворителей для образования жидкой дисперсии с последующим удалением растворителя.

В одном аспекте образовавшийся промежуточный продукт представляет собой твердую дисперсию.

В одном аспекте указанный растворитель удаляют распылительной сушкой. В другом аспекте указанная аморфная форма соединения 1 образуется во время получения указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой.

Также описано применение указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, в фармацевтической композиции, содержащей данный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для обеспечения биодоступной пероральной дозированной формы.

В другом аспекте указанный промежуточный продукт представляет собой промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащий аморфную форму соединения 1 и гидрофильный полимер. В другом аспекте гидрофильный полимер представляет собой ПВП или ГПМЦ. В другом аспекте указанный ПВП представляет собой поливинилпирролидон К-30 (ПВП К-30). В другом аспекте указанная ГПМЦ представляет собой ГПМЦ Е5.

В одном аспекте указанная дозированная форма представляет собой пероральную твердую дозированную форму. В другом аспекте указанная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку. В другом аспекте указанная пероральная дозированная форма представляет собой капсулу.

Также описано применение указанной биодоступной пероральной дозированной формы в режиме дозирования на основе массы, причем указанный режим дозирования поддерживает целевую концентрацию в плазме.

Также описано применение биодоступной пероральной дозированной формы в режиме фиксированной дозы, причем указанный режим поддерживает целевую концентрацию в плазме.

Также описано введение пероральной дозированной формы с пищей для повышения биодоступности.

Соответственно, в данной заявке предложены фармацевтические композиции, имеющие увеличенную дозовую нагрузку и улучшенную растворимость.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показаны скорости растворения инкапсулированных составов сухой смеси промежуточных продуктов, высушенных распылительной сушкой (SDI - англ.: spray dried intermediates), в 0,1 Н НСl, содержащих 1,5% додецилсульфата натрия (ЛСН), в зависимости от времени, при различных уровнях дозовой нагрузки с различными комбинациями полимеров и вспомогательных веществ.

На Фиг. 2 показаны сравнительные показатели растворения инкапсулированных составов сухой смеси SDI в 0,1 Н НСl, содержащих 1,5% ЛСН, при двух разных объемах жидкости растворения в зависимости от времени, при различных уровнях дозовой нагрузки с различными комбинациями полимеров и вспомогательных веществ.

На Фиг. 3 показана концентрация в плазме, нормализованная к дозе, в зависимости от времени, инкапсулированных составов сухой смеси SDI, протестированных в доклиническом фармакокинетическом исследовании пероральной биодоступности *in vivo* на животных.

На Фиг. 4 показаны концентрации SDI в плазме, применяемые в составах таблеток или капсул, нормализованные к дозе, в зависимости от времени, в доклиническом фармакокинетическом исследовании пероральной биодоступности *in vivo* на животных.

На Фиг. 5 показаны концентрации SDI в плазме, применяемые в составах таблеток или капсул, нормализованные к дозе, в зависимости от времени у сытых животных, в доклиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo* на животных.

На Фиг. 6 показаны концентрации SDI в плазме, применяемые в составах таблеток или капсул, нормализованные к дозе, в зависимости от времени у голодных животных, в доклиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo*.

На Фиг. 7 показаны средние концентрации SDI в плазме, применяемые в составах таблеток или капсул, в зависимости от времени у сытых и голодных животных, в доклиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo*.

На Фиг. 8 показаны средние концентрации ингредиентов Капсул Липидного Состава в плазме в зависимости от времени в клиническом фармакокинетическом исследовании Стадии 1 эффекта приема пищи *in vivo*.

На Фиг. 9 показаны средние концентрации ингредиентов Капсул Липидного Состава в плазме в зависимости от времени в клиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo* у сытых и голодных субъектов.

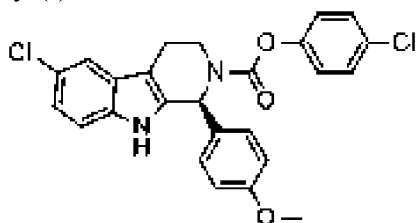
На Фиг. 10 показаны средние концентрации ингредиентов Капсул Липидного Состава и Состава Таблеток ПВП в плазме в зависимости от времени в клиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo*.

На Фиг. 11 показаны средние концентрации соединения 1 («соед. 1») в плазме, полученные после введения Состава Таблеток ПВП при уровнях дозы 400 мг, 800 мг и 1000 мг в зависимости от времени в клиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo*.

На Фиг. 12 показаны средние концентрации Состав Таблеток ПВП в плазме при уровнях дозы 400 мг и 1000 мг в зависимости от времени в клиническом фармакокинетическом исследовании эффекта приема пищи *in vivo* у сытых и голодных субъектов.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе охвачена форма соединения (соединение I), имеющего Формулу (I):



В одном аспекте соединение 1 находится в аморфной форме.

В другом аспекте указанная форма соединения 1 представляет собой кристаллическую форму.

Описано применение соединения 1 при получении твердой дисперсии, такой как промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащей аморфную форму соединения 1 и полимер, где применяемый полимер представляет собой гидрофильный полимер.

В одном аспекте применяемый полимер представляет собой ПВП или ГПМЦ. В другом аспекте указанный ПВП представляет собой ПВП-K30. В другом аспекте указанная ГПМЦ представляет собой ГПМЦ E5.

В одном аспекте форма соединения 1, применяемая в получении указанного промежуточного продукта, представляет собой аморфную форму. В другом аспекте указанная форма соединения 1, применяемая в получении указанного промежуточного продукта, представляет собой кристаллическую форму.

Также охвачен способ получения твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения 1 и указанный полимер.

В другом аспекте указанный способ включает совместное растворение соединения 1 и указанного полимера в системе растворителей для образования жидкой дисперсии и затем удаление растворителя.

В другом аспекте образовавшийся промежуточный продукт представляет собой твердую дисперсию.

В другом аспекте указанный растворитель удаляют распылительной сушкой. В другом аспекте указанная аморфная форма соединения 1 образуется во время получения промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой.

В другом аспекте указанный промежуточный продукт представляет собой промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащий аморфную форму соединения 1 и гидрофильный полимер. В другом аспекте гидрофильный полимер представляет собой ПВП или ГПМЦ. В другом аспекте указанный ПВП представляет

собой поливинилпирролидон К-30 (ПВП К-30). В другом аспекте указанная ГПМЦ представляет собой ГПМЦ Е5.

Также описано применение указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, в фармацевтической композиции, содержащей данный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для обеспечения биодоступной пероральной дозированной формы.

В другом аспекте указанная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

Также описано применение указанной биодоступной пероральной дозированной формы в режиме дозирования на основе массы или с фиксированной дозой, где указанный режим дозирования поддерживает целевую концентрацию в плазме.

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Как используется в данном документе, термин «сокристалл(сокристаллы)» относится к кристаллу, часто, кристаллу большой молекулы, имеющему два или более отдельных молекулярных компонентов в кристалле, содержащем соединение, предложенное в данном документе, и один или более пригодных фармацевтически приемлемых нетоксичных противоионов.

Как используется в данном документе, термины «соединение 1» относится к соединению Формулы (I), описанному в данном документе, и его фармацевтически приемлемым полиморфным или аморфной формам. В определенных аспектах указанные термины относятся к полиморфной форме Формулы (I). В определенных аспектах указанные термины относятся к аморфной форме Формулы (I). Способ получения соединения 1 предложен в публикации Международной заявки на патент № WO 2005/089764.

Соединение 1, предложенное в данном документе, дополнительно описано в патенте США 7601840 (имеющем соответствующую публикацию международной заявки на патент № WO2005/089764), патенте США 7767689 (имеющем соответствующую публикацию международной заявки на патент № WO2006/113703), публикации Международной заявки на патент № WO2010/138758; патенте США 8076352 (имеющем соответствующую публикацию международной заявки на патент № WO2008/127715); патенте США 8076353; патенте США 8367694; публикации заявки на патент США № 2010/0158858 (имеющей соответствующую публикацию международной заявки на патент № WO2008/127714); каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Как используется в данном документе, термин «эффективное количество» в контексте введения соединения субъекту, страдающему от состояния, описанного в данном документе, относится к количеству соединения, которое приводит к благоприятному или терапевтическому эффекту. В определенных аспектах «эффективное количество» соединения относится к количеству соединения, которое достаточно для достижения по меньшей мере одного, двух, трех, четырех или более из следующих

эффектов: (i) уменьшение или облегчение степени тяжести одного или более симптомов, связанных с состоянием, описанным в данном документе; (ii) уменьшение продолжительности одного или более симптомов, связанных с состоянием, описанным в данном документе; (iii) предупреждение рецидива опухоли или одного или более симптомов, связанных с состоянием, описанным в данном документе; (iv) регрессия состояния, описанного в данном документе и/или одного или более симптомов, связанных с ним; (v) снижение госпитализации субъекта; (vi) снижение продолжительности госпитализации; (vii) увеличение выживаемости субъекта; (viii) ингибирование прогрессирования состояния, описанного в данном документе и/или одного или более симптомов, связанных с ним; (ix) усиление или улучшение терапевтического эффекта другой терапии; (x) уменьшение лейкозной пролиферации перед операцией; (xiv) искоренение, удаление или контроль лейкозной пролиферации; (xv) снижение скорости лейкозной пролиферации; (xvi) снижение смертности; (xvii) увеличение уровня безопухолевой выживаемости пациентов; (xviii) увеличение выживаемости без прогрессирования; (xix) увеличение количества пациентов в ремиссии; (xx) снижение уровня госпитализации; (xxi) размер опухоли поддерживается и не увеличивается или увеличивается в меньшей степени после введения стандартной терапии, по данным измерения обычными методами, доступными специалисту в данной области техники, таких как магнитная резонансная томография (МРТ), МРТ с динамическим контрастированием (DCE-MRI), рентгеновское сканирование, сканирование компьютерной томографии (КТ), сканирование позитронно-эмиссионной томографии или другие методы визуализации; (xxii) предупреждение развития или начала состояния, описанного в данном документе, или одного или более симптомов, связанных с ним; (xxiii) увеличение продолжительности ремиссии у пациентов; (xxiv) уменьшение количества одного или более симптомов, связанных с состоянием, описанным в данном документе; (xxv) увеличение бессимптомной выживаемости пациентов, страдающих от состояния, описанного в данном документе; (xxv.i) увеличение выживаемости без признаков заболевания пациентов, страдающих от состояния, описанного в данном документе; (xxvi) снижение концентрации циркулирующей DHODH (дигидрооротат дегидрогеназы) в плазме, сыворотке или других биологических жидкостях субъекта с состоянием, описанным в данном документе; (xxvii) снижение циркулирующих опухолевых клеток (СТС) в крови субъекта, страдающего от состояния, описанного в данном документе; (xxvii.i) снижение циркулирующей ДНК или РНК, связанных с опухолевыми клетками, в крови субъекта, страдающего от состояния, описанного в данном документе; (xxviii) снижение концентрации DHODH в биологическом образце (*например*, плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости (СМЖ)) или других биологических жидкостях субъекта, страдающего от состояния, описанного в данном документе; (xxviii) предупреждение сосудистой сети опухоли после операции; (xxix) улучшение нервной функции, *например*, слуха, равновесия, звона в ушах или зрения; (xxx) ингибирование или снижение патологического продуцирования DHODH; (xxxi)

стабилизация или уменьшение перитуморального воспаления или отека у субъекта; (xxxii) снижение концентрации DHODH или других ангиогенных или воспалительных медиаторов (*например*, цитокинов или интерлейкинов) в биологических образцах (*например*, плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости, моче или любых других биологических жидкостях); (xxxiii) ингибирование или уменьшение метаболизма или перфузии опухоли; (xxxiv) ингибирование или уменьшение ангиогенеза или васкуляризации; (xxxv) улучшение качества жизни, по данным оценки методами, хорошо известными в данной области техники (*например*, анкетированием симптомов или качества жизни). В определенных аспектах «эффективное количество» соединения относится к количеству соединения, указанному ниже.

Как используется в данном документе, термин «пожилой человек» относится к человеку в возрасте 65 лет или старше.

Как используется в данном документе, термин «человек среднего возраста» относится к человеку в возрасте от 30 до 64 лет.

Как используется в данном документе, термин «взрослый человек» относится к человеку в возрасте 18 лет или старше.

Как используется в данном документе, термин «ребенок» относится к человеку в возрасте от 1 до 18 лет.

Как используется в данном документе, термин «ребенок дошкольного возраста» относится к человеку в возрасте от 1 до 3 лет.

Как используется в данном документе, термин «младенец» относится к человеку в возрасте от рождения до 1 года.

Как используется в данном документе, термин «гидрофильный полимер» относится к органическим полимерам повторяющихся мономеров, содержащих гидрофильные группы, такие как гидроксильные группы. В контексте изобретения, описанного в данном документе, длина полимера и корреляционная вязкость имеет значение, то есть, полимеры с более высокой молекулярной массой, как правило, более вязкие. Для применения при получении промежуточного продукта, содержащего форму указанного соединения и полимер, длина пригодного полимера ограничена вязкостью. Выбранные полимеры имеют низкую вязкость и могут иметь некоторые свойства поверхностно-активных веществ; то есть, указанный полимер обладает способностью снижать поверхностное натяжение и взаимодействовать как с гидрофобными, так и с гидрофильными веществами. В данном контексте способность полимера иметь усиленный амфифильный характер может быть усилена наличием одного или более поверхностно-активных веществ. Соответственно, свойства выбранного полимера в контексте указанного соединения и наличия необязательных вспомогательных веществ, сбалансированы для обеспечения того, чтобы преодолевалась нерастворимость в воде, липофильная природа частиц указанного соединения и избегалась агрегация и образование волокон.

Как используется в данном документе, термин «состояние, описанное в данном документе» относится к острому миелоидному лейкозу (ОМЛ), включающему острый



миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз и острый нелимфоцитарный лейкоз, способный подвергаться влиянию ингибирования DHODH. Он также относится к воспалительным заболеваниям, включающим, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Как используется в данном документе, термины «субъект» и «пациент» употребляются взаимозаменяемо и относятся к индивидууму, подвергающемуся лечению состояния, описанного в данном документе. В конкретном варианте реализации изобретения указанный субъект представляет собой человека.

Как используется в данном документе, термины «терапия» и «лечение» могут ссылаться на любой протокол (протоколы), способ (способы), композиции, составы и/или агент (агенты), которые можно применять в предупреждении, лечении, поддержании или улучшении состояния или расстройства или их симптома (*например*, состояния, описанного в данном документе; состояния или симптома или состояния, связанного с ними), описанного в данном документе. В некоторых аспектах термины «терапия» и «лечение» относятся к биологической терапии, поддерживающей терапии и/или другим методам лечения, пригодные в лечении, поддержании, предупреждении или улучшении состояния или расстройства или их симптома, описанного в данном документе (*например*, симптома или состояния, описанного в данном документе, связанного с ним; состояния или симптома или состояния, описанного в данном документе, связанного с ними). В некоторых аспектах термин «терапия» относится к терапии, отличной от Соединения или его фармацевтической композиции. В определенных аспектах «дополнительная терапия» и «дополнительное лечение» относятся к терапии, отличной от лечения с применением Соединения или фармацевтической композиции.

Как используется в данном документе, термины «патология», «патологический» или «вызванный патологией» в контексте продуцирования DHODH, описанного в данном документе, относятся к индуцированной трансформацией онкогенной экспрессии DHODH опухолевыми клетками или другими клетками в среде опухоли. В другом аспекте экспрессия DHODH при хроническом или травматическом воспалительном состоянии охвачена данными терминами. В другом аспекте, в ответ на раздражители окружающей среды, клетки, которые дисрегулируют или сверхпродуцируют DHODH, также охвачены данными терминами. Как применимо, экспрессия DHODH поддерживает воспаление, ангиогенез и рост опухоли. Ингибирование или снижение патологической продукции DHODH Соединением можно оценить в моделях культур клеток и/или животных, гомогенатах опухолевой ткани, образцах крови, образцах мочи, СМЖ и тому подобном, как описано в данном документе.

Как используется в данном документе, термин «около» означает диапазон вокруг заданного значения, где результирующее значение по существу одинаково с явно упомянутым значением. В одном аспекте «около» означает в пределах 25% от заданного значения или диапазона. Например, фраза «около 70% по массе» включает, по меньшей мере, все значения от 52% до 88% по массе. В другом аспекте термин «около» означает в

пределах 10% от заданного значения или диапазона. Например, фраза «около 70% по массе» включает, по меньшей мере, все значения от 63% до 77% по массе. В другом аспекте термин «около» означает в пределах 7% от заданного значения или диапазона. Например, фраза «около 70% по массе» включает, по меньшей мере, все значения от 65% до 75% по массе.

Концентрации, количества, проценты и другие числовые значения могут быть представлены в данном документе в формате диапазона. Следует понимать, что такой формат диапазона используется просто для удобства и краткости и должен быть гибко интерпретирован для включения не только числовых значений, явно упоминаемых как пределы данного диапазона, но и включения всех отдельных числовых значений или поддиапазонов в пределах данного диапазона, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон явно упоминались.

## 1. СОСТАВЫ

Биодоступность перорально вводимых терапевтических агентов классифицируется в соответствии с Системой Биофармацевтической Классификации (BCS - Biopharmaceutical Classification System), руководством, предоставляемым Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) которое классифицирует лекарственные вещества на основе их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Данная система позволяет оценить влияние, которое будут оказывать факторы растворения, растворимости и проницаемости на поглощение перорального лекарственного средства. Влияние данных факторов на поглощение перорального лекарственного средства очень важно, так как 85% наиболее продаваемых лекарственных средств в США и Европе представляют собой пероральные. Согласно системе BCS, лекарственные средства класса BCS I представляют собой те агенты, которые являются очень проницаемыми и растворимыми, хорошо поглощаемыми, со скоростью поглощения, как правило, выше, чем скорость выделения. Лекарственные средства класса BCS II являются очень проницаемыми, но имеют низкую растворимость, причем биодоступность ограничена либо растворимостью в воде, либо скоростью растворения. В некоторых случаях может быть измерена корреляция между биодоступностью *in vivo* и скоростью растворения *in vitro* для агентов BCS II. Лекарственные средства класса BCS III высокорастворимы, но имеют низкую проницаемость. Хотя лекарственное средство может быть быстро растворено, поглощение может быть наоборот ограничено скоростью проникновения. Если состав не изменяет проницаемость или время прохождения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то могут применяться критерии класса I. Лекарственные средства класса BCS IV имеют низкую проницаемость и растворимость с низкой биодоступностью, либо в результате недостаточно хорошего поглощения, либо в результате высокопеременного поглощения в слизистой оболочке кишечника. Граница класса BCS определяет лекарственное средство как высокорастворимое, когда наивысшая дозировка растворима в менее чем 250 мл воды в диапазоне pH от 1 до 7,5, и, как очень проницаемое, когда степень поглощения у людей определена как превышающая 90%

введенной дозы на основе массового баланса или по сравнению с внутривенной контрольной дозой. Считается, что лекарственный продукт является быстрорастворимым, когда более 85% меченного количества лекарственного вещества растворяется в течение 30 минут с использованием аппарата USP I или II в объеме менее 900 мл буферного раствора.

Низкая растворимость и следующая от этого плохая биодоступность агента BCS II становится значительной проблемой фармацевтической разработки, поскольку труднорастворимые в воде агенты, как правило, выводятся из ЖКТ, прежде чем поглощаются в кровоток. Поскольку агенты BCS II плохо растворяются в желудке и ЖКТ, они также имеют тенденцию проявлять существенную разницу в их биодоступности и результирующей концентрации в плазме в зависимости от наличия или отсутствия пищи (как правило, упоминаемого в данном документе как «эффект приема пищи»), то есть, находится ли субъект в сытом или голодном состоянии при пероральном введении указанного агента.

Например, поглощение указанного агента может быть значительно выше, когда данный агент вводят после приема пищи, чем когда субъект не принимал пищу до введения. Не ограничиваясь теорией, различные фармакокинетики поглощения в сытом или голодном состоянии могут быть отнесены к любой или обоим из более высокой растворимости указанного липофильного соединения в жире или солубилизации, опосредованной желчными солями, которые выделяются в результате потребления пищи. Хотя данный фармакокинетический эффект может быть минимизирован при отсутствии пищи, полученная концентрация агента в плазме в присутствии пищи может привести к более высокой, чем ожидалось, концентрации в плазме. Для лекарственного средства с узким терапевтическим и токсическим окном это не являлось бы желательным. И наоборот, в отсутствие пищи желаемая терапевтическая концентрация в плазме может не быть достигнутой. Соответственно, эффект приема пищи представляет значительное препятствие в регулировании для одобрения FDA агента BCS II и должен рассматриваться в ранних этапах разработки лекарственного средства.

В идеале, чтобы минимизировать эффект приема пищи для поддержания однородного уровня в плазме и достижения желаемого терапевтического эффекта, состав агента BCS II должен усиливать водную растворимость указанного липофильного агента и должен минимизировать эффект приема пищи. Подходы к составам, предназначенным для повышения растворимости в воде агентов BCS II, могут включать комбинацию фармацевтически приемлемых органических растворителей или сорастворителей, поверхностно-активных веществ и модуляцию условий pH. В то время как существуют примеры таких составов, они часто имеют некоторые недостатки в отношении желудочной переносимости.

Также, в зависимости от способности указанного состава сбалансировать липофильность указанного агента с необходимостью гидрофильности, традиционные составы часто не могут вместить достаточное количество (дозовую нагрузку) агента в

дозированной форме, которая удобна для перорального введения. Например, субъекту может потребоваться употребить множество единиц дозированной формы для получения концентрации липофильного агента в плазме, которая обеспечивает желаемый терапевтический эффект. Составы с данным типом ограничения, таким образом, препятствуют соблюдению необходимой дозировки.

Несколько методик увеличения растворимости липофильных агентов, помимо усиления состава, включают идентификацию и выделение более растворимых полиморфных форм, гидратов или солей указанного агента.

Другие методики включают уменьшение размера частиц (то есть, микронизацию или системы наночастиц) для увеличения площади молекулярной поверхности растворяющегося твердого вещества в контакте со средой, таким образом, ускоряя растворение и потенциал биодоступности. Микронизация и другие подходы конструирования частиц могут включать тонкое измельчение кристаллической формы указанного агента, осаждение очень тонкоизмельченной формы указанного агента из раствора или образование меньшей частицы или аморфной формы либо путем распылительной сушки, либо путем сублимационной сушки агента из раствора. Некоторые методики уменьшения размера частиц уменьшают естественный или микронизированный размер частиц указанного агента до гораздо большей степени, что приводит к наночастицам в 1000 раз меньше, чем исходные. Некоторые другие методики наносят покрытие указанного агента на мелкие частицы с образованием дисперсии.

Также существуют подходы солюбилизации, основанные на применении системы растворителей, в результате чего солюбилизирующие агенты «переносят» агент BCS II в раствор и повышают смешиваемость указанного агента с водными средами. Эти и другие методики, известные специалистам в данной области техники, могут быть объединены с различными кристаллическими формами указанного агента (например, аморфной формой) или эвтектическими смесями для уменьшения термодинамических барьеров для растворения.

Хотя данные методики солюбилизации фокусируются на структуре, кристаллической форме и размере частиц указанного агента, их пригодность при изготовлении биодоступной пероральной дозированной формы зависит от многочисленных факторов, связанных с молекулярными взаимодействиями указанного агента со вспомогательными веществами в фармацевтическом составе. Эффект факторов, связанных с агентом, на пригодность данных методик солюбилизации требует значительной оценки, часто показывая, что в отдельности данные методики могут иногда являться ненадлежащими для достижения желаемого результата обеспечения или улучшения удовлетворительной растворимости и дозовой нагрузки в конечном составе или все, что можно получить, представляет собой скомпрометированный результат для перспектив сбыта.

Например, общая проблема, которую имеют данные методики в достижении желаемого результата улучшенной растворимости, состоит в том, что после образования

агента, имеющего уменьшенный размер частиц, физическое свойство очень маленьких частиц представляет собой их тенденцию к агломерации друг с другом и препятствованию потоку порошка. Хотя растворимость агента ВСS II может быть увеличена из пониженного размера частиц, удобство и практическая применимость указанного агента в объемном виде уменьшается. Одна из многих методик, наиболее часто применяемых в данной области техники для уменьшения или предотвращения агломерации нанесением на частицы покрытия, добавляет еще одну стадию к способу составления.

Альтернативный способ, применяемый для увеличения площади поверхности агента ВСS II без применения микронизации или наночастиц, и, таким образом, обеспечения или улучшения растворимости указанного агента, заключается в получении твердой дисперсии указанного агента в подходящей водорастворимой полимерной матрице с большой молекулярной массой. Твердая дисперсия содержит по меньшей мере два компонента: матрицу и молекулярную дисперсию активного агента в указанной матрице. Указанный агент (в виде кристаллических или аморфных частиц, необязательно, микронизированных или наночастиц) равномерно диспергирован в указанной полимерной матрице. Такой состав обеспечивает переход растворимости между указанным нерастворимым агентом и водной средой (например, жидкостью ЖКТ) и улучшает свойства растворения указанного агента при воздействии данной среды.

Не ограничиваясь теорией, молекулярные взаимодействия между водным растворителем и указанным агентом, когда агент равномерно диспергирован в матрице, улучшают растворимость данного агента. Без ограничения, твердые дисперсии могут быть физически классифицированы как эвтектическая смесь, твердый раствор, стекловидный раствор или суспензия, аморфный осадок в стекловидном или кристаллическом носителе, комплекс, комплексное образование или комбинация различных систем. Кроме того, твердые дисперсионные дозированные формы могут быть составлены с применением различных методик, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, путем совместного растворения указанного агента и полимера в растворителе с последующей распылительной сушкой, распылительной кристаллизацией, упариванием, отверждением, или обработкой микроволнами, смешивания и прямого сжатия, механического добавления при повышенной температуре, но ниже точки плавления, влажной грануляции, экструзионной сферонизации, слияния расплава, экструзии горячего расплава и тому подобного.

При правильном выборе одного или более полимеров растворимость как агента ВСS II, так и полученной композиции могут быть значительно увеличены. Полимеры, такие как, но не ограничиваясь ими, поливинилпирролидон (ПВП), как правило применяют для образования полимерной матрицы с агентом

Типичный способ получения твердой дисперсии включает совместное растворение указанного полимера и агента в растворителе. Данные материалы могут образовывать суспензионную или ненасыщенную смесь, или насыщенную или перенасыщенную смесь матрицы и растворителя. Затем указанный растворитель удаляют, чтобы оставить

комплексную смесь агента и полимера в качестве матрицы. Без ограничения, способы удаления растворителя включают осаждение, сублимационную сушку, вакуумную сушку или распылительную сушку. Однако идентификация общего растворителя или системы растворителей, которая эффективно растворяет указанный агент и матрицу, требует существенной оценки.

Например, если химические требования указанного полимера и агента требуют, чтобы количество растворителя, используемого для совместного растворения, было большим, процесс удаления растворителя становится дорогим и непрактичным. Хотя подходящие растворители могут быть найдены в подходящем объеме, растворители, которые считаются подходящими составителем, могут рассматриваться FDA, как токсичные, что делает их непрактичными для фармацевтического применения. В альтернативном варианте, применение поверхностно-активных веществ и солюбилизующих агентов для уменьшения количества применяемого растворителя может привести к недостаточной нагрузке указанного агента в дозированной форме и высоким концентрациям поверхностно-активных веществ. Такие измененные свойства указанного состава могут являться коммерчески нецелесообразными в лучшем случае или плохо переносимыми или даже токсичными в худшем случае.

Хотя для улучшения растворимости ряда агентов BCS II в продаже для фармацевтического применения применяли методику твердой дисперсии, способность эффективно реализовывать данную методику была затруднена потребностью в составах твердых дисперсий, которые образуют физически и химически стабильную смесь между полимерной матрицей и агентом в растворе, а также в твердом состоянии после образования указанной матрицы.

Например, полярная полимерная матрица может усиливать растворение, но, когда указанный полярный полимер совместно растворен с липофильным агентом, данные материалы могут по своей природе быть склонными к разделению фаз. Данная тенденция может быть увеличена, если указанный полярный полимер также является гигроскопичным. Результатом в обоих случаях является сниженная физическая стабильность. И наоборот, стабильная матрица, которая предотвращает изменения фаз агента в матрице, требует низкой молекулярной подвижности. Полимер, обеспечивающий низкую молекулярную подвижность, как правило имеет высокую молекулярную массу, что увеличивает сложность нахождения общего растворителя для как агента, так и для полимера. Если указанная матрица получена с применением менее полярного полимера, чтобы легче было найти общий растворитель, то скорость растворения может быть нарушена. Более того, было бы очень желательно найти оптимальный состав твердой дисперсии в сочетании с перспективным коммерческим производственным процессом.

Несмотря на многолетние исследования и разработки и, несмотря на его теоретическую перспективность, практическое применение подхода твердой дисперсии ограничено необходимостью использования метода проб и ошибок для разработки конкретной матрицы для конкретного агента, поскольку взаимодействие агента и

полимера при образовании полимерной матрицы не является понятным с научной точки зрения. Кроме того, многие из требований, применяемых к такому составу, являются взаимно несовместимыми, включая низкую гигроскопичность агента BCS II в сочетании с полимером, имеющим высокую гигроскопичность, необходимость быстрого растворения при сохранении долгосрочной физической и химической стабильности агента с полимерной матрицей, необходимость простоты коммерческого изготовления при масштабировании твердой дисперсии.

Например, в международной публикации заявки на патент WO2005/084639 описаны составы, содержащие лекарственное средство класса II, имеющее низкую пероральную биодоступность, вместе с гидрофобным полимером, совместно растворенным в общем растворителе, где указанный раствор формируют в небольшие твердые частицы и диспергируют в полимерной матрице. Усиление биодоступности происходит благодаря повышенной кинетике растворения из-за стабильной микронизации и быстрого высвобождения из указанного полимера в ЖКТ.

В другом примере в публикации заявки на патент США US2009/0098200 описаны твердые дисперсии, содержащие труднорастворимое биоактивное соединение, диспергированное и охарактеризованное в полимерной матрице, которая может содержать более одного полимера.

Хотя были предложены многочисленные и различные способы получения составов для труднорастворимых агентов, целесообразность применения любого из предложенных составов требует существенной оценки для каждого агента.

Соответственно, остается постоянная потребность в данной области техники и постоянный спрос на рынке фармацевтических композиций, обладающих простотой дозирования, с увеличенной дозовой нагрузкой и улучшенным растворением, менее подверженным эффекту приема пищи, которые пригодны для определенного агента.

Составы могут быть получены с применением фармацевтически приемлемого носителя, состоящего из материалов, которые считаются безопасными и эффективными и могут быть введены человеку, не вызывая нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий.

Как используется в данном документе, термин «носитель» относится ко всем компонентам, присутствующим в фармацевтической композиции, отличным от активного ингредиента, и включает, но не ограничиваясь ими, разбавители, связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, красители или наполнители.

Твердые дисперсии, такие как промежуточные продукты, высушенные распылительной сушкой, соединения 1, предложенные в данном документе, можно вводить перорально или парентерально в обычной форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, суспензии и сиропы. Подходящие составы могут быть получены способами, как правило используемыми с применением обычных органических или неорганических добавок,

таких как вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей или разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, ароматизаторов, консервантов, стабилизаторов, суспендирующих агентов, диспергирующих агентов, поверхностно-активных веществ, антиоксидантов или солюбилизаторов.

В одном аспекте указанный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, соединения 1, предложенный в данном документе, вводят перорально с применением композиции дозированной формы капсулы, где указанная капсула содержит указанный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, соединения 1, предложенный в данном документе, с или без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или несущей среды. Капсулы могут быть получены путем смешивания промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, соединения 1, предложенного в данном документе, с подходящим носителем или разбавителем и заполнения необходимого количества промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, соединения 1 или смеси в данных капсулах.

В другом аспекте в данном документе предложены композиции, содержащие эффективное количество соединения 1, предложенного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду, где указанный фармацевтически приемлемый носитель или несущая среда может содержать вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. Композиции могут быть составлены для содержания суточной дозы или удобной части суточной дозы в дозированной форме. В целом, указанную композицию получают в виде таблетки в соответствии с известными способами.

В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Указанная фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для обеспечения биодоступной пероральной дозированной формы.

Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, описанный в данном документе, содержит аморфную форму соединения 1 и полимер.

В одном аспекте форма соединения 1, применяемая в получении указанного промежуточного продукта, представляет собой аморфную форму. Преимущество указанной аморфной формы заключается в определенных свойствах, которые корректируют данную форму для применения в сухой смеси с дополнительными вспомогательными веществами. Преимущественные свойства аморфной формы включают уменьшенный размер частиц, повышенное распределение частиц и улучшенные характеристики потока, дисперсии и равномерности содержания в окончательной дозированной форме.

Аморфная форма, описанная в данном документе, может быть получена с



применением различных способов, известных специалистам в данной области техники. Методики получения аморфной формы хорошо известны в данной области техники и описаны в данном документе. Методика, выбранная для получения указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, содержащего аморфную форму указанного соединения и полимер, представляла собой распылительную сушку.

В одном аспекте форма соединения 1, применяемая в получении указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, представляет собой кристаллическую форму. Преимущество кристаллической формы заключается в более эффективном изготовлении промежуточного соединения, где жидкая дисперсия, содержащая указанную кристаллическую форму, полимер и необязательные вспомогательные вещества, совместно растворяют в системе растворителей с образованием жидкой дисперсии.

Используемая система растворителей может содержать один или более растворителей в определенных отношениях, где указанное соотношение растворителей обеспечивает оптимальный процесс растворения соединения 1 и полимера для получения жидкой дисперсии. Оптимальная смесь и соотношение растворителей в системе растворителей зависят от баланса дозовой нагрузки и количества и типа используемого полимера, в частности, от молекулярной массы указанного полимера.

Аспекты, описанные в данном документе, включают один или более растворителей, выбранных из ТГФ (тетрагидрофурана), MeOH (метанола), EtOH (этанола), ацетона, EtOH-95 (95% этанола), абсолютного EtOH (99,99% этанола), ДХМ (дихлорметана), ИПС (изопропанола), ДМСО (диметилсульфоксида), ДМФА (диметилформамида), воды или их смесей.

Аспект системы растворителей для применения, как описано в данном документе, может содержать ДХМ в смеси с по меньшей мере одним другим растворителем. Один аспект системы растворителей, содержащей ДХМ в смеси с по меньшей мере одним другим растворителем для применения, как описано в данном документе, может включать систему растворителей, выбранную из ДХМ:Ацетон, ДХМ:ДМСО, ДХМ:EtOH-95, ДХМ:абсолютный EtOH, ДХМ:ИПС, ДХМ:MeOH или ДХМ:ТГФ. Некоторые аспекты могут включать смесь растворителей, выбранную из ДХМ:ДМСО или ДХМ:MeOH.

Количество ДХМ, применяемого в системе смеси растворителей, как описано в данном документе, включает количество около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В одном аспекте количество ДХМ, применяемого в системе смеси растворителей, как описано в данном документе, включает количество в диапазоне от около 5% до около 10%, от около 10% до около 15%, от около 15% до около 20%, от около 20% до около 25%, от около 25% до около 30%, от около 30% до около 35%, от около 35% до около 40%, от около 40% до около 45%, от около 45% до около 50%, от около 50% до около 55%, от около 55% до около 60%, от около 60% до около 65%, от около 65% до около 70%, от около 70% до

около 75%, от около 75% до около 80%, от около 80% до около 85%, от около 85% до около 90%, от около 90% до около 95% или от около 95% до около 100%.

Количество другого растворителя, применяемого в системе смеси растворителей с ДХМ, как описано в данном документе, включает количество около 0%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном аспекте количество другого растворителя, применяемого в системе смеси растворителей с ДХМ, как описано в данном документе, включает количество в диапазоне от около 0% до около 5%, от около 5% до около 10%, от около 10% до около 15%, от около 15% до около 20%, от около 20% до около 25%, от около 25% до около 30%, от около 30% до около 35%, от около 35% до около 40%, от около 40% до около 45%, от около 45% до около 50%, от около 50% до около 55%, от около 55% до около 60%, от около 60% до около 65%, от около 65% до около 70%, от около 70% до около 75%, от около 75% до около 80%, от около 80% до около 85%, от около 85% до около 90% или от около 90% до около 95%.

В одном аспекте количество ДХМ, применяемого в системе растворителей, как описано в данном документе, включает количество в диапазоне от около 10% до около 100%, количество в диапазоне от около 30% до около 87%, количество в диапазоне от около 50% до около 86%, количество в диапазоне от около 33% до около 87% или количество в диапазоне от около 65% до около 87%.

В одном аспекте количество другого растворителя, применяемого в системе смеси растворителей с ДХМ, как описано в данном документе, включает количество в диапазоне от около 0% до около 100%, количество в диапазоне от около 5% до около 13%, количество в диапазоне от около 50% до около 86%, количество в диапазоне от около 33% до около 87,5% или количество в диапазоне от около 65% до около 87,5%.

В одном аспекте соотношение количества ДХМ и другого растворителя, применяемого в системе смеси растворителей с ДХМ (где указанное соотношение выражено в виде ДХМ:растворитель), как описано в данном документе, включают отношения ДХМ:ацетон, ДХМ:ДМСО, ДХМ:EtOH-95, ДХМ:абсолютный EtOH, ДХМ:ИПС, ДХМ:MeOH или ДХМ:ТГФ.

В одном аспекте соотношение ДХМ:ацетон может составлять около 50:50. В одном аспекте соотношение ДХМ:ДМСО может составлять около 50:50, около 65:35, около 77:23, около 80:20 или около 95:5. В одном аспекте соотношение ДХМ:EtOH может составлять около 80:20. В одном аспекте соотношение ДХМ:EtOH-95 может составлять около 50:50, около 80:20, около 86:14, 87:13 или около 87,5:12,5. В одном аспекте соотношение ДХМ:ИПС может составлять около 50:50. В одном аспекте соотношение ДХМ:MeOH может составлять около 50:50, около 80:20, около 86:14, 87:13 или около 87,5:12,5. В одном аспекте соотношение ДХМ:ТГФ может составлять около 33:67.

Другой фактор в дизайне оптимальной системы растворителей включает количество и тип используемых вспомогательных веществ, в частности, вспомогательных веществ, которые влияют на амфифильный характер указанного полимера и

соответствующей полимерной матрицы промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, где гидрофобное и гидрофильное взаимодействие указанного полимера с соединением 1 в конечном итоге затронуто в среде желудка.

В одном аспекте применяемый полимер представляет собой гидрофильный полимер.

Один из факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из гидрофильных матриц, включает вязкость полимера, соотношение полимера к лекарственному средству, смеси полимеров, давление сжатия, толщину таблетки, размер частиц лекарственного средства, pH матрицы, включенный воздух в таблетках, молекулярный размер лекарственного средства, молекулярную геометрию лекарственного средства, растворимость лекарственного средства, наличие вспомогательных веществ или добавок, а также режим включения данных веществ (Patel VF, Patel NM. Statistical Evaluation of Influence of Viscosity and Content of Polymer on Dipyridamole Release From Floating Matrix Tablets: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*. 2007; 8(3): Article 69).

В одном аспекте применяемый полимер выбран из ПВП.

Также охвачен способ получения твердой дисперсии содержащей аморфную форму соединения 1 и указанный полимер.

Указанная твердая дисперсия может быть изготовлена с применением любого из способов образования матрицы, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими: испарение растворителя, удаление растворителя, распылительную сушку, инкапсуляцию с применением инверсии фаз, спонтанное эмульгирование, коацервацию, инкапсуляцию с применением горячего расплава, экструзию горячего расплава, распылительную кристаллизацию, дробление и измельчение. Понятно, что указанная твердая дисперсия может быть дополнительно обработана в оральную дозированную форму с применением любого из стандартных фармацевтических методик, включающих, но не ограничиваясь ими, таблетирование, экструзионную сферонизацию и нанесение покрытия методом псевдооживленного слоя для дозированных форм с множеством частиц и наполнение капсул.

Хотя основной причиной адгезии и предупреждения агрегации является природа полимера (полимеров), образующего указанную матрицу, и способы получения известны специалистам в данной области техники, необходима значительная оценка для получения указанной полимерной матрицы твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения 1 и полимер.

В одном аспекте указанный способ включает совместное растворение соединения 1 и указанного полимера в системе растворителей для образования жидкой дисперсии и затем удаление растворителя.

В одном аспекте образовавшийся промежуточный продукт представляет собой твердую дисперсию.

В одном аспекте способ образования твердой дисперсии включает удаление указанного растворителя подходящим способом, включающим распылительную сушку

раствора, содержащего растворенный полимер и диспергированные мелкие частицы соединения 1. Другой способ включает растворение полимера и растворение или суспендирование соединения и затем разбавление данного раствора большим объемом контрагента для указанного полимера и соединения 1, где указанный растворитель по существу является смешиваемым с указанным контрагентом.

В одном аспекте указанный раствор содержит смесь соединения с полимером, совместно растворенную в общем растворителе, а затем высушенную распылительной сушкой с образованием микрочастиц. Указанная полимерная система действует как матрица для более быстрого растворения соединения 1 из-за повышения площади поверхности путем поддержания микронизированного размера частиц соединения.

Полученный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой (SDI) затем смешивают с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами для применения при получении дозированной формы таблеток или капсул для перорального введения.

Дозовая нагрузка соединения 1 в растворе для распылительной сушки может находиться в диапазоне от около 1% до около 90% (мас/мас), от около 1% до около 50% мас/мас, от 20% до около 70% мас/мас, от 20% до около 60% мас/мас, от 30% до около 40% мас/мас или от около 20% до около 30% мас/мас.

В одном аспекте указанная аморфная форма соединения 1 образуется во время получения указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой.

Также описано применение указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, в фармацевтической композиции, содержащей данный промежуточный продукт в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для обеспечения биодоступной пероральной дозированной формы.

#### **Вспомогательные вещества**

Указанный состав может содержать одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества включают растворители, сорастворители, эмульгаторы, пластификаторы, поверхностно-активные вещества, загустители, модификаторы pH, смягчающие вещества, антиоксиданты и хелатирующие агенты, смачивающие агенты и водопоглощающие агенты. Указанный состав также может содержать одну или более добавок, например, красителей, цветных пигментов, перламутровых агентов, дезодораторов и маскирователей запаха.

Другие подходящие вспомогательные вещества, которые могут быть выбраны, известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, наполнители или разбавители (*например*, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция и тому подобное), связующее (*например*, целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль или крахмал и тому

подобное), разрыхлитель (*например*, натрий крахмалгликолят, кроскармеллозу натрия и тому подобное), смазывающий агент (*например*, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия и тому подобное), ароматизатор (*например*, лимонная кислота или ментол и тому подобное), консервант (*например*, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен и тому подобное), стабилизатор (*например*, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота и тому подобное), суспендирующий агент (*например*, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия и тому подобное), диспергирующий агент (*например*, гидроксипропилметилцеллюлоза и тому подобное), поверхностно-активные вещества (*например*, лаурилсульфат натрия, полоксамер, полисорбаты и тому подобное), антиоксиданты (*например*, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), бутилгидрокситолуол (BHT) и тому подобное) и солюбилизаторы (*например*, полиэтиленгликоли, SOLUTOL<sup>®</sup>, GELUCIRE<sup>®</sup> и тому подобное). Указанное эффективное количество соединения 1, предложенного в данном документе, в фармацевтической композиции, может находиться на уровне, который будет осуществлять желаемый эффект.

Разбавители, также упоминаемые в данном документе как «наполнители», как правило, необходимы для увеличения массы твердой дозированной формы, так что обеспечивается практический размер для прессования таблеток или образования шариков и гранул. Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются ими, дегидрат фосфата дикальция, сульфат кальция, лактозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, хлорид натрия, сухой крахмал, гидролизованные крахмалы, прежелатинизированный крахмал, диоксид кремния, оксид титана, оксид титана, силикат магния алюминия и порошкообразный сахар.

Диспергаторы включают, среди прочего, воду, физиологический фосфатный солевой раствор (ФСБ), солевой раствор, глюкозу, лаурилсульфат натрия (ЛСН), поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ) и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). Связующие применяют для придания когезионных свойств твердому дозированному составу, и, таким образом, гарантируют, что таблетка, шарик или гранула остаются неизменными после образования дозированных форм. Подходящие связующие материалы включают, но не ограничиваются ими, крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (включающие сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, натуральные и синтетические камеди, такие как акация, трагакант, альгинат натрия, целлюлозу, включающую гидроксипропилметилцеллюлозу («ГПМЦ»), микрокристаллическую целлюлозу («МКЦ»), гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и вигум, и синтетические полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, метилметакрилатные сополимеры, аминоксилметакрилатные сополимеры, полиакриловая кислота/полиметакриловая кислота и поливинилпирролидон (ПВП).

Смазывающие агенты применяют для облегчения производства таблеток. Примеры подходящих смазывающих агентов включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицеринбегенат, полиэтиленгликоль, тальк, натрий стеарилфумарат, аэрозольный порошковый диоксид кремния и минеральное масло.

Разрыхлители используются для облегчения разрушения дозированной формы или; «разрушение» после введения, и, как правило, включают, но не ограничиваются ими, крахмал, крахмалгликолят натрия, натрий карбоксиметилкрахмал, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, глины, целлюлозу, альгинат, камеди или перекрестно-сшитые полимеры, такие как перекрестно-сшитый ПВП (Crospovidone, POLYPLASDONE XL), кроскармеллозу натрия.

Стабилизаторы применяют для ингибирования или замедления реакций разложения активного ингредиента, которые включают, в качестве примера, реакции окисления.

Поверхностно-активные вещества могут представлять собой анионные, катионные, амфотерные или неионогенные поверхностно-активные агенты. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, те, которые содержат карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают соли натрия, калия, аммония длинноцепочечных алкилсульфонатов и алкиларилсульфонатов, таких как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как натрий додецилбензолсульфонат; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат натрия, и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия.

Катионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, четвертичные аммониевые соединения, такие как бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, цетримоний хлорид, стеарилдиметилбензиламмоний хлорид, полиоксиэтилен и кокосовый амин. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают этиленгликоль моностеарат, пропиленгликоль миристат, глицерил моностеарат, глицерил стеарат, полиглицерил-4-олеат, ацилат сорбитана, ацилат сахарозы, ПЭГ-150 лаурат, ПЭГ-400 монолаурат, полиоксиэтилен монолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, цетиловый эфир ПЭГ-1000, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, I полоксамер 401, стеароил моноизопропаноламид и гидрогенизированный жирный амид полиоксиэтилена. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают натрий N-додецил-L-аланин, натрий N-лаурилминодипропионат, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

При желании указанные таблетки, шарики, гранулы или частицы могут также содержать незначительное количество нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, красители, буферные агенты pH или консерванты.

Указанный состав может находиться в форме таблетки, капсулы, минитаблетки,

наполненной таблетки, осмотического устройства, взвеси, дисперсии или суспензии. В предпочтительном аспекте указанный состав представляет собой твердый пероральный дозированный состав, такой как таблетка, композиция множества частиц или капсула.

Соединение 1 можно вводить в составе, где промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащий соединение 1 в аморфной форме и гидрофильный полимер, такой как ПВП, находится в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. Указанные фармацевтические составы могут быть изготовлены с применением стандартных методик, известных специалистам в данной области техники.

### **Немедленное Высвобождение**

В одном аспекте указанная композиция включена в состав немедленного высвобождения. Предпочтительно, соединение 1 находится в форме микрочастиц промежуточных продуктов, высушенных распылительной сушкой, содержащих аморфную форму соединения 1 и полимер. Указанные микрочастицы стабилизированы против агрегации полимером; следовательно, можно применять любую из стандартных пероральных дозированных форм таблеток или капсул. Указанные микрочастицы могут быть дополнительно составлены в таблетки, взвеси или дисперсии для перорального введения или помещены в капсулы, такие как желатиновые капсулы.

Матрица полимера указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, предпочтительно является пористой или иным образом позволяет быстрое растворение соединения 1 в жидкостях желудочно-кишечного тракта. Это позволяет быстрое растворение соединения 1 без уменьшения площади эффективной поверхности частиц агломерацией нерастворенных частиц. Матрица, которая является биоадгезивной, дополнительно усиливает поглощение путем удерживания частиц в желудке или верхнем отделе кишечника в то время как указанное соединение поглощается.

### **Контролируемое Высвобождение**

Фармацевтические композиции замедленного высвобождения/отсроченного высвобождения могут быть получены путем комплексообразования SDI с фармацевтически приемлемой ионообменной смолой и покрытия таких комплексов. Указанный SDI покрыт веществом, которое будет действовать в качестве барьера для контроля диффузии соединения 1 из его основного комплекса в желудочно-кишечные жидкости. Необязательно, указанный SDI покрыт полимерной пленкой, нерастворимой в кислой среде желудка, и растворимой в основной среде нижнего отдела ЖКТ, с получением конечной лекарственной формы, которая высвобождает менее 10% от дозовой нагрузки внутри желудка.

Примеры подходящих материалов покрытия для контролируемого высвобождения включают, но не ограничиваются ими, целлюлозные полимеры, такие как фталат ацетат целлюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы; фталат

поливинилацетата, полисахариды, полимеры и сополимеры акриловой кислоты или метакриловая смола.

Кроме того, указанный материал покрытия может содержать обычные носители; такие как пластификаторы, пигменты, красители, вещества, способствующие скольжению, стабилизаторы, порообразователи и поверхностно-активные вещества.

Соответственно, скорость высвобождения может быть изменена путем нанесения покрытия таблетки сахарами, кишечнорастворимыми полимерами или желатином для изменения растворения таблетки. Преждевременное растворение таблетки во рту может быть предотвращено покрытием гидрофильными полимерами, такими как ГПМЦ (класса, имеющего повышенную длину полимера и более высокую вязкость), или желатином, что приводит к растворению в желудке.

Указанная композиция также может быть сконструирована для продления периода времени высвобождения путем увеличения соотношения соединения 1 и носителя, с растягиванием высвобождения на около 80% в течение около 90 минут (*in vitro*). Считается, что повышенная относительная концентрация соединения имеет эффект увеличения эффективного размера домена лекарственного средства в полимерной матрице. Увеличенный размер домена лекарственного средства приводит к более медленному растворению лекарственного средства. В случае полимерной матрицы, содержащей определенные типы гидрофильных полимеров, указанный полимер будет действовать в качестве мукоадгезивного материала и увеличивать время удержания указанного лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. Увеличенные скорости растворения лекарственного средства в сочетании с мукоадгезивными свойствами указанной полимерной матрицы приводят к (1) увеличенному поглощению лекарственного средства и (2) снижению различий, наблюдаемых в сытом и голодном состоянии для лекарственных средств класса BCS II.

Твердые пероральные дозированные составы, описанные в данном документе, можно применять для лечения различных заболеваний и расстройств. Данные составы улучшили биодоступность по сравнению с составами, которые не содержат указанных биоадгезивных полимеров. Данные составы предназначены для облегчения диффузии лекарственного средства в кишечную ткань. Данные составы могут быть сконструированы для медленного, быстрого или постадийного (пульсирующего) высвобождения лекарственного средства.

Соответственно, в данной заявке предложены фармацевтические композиции, имеющие увеличенную дозовую нагрузку и улучшенную растворимость, не подверженную эффекту приема пищи.

#### СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Также в данном документе охвачены способы лечения состояний, описанных в данном документе. В одном аспекте способы лечения состояния, описанного в данном документе, включают введение соединения 1 в виде терапии индивидуального агента пациенту, нуждающемуся в этом. В определенном аспекте в данном документе



представлен способ лечения состояния, описанного в данном документе, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 в виде индивидуального агента. В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения состояния, описанного в данном документе, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 в виде индивидуального активного ингредиента, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду.

В другом аспекте способы лечения состояния, описанного в данном документе, включают введение соединения 1 в комбинации с другой терапией пациенту, нуждающемуся в этом. Такие способы могут включать введение соединения 1 перед, одновременно или последовательно с введением дополнительной терапии. В некоторых аспектах такие способы включают аддитивный или синергетический эффект. В определенном аспекте в данном документе представлен способ лечения состояния, описанного в данном документе, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения 1 и эффективного количества другой терапии.

В определенных аспектах любое состояние, которое восприимчиво к ингибированию продуцирования DHODH, можно лечить в соответствии со способами, предложенными в данном документе. В другом определенном аспекте указанное состояние, подвергающееся лечению в соответствии со способами, предложенными в данном документе, представляет собой лейкоз, выбранный из группы, состоящей из острого или хронического лейкоза, где указанный острый лейкоз выбран из острого лимфоцитарного лейкоза, острых миелоцитарных лейкозов, таких как миелобластные, промиелоцитарные, миеломоноцитарные, моноцитарные лейкозы, эритролейкоз или миелодиспластический синдром; и где указанный хронический лейкоз выбран из хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза; или полицитемии vera; и тому подобного

#### Дозировка и Введение

В соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, соединение или его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, множеством путей в количествах, которые приводят к полезному или терапевтическому эффекту. Соединение 1 или его фармацевтическую композицию можно перорально вводить субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами лечения состояния, описанными в данном документе. Пероральное введение соединения 1 или его фармацевтической композиции может облегчить субъектам, нуждающимся в таком лечении, следование режиму приема указанного соединения или фармацевтической композиции. Таким образом, в определенном аспекте соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят перорально субъекту, нуждающемуся в этом.

Фармацевтические композиции или формы соединения 1, предложенные в данном документе, можно вводить перорально, с или без пищи или воды.

Другие пути введения включают, но не ограничиваются ими, внутривенные, внутрикожные, интратекальные, внутримышечные, подкожные, интраназальные, ингаляционные, трансдермальные, местные, трансмукозальные, внутричерепные, внутриопухолевые, эпидуральные и интрасиновиальные. В одном аспекте соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят системно (*например*, парентерально) субъекту, нуждающемуся в этом. В другом аспекте соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят локально (*например*, внутриопухолево) субъекту, нуждающемуся в этом. В одном аспекте соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят путем, позволяющим указанному соединению пересекать гематоэнцефалический барьер (*например*, перорально).

В соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, которое включает введение соединения 1 в комбинации с одной или более дополнительных терапий, указанное соединение и одна или более дополнительных терапий можно вводить одним и тем же путем или разными путями введения.

Дозировка и частота введения соединения 1 или его фармацевтической композиции, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, будут эффективны при минимизации любых побочных эффектов. Точная дозировка и частота введения соединения 1 или его фармацевтической композиции могут быть определены практикующим врачом в свете факторов, связанных с субъектом, нуждающимся в лечении. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают серьезность указанного состояния заболевания, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию (комбинации) лекарственных средств, реакции чувствительности и толерантность/ответ на терапию. Дозировка и частота введения соединения 1 или его фармацевтической композиции могут быть скорректированы с течением времени для обеспечения достаточных уровней соединения или для поддержания желаемого эффекта.

В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии со способами лечения состояния, описанными в данном документе, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии со способами лечения состояния, описанными в данном документе, один раз, два раза, три раза или четыре раза через день (*то есть*, в чередующиеся дни), один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые два дня, один раз в три дня, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые четыре дня, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые 5 дней, один раз, два раза, три раза или четыре раза в неделю, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые две недели, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые три недели, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые четыре недели, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые 5 недель, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые 6 недель, один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые 7 недель или один раз, два раза, три раза или четыре раза каждые

8 недель. В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту в соответствии со способами лечения состояния, описанными в данном документе, в циклах, где указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят в течение определенного периода времени с последующим затем периодом отдыха (*то есть*, указанное соединение или фармацевтическую композицию не вводят в течение определенного периода времени).

В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами лечения новообразования, предложенными в данном документе, при дозировке и частоте введения, которая достигает одного или более из следующего: (i) уменьшает продуцирование и/или концентрацию DHODH или других ангиогенных или воспалительных медиаторов или изменение кровотока или метаболизма опухоли или перитуморального воспаления или отека у субъекта, страдающего от состояния, описанного в данном документе, или у модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (ii) уменьшает концентрацию одного, двух, трех или более или всех из следующего у субъекта с новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека: DHODH; (iii) уменьшает или снижает серьезность указанного новообразования и/или одного или более симптомов, связанных с ним, у субъекта с данным новообразованием; (iv) уменьшает количество симптомов и/или продолжительность одного или более симптомов, связанных с указанным новообразованием у субъекта с данным новообразованием; (v) предотвращает начало, прогрессирование или рецидив одного или более симптомов, связанных с указанным новообразованием, у субъекта с данным новообразованием или у модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (vi) уменьшает размер опухоли у субъекта с указанным новообразованием или в модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (vii) снижает ангиогенез, связанный со злокачественным новообразованием у субъекта или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; и/или (viii) усиливает или улучшает терапевтический эффект другой терапии у субъекта с указанным новообразованием или у модели на животных с предварительно установленной опухолью человека.

В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами лечения опухолевого или неопухолевого состояния, предложенными в данном документе, при дозировке и частоте введения, которая приводит к одному или более из следующего: (i) снижение количества циркулирующих опухолевых клеток (СТК) в крови субъекта с указанным опухолевым или неопухолевым состоянием или модели животных с предварительно установленной опухолью человека; (ii) снижение циркулирующей ДНК или РНК, связанной с опухолевыми клетками, в крови субъекта, страдающего от указанного состояния; (iii) выживание пациентов с указанным опухолевым или неопухолевым состоянием около 6 месяцев или более, около 7 месяцев или более, около 8

месяцев или более, около 9 месяцев и более или около 12 месяцев или более; (iv) регрессия опухоли, связанной с указанным опухолевым состоянием и/или ингибирование прогрессирования опухоли, связанной с указанным опухолевым состоянием, у субъекта с данным опухолевым состоянием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (v) снижение роста указанного новообразования и/или уменьшение размера (*например*, объема, площади поперечного сечения или диаметра) опухолей, связанных с указанным новообразованием, у субъекта с данным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (vi) размер опухоли, связанной с указанным новообразованием, поддерживается и/или опухоль не увеличивается или увеличивается в меньшей мере, чем увеличение аналогичной опухоли у субъекта с указанным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека после введения стандартной терапии, измеренное обычными методами, доступными специалисту в данной области техники, такими как ректальное пальпирование, ультразвуковое исследование (*например*, трансректальное ультразвуковое исследование), сканирование КТ, сканирование PET, МРТ с динамическим контрастированием и МРТ; (vii) снижение в образовании опухоли, связанной с указанным новообразованием, у субъекта с данным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (viii) искоренение, удаление или контроль над первичными, местными и/или метастатическими опухолями, связанными с указанным новообразованием, у субъекта с данным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (ix) снижение количества или размера метастазов, связанных с указанным злокачественным новообразованием, у субъекта с данным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека; (x) снижение или ингибирование рецидива опухоли; (xi) уменьшение отека или воспаления, связанного с опухолью; (xii) ингибирование или уменьшение васкуляризации опухоли; (xiii) снижение патологического ангиогенеза; и/или (x) снижение роста предварительно установленной опухоли или новообразования и/или уменьшение размера (*например*, объема, площади поперечного сечения или диаметра) предварительно установленной опухоли у субъекта со злокачественным новообразованием или модели на животных с предварительно установленной опухолью человека.

В определенных аспектах соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии со способами лечения неопухолевого состояния, предложенными в данном документе, при дозировке и частоте введения, которая достигает одного или более из следующего: (i) уменьшает продуцирование или концентрацию DHODH или других ангиогенных или воспалительных медиаторов; (ii) уменьшает концентрацию одного, двух, трех или более из следующего у субъекта с указанным неопухолевым состоянием или модели на животных: DHODH; (iii) уменьшает или снижает серьезность указанного неопухолевого состояния и/или одного или более симптомов, связанных с ним, у субъекта с данным

неопухолевым состоянием; (iv) уменьшает количество симптомов и/или продолжительность одного или более симптомов, связанных с указанным неопухолевым состоянием у субъекта с данным неопухолевым состоянием; (v) предотвращает начало, прогрессирование или рецидив одного или более симптомов, связанных с указанным неопухолевым состоянием, у субъекта с данным неопухолевым состоянием; (vi) снижает воспаление, связанное с указанным неопухолевым состоянием; (vii) снижает патологический ангиогенез, связанный с указанным неопухолевым состоянием у субъекта или модели на животных; и/или (viii) усиливает или улучшает терапевтический эффект другой терапии у субъекта с указанным неопухолевым состоянием или модели на животных.

В одном аспекте способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции. Указанную дозу можно вводить так часто, как определено эффективным (*например*, один раз, два раза или три раза в сутки, через день, один раз или два раза в неделю, раз в две недели или ежемесячно). В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 0,1 миллиграмма (мг) до около 30000 мг, от около 1 мг до около 10000 мг, от около 5 мг до около 1000 мг, от около 10 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 150 мг до около 500 мг, от около 150 мг до около 8000 мг, от около 250 мг до около 8000 мг, от около 300 мг до около 8000 мг или от около 500 мг до около 8000 мг или любой диапазон между ними. В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения или его фармацевтической композиции около 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг или 40 мг. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции около 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 1000 мг, 1600 мг, 3200 мг, 4000 мг, 4500 мг, 5000 мг, 5500 мг, 6000 мг, 7000 мг, 7500 мг, 8000 мг и тому подобное.

В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции по меньшей мере около 0,1 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 1000 мг, 1600 мг, 3200 мг, 4000 мг, 4500 мг, 5000 мг, 5500 мг, 6000 мг, 7000 мг, 7500 мг, 8000 мг и тому подобное. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение

субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции по меньшей мере около 35 мг, по меньшей мере около 40 мг, по меньшей мере около 45 мг, по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 70 мг или по меньшей мере около 80 мг.

В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции от около 20 мг до около 500 мг, от около 40 мг до около 500 мг, от около 40 мг до около 200 мг, от около 40 мг до около 150 мг, от около 75 мг до около 500 мг, от около 75 мг до около 450 мг, от около 75 мг до около 400 мг, от около 75 мг до около 350 мг, от около 75 мг до около 300 мг, от около 75 мг до около 250 мг, от около 75 мг до около 200 мг, от около 100 мг до около 200 мг или любой диапазон между ними. В других конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции около 20 мг, 35 мг, 40 мг, 50 мг 60 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг или 300 мг. В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения или его фармацевтической композиции около 350 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1600 мг, 3200 мг, 4000 мг, 4500 мг, 5000 мг, 5500 мг, 6000 мг, 7000 мг, 7500 мг, 8000 мг и тому подобное. В некоторых аспектах единичную дозу соединения или его фармацевтической композиции вводят субъекту один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки; один раз, два или три раза через день (*то есть*, в чередующиеся дни); один раз, два раза или три раза каждые два дня; один раз, два раза или три раза каждые три дня; один раз, два раза или три раза каждые четыре дня; один раз, два раза или три раза каждые пять дней; один раз, два раза или три раза в неделю, раз в две недели или ежемесячно, и указанную дозу можно вводить перорально.

В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 20 мг до около 500 мг в сутки. В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозировки соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 80 мг до около 500 мг в сутки, от около 100 мг до около 500 мг в сутки, от около 80 мг до около 400 мг в сутки, от около 80 мг до около 300 мг в сутки, от около 80 мг до около 200 мг в сутки, от около 200 мг до около 300 мг в сутки, от около 200 мг до около 400 мг в сутки, от около 200 мг до около 500 мг в сутки или любой диапазон между ними.

В конкретном аспекте способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение единичной дозы около 200 мг соединения 1 или его фармацевтической композиции один раз в сутки. В другом аспекте способ лечения

состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы около 100 мг соединения 1 или его фармацевтической композиции два раза в сутки. В другом конкретном аспекте способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение единичной дозы около 50 мг соединения 1 или его фармацевтической композиции четыре раза в сутки. В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, единичной дозы от около 100 мг до около 250 мг, от около 150 мг до около 250 мг, от около 175 мг до около 250 мг, от около 200 мг до около 250 мг или от около 200 мг до около 225 мг соединения 1 или его фармацевтической композиции два раза в сутки.

В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая выражается как мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ). Указанные  $\text{мг}/\text{м}^2$  для соединения можно определить, например, путем умножения фактора преобразования для животного на дозу у животного в мг на килограмм ( $\text{мг}/\text{кг}$ ) для получения дозы в  $\text{мг}/\text{м}^2$  для эквивалента дозы у человека. Для заявок в регулирующие органы на регистрацию FDA может рекомендовать следующие факторы преобразования: Мышь=3, Хомяк=4,1, Крыса=6, Морская свинка=7,7. (по данным Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep. 50(4):219-244 (1966)). Рост и вес человека могут быть использованы для расчета площади поверхности тела человека с использованием формулы Бойда площади поверхности тела. В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или его фармацевтической композиции в количестве, которое находится в диапазоне от около 0,1  $\text{мг}/\text{м}^2$  до около 1000  $\text{мг}/\text{м}^2$  или любой диапазон между ними.

Другие неограничивающие примерны доз соединения 1 или фармацевтической композиции, которые можно применять в способах лечения состояния, описанного в данном документе, включают количества в мг на кг массы субъекта или образца. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,01  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,1  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 1  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 10  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 100  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 150  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 250  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$  или от около 300  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 500  $\text{мг}/\text{кг}$ . В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 100  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 50  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 25  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 10  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 5  $\text{мг}/\text{кг}$ , от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 1  $\text{мг}/\text{кг}$  или от около 0,001  $\text{мг}/\text{кг}$  до около 0,01  $\text{мг}/\text{кг}$ . В соответствии с данными аспектами

указанная доза может быть введена один раз, два раза или три раза в сутки, через день, или один раз или два раза в неделю, и указанную дозу можно вводить перорально.

В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг или от около 0,01 мг/кг до около 0,1 мг/кг. В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции, которая находится в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 2 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1,2 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг или от около 0,5 мг/кг до около 1,5 мг/кг. В соответствии с данными аспектами указанная доза может быть введена один раз, два раза или три раза в сутки, через день, или один раз или два раза в неделю, и указанную дозу можно вводить перорально.

В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 2 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 2 мг/кг или от около 1 мг/кг до около 1,5 мг/кг два раза в сутки. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции около 0,1 мг/кг, около 0,2 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,4 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,6 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,9 мг/кг или около 1 мг/кг два раза в сутки. В определенных конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг или около 2 мг/кг два раза в сутки.

В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает целевой концентрации в плазме указанного соединения у субъекта с опухолевым или неопухолевым состоянием или у модели на животных (*например*, модели на животных с предварительно установленной опухолью человека). В определенном аспекте способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом,



соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает целевой концентрации в плазме указанного соединения, которая находится в диапазоне от около 0,001 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 10 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 10 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 500 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 200 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 100 мкг/мл или от около 0,1 мкг/мл до около 75 мкг/мл у субъекта с опухолевым или неопухолевым состоянием или у модели на животных (*например*, модели на животных с предварительно установленной опухолью человека). В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает концентрации в плазме указанного соединения, которая находится в диапазоне от около 0,1 мкг/мл до около 50 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 25 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 20 мкг/мл или от около 5 мкг/мл до около 10 мкг/мл у субъекта с опухолевым или неопухолевым состоянием или у модели на животных (*например*, модели на животных с предварительно установленной опухолью человека). Для достижения таких концентраций в плазме соединение 1 или его фармацевтическую композицию можно вводить при дозах, которые варьируются от 0,001 мкг до 100000 мг, в зависимости от пути введения. В определенных аспектах последующие дозы соединения 1 могут быть отрегулированы соответственно на основе концентраций в плазме указанного соединения, достигнутых с исходными дозами данного соединения или его фармацевтической композиции, введенных субъекту.

В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает целевой концентрации в плазме DHODH у субъекта с опухолевым или неопухолевым состоянием или у модели на животных (*например*, модели на животных с предварительно установленной опухолью человека). В определенном аспекте способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает целевой концентрации в плазме DHODH, которая находится в диапазоне от около 0,1 пг/мл до около 100 мг/мл, от около 0,1 пг/мл до около 1 мг/мл, от около 0,1 пг/мл до около 500 мкг/мл, от около 0,1 пг/мл до около 500 мкг/мл, от около 0,1 пг/мл до около 100 мкг/мл или от около 4 пг/мл до около 10 мкг/мл у субъекта состоянием, описанным в данном документе, или модели на животных (*например*, модели на животных с предварительно установленной опухолью человека). Для достижения таких концентраций в плазме соединение 1 или его фармацевтическую композицию можно вводить при дозах, которые варьируются от 0,1 пг до 100000 мг, в зависимости от пути введения. В определенных аспектах последующие дозы соединения 1 или его фармацевтической композиции могут быть отрегулированы соответственно на основе концентраций в плазме DHODH, достигнутых с исходными дозами данного соединения или его фармацевтической композиции, введенных субъекту.

В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 или его фармацевтической композиции при дозировке, которая достигает желаемых соотношений концентрации в ткани с концентрацией в плазме указанного соединения по данным определения, *например*, с помощью любых методик визуализации, известных в данной области техники, таких как ауторадиография всего тела, у субъекта с опухолевым или неопухолевым состоянием или у модели на животных (такой как модель на животных с предварительно установленной опухолью человека).

В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или более доз эффективного количества соединения 1 или его фармацевтической композиции, где указанное эффективное количество может или не может быть одинаковым для каждой дозы. В определенных аспектах первую дозу соединения 1 или его фармацевтической композиции вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в течение первого периода времени, а затем вторую дозу соединения 1 вводят субъекту в течение второго периода времени. Указанная первая доза может быть большей, чем указанная вторая доза, или данная первая доза может быть меньшей, чем данная вторая доза. Субъекту, нуждающемуся в этом, также можно вводить третью дозу соединения 1 в течение третьего периода времени.

В некоторых аспектах, размеры дозировки, описанные в данном документе, относятся к общему введенному количеству; то есть, если введено более одного соединения, то в некоторых аспектах указанные дозировки соответствуют общему введенному количеству. В конкретном аспекте пероральные композиции содержат от около 5% до около 95% соединения по массе.

Продолжительность времени, в течение которого субъекту вводят соединение 1 или его фармацевтическую композицию в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, будет периодом времени, который определен эффективным. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение периода времени, пока тяжесть и/или количество одного или более симптомов, связанных с указанным опухолевым или неопухолевым состоянием, снижается.

В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение вплоть до 48 недель. В других аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения 1 или его фармацевтической композиции вплоть до 4 недель, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели, 26 недель (0,5 года), 52 недели (1 год), 78 недель (1,5 года), 104 недели (2 года), 130 недель (2,5 года) или более. В определенных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения 1 или его фармацевтической композиции в течение неопределенного периода времени. В некоторых аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения 1 или его

фармацевтической композиции в течение периода времени с последующим периодом отдыха (*то есть*, периодом времени, когда указанное соединение не вводят) перед возобновлением введения указанного соединения или его фармацевтической композиции. В конкретных аспектах способ лечения состояния, описанного в данном документе, включает введение соединения или его фармацевтической композиции в циклах, *например*, 1-недельных циклах, 2-недельных циклах, 3-недельных циклах, 4-недельных циклах, 5-недельных циклах, 6-недельных циклах, 8-недельных циклах, 9-недельных циклах, 10-недельных циклах, 11-недельных циклах или 12-недельных циклах. В таких циклах соединение 1 или его фармацевтическую композицию можно вводить один раз, два раза, три раза или четыре раза в сутки. В определенных аспектах способ лечения состояния предстательной железы, представленного в данном документе, включает введение соединения 1 или его фармацевтической композиции два раза в день в 4-недельных циклах.

В конкретных аспектах указанный период времени введения соединения 1 или его фармацевтической композиции может быть продиктован одним или более параметров мониторинга биомаркеров, *например*, концентрации DHODH или других ангиогенных или воспалительных медиаторов (например, цитокинов или интерлейкинов, таких как ИЛ-6 или ИЛ-8); размера, кровотока или метаболизма опухоли; перитуморального воспаления или отека. В определенных аспектах указанный период времени введения соединения 1 или его фармацевтической композиции может быть скорректирован на основе одного или более параметров мониторинга, *например*, концентрации DHODH или других ангиогенных или воспалительных медиаторов (например, цитокинов или интерлейкинов, таких как ИЛ-6 или ИЛ-8); размера, кровотока или метаболизма опухоли; и/или перитуморального воспаления или отека.

В определенных аспектах в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, до, одновременно или после еды (*например*, завтрака, обеда или ужина). В конкретных аспектах в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, утром (*например*, от 5 часов утра до 12 часов дня). В определенных аспектах в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в полдень (*т. е.*, 12 часов дня). В определенных аспектах в соответствии со способами лечения состояния, описанного в данном документе, соединение 1 или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, нуждающемуся в этом, после обеда (*например*, от 12 часов дня до 5 часов вечера), вечером (*например*, от 5 часов вечера до времени сна) и/или перед сном.

В конкретных аспектах дозу соединения 1 или его фармацевтической композиции вводят субъекту один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки; один раз, два или три раза через день (*то есть*, в чередующиеся дни); один раз, два раза или три раза каждые

два дня; один раз, два раза или три раза каждые три дня; один раз, два раза или три раза каждые четыре дня; один раз, два раза или три раза каждые пять дней; один раз, два раза или три раза в неделю, раз в две недели или ежемесячно.

#### Комбинированная терапия

В данном документе представлены комбинированные терапии для лечения состояния, описанного в данном документе, которые включают введение соединения 1 в комбинации с одной или более дополнительных терапий субъекту, нуждающемуся в этом. В конкретном аспекте в данном документе представлены комбинированные терапии для лечения состояния, описанного в данном документе, которые включают введение эффективного количества указанного соединения в комбинации с эффективным количеством другой терапии субъекту, нуждающемуся в этом.

Как используется в данном документе, термин «в комбинации» относится, в контексте введения соединения, к введению соединения до, одновременно или после введения одной или более дополнительных терапий (например, агентов, хирургии или лучевой терапии) для применения в лечении состояния, описанного в данном документе. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором субъекту вводят одно или более соединений и одну или более дополнительных терапий. В конкретных аспектах интервал времени между введением соединения и введением одной или более дополнительных терапий может представлять собой около 1-5 минут, 1-30 минут, от 30 минут до 60 минут, 1 час, 1-2 часа, 2-6 часов, 2-12 часов, 12-24 часов, 1-2 дня, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 15 недель, 20 недель, 26 недель, 52 недели, 11-15 недель, 15-20 недель, 20-30 недель, 30-40 недель, 40-50 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 2 года или любой период времени между ними. В определенных вариантах реализации изобретения соединение и одну или более дополнительных терапий вводят с интервалом менее 1 дня, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, одного месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет или 5 лет.

В некоторых аспектах указанная комбинированная терапия, предложенная в данном документе, включает введение соединения 1 ежедневно и введение одной или более дополнительных терапий один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели, один раз в 4 недели, один раз в месяц, один раз в 2 месяца (например, в около 8 недель), один раз в 3 месяца (например, в около 12 недель) или один раз 4 месяца (например, в около 16 недель). В определенных аспектах соединение 1 и одну или более дополнительных терапий циклически вводят субъекту. Циклически повторяющаяся терапия включает введение указанного соединения в течение некоторого периода времени с последующим введением одной или более дополнительных терапий в течение некоторого времени и повторение данного последовательного введения. В определенных аспектах циклически повторяющаяся терапия также может включать период отдыха, когда указанное соединение или дополнительную терапию не вводят в течение

определенного периода времени (например, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 10 недель, 20 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 2 лет или 3 лет). В одном аспекте указанное количество циклов введения представляет собой от 1 до 12 циклов, от 2 до 10 циклов или от 2 до 8 циклов.

В некоторых аспектах указанные способы лечения состояния, описанного в данном документе, включают введение соединения 1 в качестве индивидуального агента в течение периода времени до введения указанного соединения в комбинации с дополнительной терапией. В определенных аспектах указанные способы лечения состояния, описанного в данном документе, включают введение только дополнительной терапии в течение периода времени до введения соединения 1 в комбинации с указанной дополнительной терапией.

В некоторых аспектах указанное введение соединения 1 и одной или более дополнительных терапий в соответствии со способами, представленными в данном документе, имеют аддитивный эффект относительно введения только указанного соединения или одной или более дополнительных терапий. В некоторых аспектах указанное введение соединения и одной или более дополнительных терапий в соответствии со способами, представленными в данном документе, имеют синергетический эффект относительно введения только указанного соединения или одной или более дополнительных терапий.

Как используется в данном документе, термин «синергетический» относится к влиянию введения соединения в комбинации с одной или более дополнительных терапий (*например*, агентов), комбинация которых является более эффективной, чем аддитивные эффекты любых двух или более индивидуальных терапий (*например*, агентов). В конкретном аспекте синергетический эффект комбинированной терапии позволяет применение более низких дозировок (*например*, субоптимальных дозировок) соединения или дополнительной терапии, и/или менее частое введение субъекту соединения или дополнительной терапии. В определенных аспектах способность использовать более низкие дозировки соединения или дополнительной терапии и/или для вводить соединение или указанную дополнительную терапию реже уменьшает токсичность, связанную с введением субъекту соединения или указанной дополнительной терапии, соответственно, без уменьшения эффективности соединения или указанной дополнительной терапии, соответственно, при лечении состояния, описанного в данном документе. В некоторых аспектах синергетический эффект приводит к улучшению эффективности соединения и каждой из указанных дополнительных терапий при лечении состояния, описанного в данном документе. В некоторых аспектах синергетический эффект комбинации соединения и одной или более дополнительных терапий избегает или уменьшает неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением любой индивидуальной терапии.

Указанную комбинацию соединения 1 и одной или более дополнительных терапий

можно вводить субъекту в одной и той же фармацевтической композиции. В альтернативном варианте указанное соединение и одну или более дополнительных терапий можно вводить субъекту одновременно в разных фармацевтических композициях. Соединение 1 и одну или более дополнительных терапий можно вводить субъекту последовательно в разных фармацевтических композициях. Соединение 1 и одну или более дополнительных терапий также можно вводить субъекту одним и тем же или разным путями введения.

Комбинированные терапии, предложенные в данном документе, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 1 в комбинации со стандартными или известными терапиями для лечения состояния, описанного в данном документе. Другие терапии состояния, описанного в данном документе, или состояния, связанного с ним, предназначены для контроля или облегчения одного или более симптомов. Соответственно, в некоторых аспектах указанная комбинированная терапия, предложенная в данном документе, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, обезболивающего или других терапий, направленных на облегчение или контроль одного или более симптомов, связанных с состоянием, описанным в данном документе, либо с состоянием, связанным с ним.

Конкретные примеры антинеопластических агентов, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают: гормональный агент (*например*, ингибитор ароматазы, селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), антагонист рецептора эстрогена или антагонист анрогена), химиотерапевтический агент (*например*, блокатор разборки микротрубочек, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы и сшиватель или повреждающий агент ДНК), ингибитор ангиогенеза (*например*, антагонист ФРЭС, антагонист рецептора, антагонист интегрин, таргетирующий сосуды агент (VTA)/повреждающий сосуды агент (VDA)), лучевую терапию и стандартную хирургию.

Неограничивающие примеры гормональных агентов, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают ингибиторы ароматазы, СМРЭ и антагонисты рецептора эстрогена. Гормональные агенты, которые представляют собой ингибиторы ароматазы, могут быть стероидными или нестероидными. Неограничивающие примеры нестероидных гормональных агентов включают летрозол, анастрозол, аминоклутетимид, фадрозол и ворозол. Неограничивающие примеры стероидных гормональных агентов включают аромасин (экземестан), форместан и тестолактон. Неограничивающие примеры гормональных агентов, которые представляют собой СМРЭ, включают тамоксифен (брендируемый/продаваемый как Nolvadex®), афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, кломифен, femarelle, лазофоксифен, ормелоксифен, ралоксифен и торемифен. Неограничивающие примеры гормональных агентов, которые представляют собой антагонисты рецептора эстрогена, включают фулвестрант. Другие гормональные агенты включают, но не ограничиваются ими, абиратерон и лонапризан.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают блокатор разборки микротрубочек,

антиметаболит, ингибитор топоизомеразы и сшиватель или повреждающий агент ДНК. Химиотерапевтические агенты, которые представляют собой блокаторы разборки микротрубочек, включают, но не ограничиваются ими, таксаны (*например*, паклитаксел), доцетаксел, абраксан, ларотаксел, ортатаксел и тесетаксел); эпотилоны (*например*, иксабепилон); и алкалоиды барвинка (*например*, винорелбин, винбластин, виндезин и винкристин).

Химиотерапевтические агенты, которые представляют собой антиметаболиты, включают, но не ограничиваются ими, фолатные антиметаболиты (*например*, метотрексат, аминоптерин, пеметрексед, ралтитрексед); пуриновые антиметаболиты (*например*, кладрибин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, пентостатин, тиогуанин); пиримидиновые антиметаболиты (*например*, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, цитарабин, децитабин, флоксуридин, тегафур); и дезоксирибонуклеотидные антиметаболиты (*например*, гидроксимочевина).

Химиотерапевтические агенты, которые представляют собой ингибиторы топоизомеразы, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы топоизомеразы класса I (камптотecin) (*например*, топотекан, иринотекан, рубитекан и бесамплетекан); ингибиторы топоизомеразы класса II (подофиллин) (*например*, этопозид или VP-16 и тенипозид); антрациклины (*например*, доксорубицин, эпирубицин, Doxil, акларубицин, амрубицин, даунорубицин, идарубицин, пирарубицин, валрубицин и зорубицин); и антрацендионы (*например*, митоксантрон и пиксантрон).

Химиотерапевтические агенты, которые представляют собой сшиватели ДНК (или повреждающие ДНК агенты), включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты (*например*, циклофосфамид, мехлорэтамин, ифосфамид, трофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан, преднимустин, бендамустин, урамустин, эстрамустин, кармустин, ломустин, семустин, фотемустин, нимустин, ранимустин, стрептозоцин, бусульфан, манносульфан, треосульфат, карбоксон, N, N'-триэтилендиотфосфорамид, триазиксон, триэтиленмеламин); псевдоалкилирующие агенты (*например*, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, недаплатин, триплатин тетранитрат, сатраплатин, пикоплатин); неклассические сшиватели ДНК (*например*, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид), альтретамин, митобронитол); и интеркалирующие агенты (*например*, актиномицин, блеомицин, митомицин и пликамицин).

Неограничивающие примеры ингибиторов ангиогенеза, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают антагонисты ФРЭС, антагонисты рецептора, антагонисты интегрина (*например*, витаксин, циленгитид и S247) и VTA/VDA (*например*, фосбретабулин). Антагонисты ФРЭС включают, но не ограничиваются ими, антитела против ФРЭС (*например*, бевацизумаб и ранибизумаб), ФРЭС-ловушки (*например*, афлиберцепт), антисмысловая РНК или мРНК или микроРНК ФРЭС и аптамеры (*например*, пегаптаниб). Ингибиторы ангиогенеза, которые представляют собой антагонисты рецептора, включают, но не ограничиваются ими, антитела (*например*, рамуцирумаб) и ингибиторы киназы (*например*, сунитиниб, сорафениб, цедираниб,

пазопаниб, вандетаниб, акситиниб и AG-013958), такие как ингибиторы тирозинкиназы. Другие неограничивающие примеры ингибиторов ангиогенеза включают ATN-224, анекортав ацетат, ингибитор деполимеризации микротрубочек, такой как пролекарство комбретастатин А4, и белок или фрагмент белка, такой как коллаген 18 (эндостатин).

Неограничивающие примеры других терапий, которые можно вводить субъекту в комбинации с соединением 1, включают:

- (1) статины, такой как ловастатин;
- (2) ингибитор mTOR, такой как сиролимус, который также известен как рапамицин, эворолимус и дефоролимус;
- (3) агент ингибитор фарнезилтрансферазы, такой как типифарниб;
- (4) антифибротический агент, такой как пирфенидон;
- (5) пэгилированный интерферон, такой как ПЭГ-интерферон альфа-2b;
- (6) стимулятор ЦНС, такой как метилфенидат;
- (7) антагонист HER-2, такой как антитело против HER-2 (*например*, трастузумаб) и ингибитор киназы (*например*, лапатиниб);
- (8) антагонист ИФР-1, такой как антитело против ИФР-1 (*например*, AVE1642 и ИМС-А11) или ингибитор киназы ИФР-1;
- (9) антагонист РЭФР/HER-1, такой как антитело против РЭФР (*например*, цетуксимаб, панитумумаб) или ингибитор киназы РЭФР (*например*, эрсамплениб; гефитиниб);
- (10) антагонист SRC, такой как босутиниб или дазатиниб;
- (11) ингибитор циклинзависимой киназы (CDK), такой как селициклиб;
- (12) ингибитор Янус-киназы 2, такой как лестауртиниб;
- (13) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб;
- (14) ингибитор фосфодиэстеразы, такой как анагрелид;
- (15) ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, такой как тиазофурин;
- (16) ингибитор липоксигеназы, такой как масопрокол;
- (17) антагонист эндотелина;
- (18) антагонист ретиноидного рецептора, такой как третиноин или алитретиноин;
- (19) иммунный модулятор, такой как леналидомид, помалидомид или талидомид;
- (20) ингибитор киназы (*например*, тирозинкиназы), такой как иматиниб, дазатиниб, эрсамплениб, нисамплеиниб, гефитиниб, сорафениб, сунитиниб, лапатиниб или TG100801;
- (21) нестероидный противовоспалительный агент, такой как целекоксиб;
- (22) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (G-CSF), такой как филграстим;
- (23) фолиновую кислоту или лейковорин кальций;
- (24) антагонист интегрина, такой как антагонист интегрина  $\alpha 5\beta 1$ ;
- (25) антагонист ядерного фактора каппа-бета (Nf- $\kappa\beta$ ), такой как OT-551, который также является антиоксидантом.



(26) ингибитор Hedgehog, такой как CUR61414, циклопамин, GDC-0449 и антитело против Hedgehog;

(27) ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как SAHA (также известный как вориностат), PCI-24781, SB939, CHR-3996, CRA-024781, ITF2357, JNJ-26481585 или PCI-24781;

(28) ретиноид, такой как изотретиноин;

(29) антагонист фактора роста гепатоцитов/рассеивающего фактора (HGF/SF), такой как моноклональное антитело против HGF/SF;

(30) синтетическое химическое вещество, такое как антинеопластон;

(31) антидиабетическое средство, такое как росиглитазон;

(32) противомаларный и амебицидный препарат, такой как хлороквин;

(33) синтетический брадикинин, такой как RMP-7;

(34) ингибитор рецептора тромбоцитарного фактора роста, такой как SU-101;

(35) ингибиторы рецепторов тирозин киназы Flk-1/KDR/VEGFR2, FGFR1 и PDGFR бета, такие как SU5416 и SU6668;

(36) противовоспалительный агент, такой как сульфасалазин;

(37) ингибиторы пути ИЛ-6, такие как тоцилизумаб; и

(38) антисмысловая терапия ТФР-бета.

Неограничивающие примеры других терапий, которые можно вводить субъекту в комбинации с соединением 1, включают: синтетический непептидный аналог встречающегося в природе гонадотропин релизинг гормона, такой как леупролид ацетат; нестероидный антиандроген, такой как флутамид или нилутамид; нестероидный ингибитор рецептора андрогена, такой как; стероидный гормон, такой как прогестерон; противогрибковый агент, такой как глюкокортикоид, такой как преднизон; эстрамустин фосфат натрия; и бисфосфонат, такой как памидронат, алендронат и ризедронат.

Другие специфические примеры терапий, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают, но не ограничиваются ими, антитела, которые селективно связываются с опухолеспецифическим антигеном или опухолеассоциированным антигеном, *например*, антитела против РЭФР/HER-1.

Дополнительные конкретные примеры терапий, которые можно применять в комбинации с соединением 1, включают, но не ограничиваются ими, агенты, связанные с иммунотерапией, *например*, цитокины, интерлейкины и вакцины.

Конкретные примеры агентов, облегчающих побочные эффекты, связанные с состоянием, описанным в данном документе, которые можно применять в качестве терапий в комбинации с соединением 1, включают, но не ограничиваются ими: противорвотные средства, *например*, ондансетрон гидрохлорид, гранисетрон гидрохлорид, лоразепам и дексаметазон.

В определенных аспектах комбинированные терапии, предложенные в данном документе для лечения состояния, описанного в данном документе, включают введение соединения 1 в комбинации с одним или более агентов, применяемых для лечения и/или

управления побочным эффектом, таким как кровотечение (как правило, кратковременное слабо выраженное кровотечение из носа), артериальный и венозный тромбоз, гипертония, задержка заживления ран, асимптомная протеинурия, перфорация назальной перегородки, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром в связке с гипертонией, головокружение, атаксия, головная боль, хрипота, тошнота, рвота, диарея, сыпь, подногтевое кровоизлияние, миелосупрессия, усталость, гипотиреоз, продление интервала QT или сердечная недостаточность.

В определенных вариантах реализации изобретения соединение 1 не применяют в комбинации с лекарственным средством, которое в основном метаболизируется CYP2D6 (таким как антидепрессант (*например*, атрициклический антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и тому подобное), антипсихотическое средство, блокатор бета-адренергического рецептора или определенные типы антиаритмических средств), для лечения состояния, описанного в данном документе.

#### Наборы

В данном документе предложен фармацевтический комплект или набор, содержащий один или более контейнеров, заполненных соединением 1 или его фармацевтической композицией. Кроме того, в указанной фармацевтической упаковке или наборе также могут содержаться одна или более других терапий, пригодных для лечения состояния, или другие соответствующие агенты, . Также в данном документе предложен фармацевтический комплект или набор, содержащий один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентов фармацевтических композиций, описанных в данном документе. Необязательно, могут предоставляться связанные с такими контейнерами уведомления в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, которое отражает утверждение данным органом производства, применения или продажи для введения человеку.

#### Популяция пациентов

В некоторых вариантах реализации изобретения субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который имеет или у которого диагностировано состояние, описанное в данном документе. В других аспектах субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который предрасположен или восприимчив к состоянию, описанному в данном документе. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек с риском развития состояния, описанного в данном документе.

В одном аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе,

является младенец. В другом аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является ребенок дошкольного возраста. В другом аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является ребенок. В другом аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является взрослый человек. В другом аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек среднего возраста. В другом аспекте субъектом, подвергающимся лечению состояния, описанного в данном документе, в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является пожилой человек.

В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования в соответствии со способами, предложенными в данном документе, имеет злокачественное новообразование, которое метастазирует в другие участки тела, такие как кости, легкие и печень. В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования в соответствии со способами, предложенными в данном документе, имеет новообразование, которое находится в ремиссии. В некоторых аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования в соответствии со способами, предложенными в данном документе, имеет рецидив данного опухолевого состояния. В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению в соответствии с методами, предложенными в данном документе, испытывает рецидив одной или более опухолей, связанных с новообразованием.

В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек в возрасте от около 1 до около 5 лет, от около 5 до около 10 лет, от около 10 до около 18 лет, от около 18 до около 30 лет, от около 25 до около 35 лет, от около 35 до около 45 лет, от около 40 до около 55 лет, от около 50 до около 65 лет, от около 60 до около 75 лет, от около 70 до около 85 лет, от около 80 до около 90 лет, от около 90 до около 95 лет или от около 95 до около 100 лет или в любом возрасте между ними. В конкретном аспекте субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек в возрасте 18 лет или старше. В определенном аспекте субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является ребенок в возрасте в возрасте от 1 года до 18 лет. В конкретном аспекте субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является ребенок в возрасте в возрасте от 12 лет до 18 лет. В определенном аспекте указанным субъектом является мужчина. В другом аспекте указанным субъектом является женщина. В одном аспекте

указанным субъектом является женщина, которая не беременна или не кормит грудью. В одном аспекте указанным субъектом является женщина, которая беременна или будет/может стать беременной, или кормит грудью.

В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который находится в иммунокомпрометированном состоянии или иммуносупрессивном состоянии. В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, получающий или восстанавливающийся после иммуносупрессивной терапии. В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который имеет или подвержен риску развития злокачественного новообразования (*например*, метастатического рака), СПИДа или бактериальной инфекции. В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, которому проводят, будут проводить или проводили операцию, терапию лекарственными средствами, такую как химиотерапия, гормональная терапия и/или лучевая терапия.

В конкретных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, страдает от состояния, *например*, инсульта или сердечно-сосудистых состояний, которые могут потребовать терапии ФРЭС, где указанное введение антиангиогенной терапии, иной чем соединение, может быть противопоказано. Например, в определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, пострадал от инсульта или страдает от сердечно-сосудистого состояния. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, испытывающий проблемы кровообращения. В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек с диабетической полиневропатией или диабетической невропатией. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, получающий терапию белка ФРЭС. В других аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не является человек, получающий терапию белка ФРЭС.

В некоторых аспектах субъекту, подвергающемуся лечению новообразования или

неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, вводят соединение или его фармацевтическую композицию или комбинированную терапию перед тем, как развиваются любые побочные эффекты или непереносимость к терапиям, отличным от соединения. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является рефрактерный пациент. В определенных аспектах рефрактерный пациент является пациентом, рефрактерным к стандартной терапии (*например*, хирургии, лучевой, антиандрогенной терапии и/или терапии лекарственными средствами, такой как химиотерапия). В определенных аспектах пациент с новообразованием или неопуховым состоянием является рефрактерным на терапию, когда указанное новообразование или неопуховое состояние существенно не было искоренено, и/или один или более указанных симптомов не были значительно облегчены. Определение того, является ли пациент рефрактерным, может быть проведено либо *in vivo*, либо *in vitro* любым способом, известным в данной области техники, анализа эффективности лечения новообразования или неопухолевого состояния, с использованием значения термина «рефрактерный», принятого в данной области техники, в таком контексте. В различных аспектах пациент с новообразованием является рефрактерным, когда одна или более опухолей, связанных с данным новообразованием, не уменьшились или увеличились. В различных аспектах пациент с новообразованием является рефрактерным, когда одна или более опухолей метастазируют и/или распространяются на другой орган.

В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, для которого была доказана рефрактерность к терапиям, отличным от лечения соединением терапии, но который уже не подвергается данным терапиям. В определенных аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, уже получающий одну или более обычных антинеопластических терапий, таких как хирургия, терапия лекарственными средствами, такая как химиотерапия, антиандрогенная терапия или лучевая терапия. Среди данных пациентов присутствуют рефрактерные пациенты, пациенты, которые являются слишком молодыми для обычных терапий, и пациенты с рецидивирующими опухолями, несмотря на лечение существующими терапиями.

В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, восприимчивый к неблагоприятным реакциям к обычным терапиям. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который не получал терапию, *например*, терапию лекарственными средствами, такую как химиотерапия, хирургия, антиандрогенная

терапия или лучевая терапия, до введения соединения 1 или его фармацевтической композиции. В других аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который получал терапию до введения соединения 1. В некоторых аспектах субъектом, подвергающимся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, является человек, который испытывал неблагоприятные побочные эффекты к предшествующей терапии или где предшествующую терапию прекратили из-за неприемлемых уровней токсичности указанному человеку.

В некоторых аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не имеет предшествующей экспозиции другой антиангиогенной терапии (*например*, моноклонального антитела против ФРЭС, моноклонального антитела против рецептора ФРЭС, ингибитора тирозинкиназы или другого модулятора пути ангиогенеза). В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не имеет неконтролируемой гипертонии, значительного кровотечения, ВИЧ-инфекции или недавнего острого сердечно-сосудистого события. В некоторых аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, имеет инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, обходной сосудистый шунт коронарной/периферической артерии, застойную сердечную недостаточность, расстройство мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, артериальное тромбоэмболическое осложнение или эмболию легких.

В некоторых аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не получает, не получал и/или не будет получать лекарственное средство, которое в основном метаболизируется CYP2D6. В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не получал и/или не будет получать лекарственное средство, которое в основном метаболизируется CYP2D6 за 1, 2, 3 или 4 недели до получения соединения или его фармацевтической композиции и через 1, 2, 3 или 4 недели после получения указанного соединения или его фармацевтической композиции. Примеры таких лекарственных средств включают, без ограничения, некоторые антидепрессанты (*например*, трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), некоторые антипсихотические средства, некоторые блокаторы бета-адренергического рецептора и определенные антиаритмические средства. В конкретных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не получает, не получал и/или не будет получать

тамоксифен. В определенных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, не получал и/или не будет получать тамоксифен за 1, 2, 3 или 4 недели до получения соединения или его фармацевтической композиции и через 1, 2, 3 или 4 недели после получения указанного соединения или его фармацевтической композиции. В конкретных аспектах субъект, подвергающийся лечению новообразования или неопухолевого состояния в соответствии со способами, предложенными в данном документе, получал тамоксифен, *например*, за 1, 2, 3 или 4 недели до получения соединения или его фармацевтической композиции.

### **Конкретные Примеры**

Данное изобретение будет дополнительно понято посредством ссылки на следующие неограничивающие конкретные примеры. В частности, указанные примеры демонстрируют применение дозированных форм в виде капсул и таблеток и влияние выбора вспомогательного вещества на дозовую нагрузку, растворимость и биодоступность соединения (соед) 1 в сытом или голодном состоянии и на стабильность SDI, содержащего соединение 1 и полимер, в различных композициях и составах.

### **Пример 1**

### **Исследования Растворимости Промежуточного Продукта, Высушенного Распылительной Сушкой**

#### **Материалы и Способы**

При получении составов, описанных в данном документе, использовали следующие вспомогательные вещества и другие материалы (Таблица 2).

### **Таблица 2**

#### **Активные и Неактивные Материалы**

| <b>Материал</b>                                 |
|-------------------------------------------------|
| Кристаллическое соединение 1a                   |
| Кристаллическое соединение 1b                   |
| Полимер поливинилпирролидон К-30 (ПВП К30)      |
| Полимер поливинилпирролидон К-90 (ПВП К90)      |
| Methocel E5 (Сорт ГПМЦ с низкой вязкостью)      |
| Натрий додецилсульфат (ДСН или ЛСН)             |
| Полоксамер 188 (Пол 188)                        |
| Полоксамер 407 (Пол 407)                        |
| Гелуцир 44/14 (Gel 44/14)                       |
| Гелуцир 50/13 (Gel 50/13)                       |
| Микрокристаллическая целлюлоза Avicel-102 (МКЦ) |
| Кроскармеллоза натрия Тип А (ККН)               |

### **Способ Получения Промежуточного Продукта, Высушенного Распылительной**

## Сушкой

Для использования в описанных композициях и составах раствор кристаллической формы соединения 1a или соединения 1b и необязательных вспомогательных веществ соосаждали путем распылительной сушки с использованием лабораторной распылительной сушилки Mini Büchi B-290. Указанные растворы распыляли через форсунку перистальтическим насосом с получением SDI, содержащего соединение 1 в виде аморфной формы и необязательные соосажденные вспомогательные вещества. Полученные образцы SDI выдерживали под вакуумом в течение 24 часов при комнатной температуре для удаления остаточного растворителя.

Термин «композиция» относится к продукту, содержащему SDI, как описано в данном документе, и необязательные вспомогательные вещества, приготовленные в растворе с использованием методик, известных специалистам в данной области техники.

Термин «состав» относится к продукту, содержащему композицию, как описано в данном документе, и дополнительные вспомогательные вещества, приготовленные с использованием методик сухого смешивания, известных специалистам в данной области техники.

**Порошковая рентгеновская дифрактометрия (ПРД):** Кристаллический или полиморфный характер SDI определяли с помощью ПРД с использованием рентгеновского дифрактометра Siemens D-5000 с излучением  $\text{Co } \alpha\text{K}$  ( $\lambda=1,7890 \text{ \AA}$ ) при скорости сканирования  $0,017^\circ 2\theta \text{ c}^{-1}$  в диапазоне  $3\text{--}40^\circ 2\theta$ .

**Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК):** Измерения ДСК проводили с использованием Дифференциального сканирующего калориметра Mettler Toledo модели DSC1 в диапазоне температур от  $25$  до  $240^\circ\text{C}$  и при скорости нагрева  $10$  и  $25^\circ\text{C min}^{-1}$  при продувке азотом  $50 \text{ мл min}^{-1}$ . В качестве калибровального стандарта использовали индий. Образец анализировали с помощью герметичной алюминиевой кюветы ( $40 \text{ мкл}$ ).

**Термогравиметрический анализ (ТГА):** Анализ ТГА проводили автоматическим модульным Mettler Toledo TGA/DSC1. Анализ проводили в контролируемой атмосфере азота с продувкой  $50 \text{ мл min}^{-1}$ . Диапазон температур был от  $25$  до  $120^\circ\text{C}$  при скорости нагрева  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ . Для ТГА образцы помещали в горн из *оксида алюминия* ( $70 \text{ мкл}$ ).

**Определение воды:** Определение воды проводили с помощью Титрования Карла Фишера с использованием Metrohm Titrino Model 795. Коммерчески приготовленный титр реагента, содержащего имидазол, йод, диоксид серы и эфир в таких пропорциях, что  $1 \text{ мл}$  данного реагента будет реагировать с около  $2 \text{ мг H}_2\text{O}$ . Указанная система была оснащена подходящими осушителями, и указанный раствор калибровали перед каждой серией анализа образцов проведением  $3$  измерений с использованием ровно  $10 \text{ мкл}$  очищенной воды. Относительное стандартное отклонение данных измерений было ограничено менее или равным  $2,0\%$ .

## Выбор полимера и Нагрузка соединения

Партии SDI (Таблица 3) получали способом, описанным выше с нагрузкой



соединения 1 в диапазоне от 40% до 70%. Для партий SDI, изготовленных с ПВП К30, наибольшая нагрузка соединения 1 была 80%. Нагрузка в диапазоне от 50% до 70% была выбрана для оценки ПВП К90 и ГПМЦ Е5 в качестве полимеров в SDI. Каждую партию SDI получали путем растворения соединения 1 и полимера в системе растворителей ДХМ:EtOH 80:20 (200 мл) при перемешивании при комнатной температуре (КТ).

**Таблица 3**

**Выбор полимера и Нагрузка**

| Образец №. | Загрузка (%) | (г) | Полимер | (%) | (г) |
|------------|--------------|-----|---------|-----|-----|
| 1          | 40           | 2,0 | ПВП К30 | 60  | 3,0 |
| 2          | 100          | 2,5 | --      | 0   | 0   |
| 3          | 50           | 2,5 | ПВП К30 | 50  | 2,5 |
| 4          | 60           | 3,0 | ПВП К30 | 40  | 2,0 |
| 5          | 70           | 3,5 | ПВП К30 | 30  | 1,5 |
| 6          | 80           | 4,0 | ПВП К30 | 20  | 1,0 |
| 7          | 50           | 2,5 | ПВП К90 | 50  | 2,5 |
| 8          | 70           | 3,5 | ПВП К90 | 30  | 1,5 |
| 9          | 50           | 2,5 | ГПМЦ Е5 | 50  | 2,5 |
| 10         | 70           | 3,5 | ГПМЦ Е5 | 30  | 1,5 |

Как описано в данном документе, образцы SDI инкубировали при ускоренных условиях 40 °C/75% относительной влажности в открытых и закрытых полипропиленовыми крышками (ПП) бутылками из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) для определения стабильности аморфной формы.

Образцы оценивали с помощью:

1- ПРД для аморфного состояния в нулевой момент времени и в последующие точки времени состояния устойчивости

2- Кинетической растворимости вплоть до 24 часов в водных растворах (5% мас/мас) ЛСН, Полоксамера 188, Полоксамера 407, Гелуцира 44/14 и Гелуцира 50/13 в нулевой момент времени

3- Термограммы ДСК и ТГА в нулевой момент времени и ДСК в последующие точки времени состояния устойчивости

4- Растворимость при репрезентативной концентрации *in vivo* 0,4 мг/мл соединения 1 в воде и в водных растворах (5% мас/мас) ЛСН, Полоксамера 188, Полоксамера 407, Гелуцира 44/14 и Гелуцира 50/13 в нулевой момент времени.

**Способы Распылительной Сушки и Результаты**

Для получения стабильного SDI с улучшенной растворимостью и избежания осаждения или рекристаллизации *in vivo* соединения 1, использовали процедуру распылительной сушки, описанную выше, для получения SDI, содержащего осажденное

аморфное соединение 1 в комплексе с полимером в соответствии с Таблицей 3.

Для производства SDI, указанное кристаллическое соединение 1a или соединение 1b комплексовали с ПВП-К30 и ГПМЦ с использованием параметров способа распылительной сушки, приведенных в Таблице 4. Композиции каждого SDI, а также полученный выход, приведены в Таблице 5.

Как показано в Таблице 4, при больших концентрациях соединения 1a или соединения 1b и/или когда использовали ПВП90, параметры способа были изменены для максимизации выхода. В целом, выбранные полимеры легко растворяли в системе растворителей с получением невязких бесцветных/прозрачных жидкостей, за исключением образца SDI 9 (ГПМЦ 50%), где некоторые очень мелкие частицы оставались в суспензии.

В Таблице 4 температура на входе (Вход) и температуре на выходе (Выход) показаны в °C, давление воздуха атомизации (Возд) показано в мм, скорость потока газа распыления (Газ) показана в л/ч, скорость аспиратора (Асп) и скорость насоса (Нас) показаны в %, скорость объемного потока (Об) показана в м<sup>3</sup>/ч и скорость потока подачи (Под) показана в мл/мин. Скорость потока газа распыления определяли в соответствии со спецификациями производителя, а фактическую скорость потока подачи рассчитывали по объему используемого раствора в соответствии со временем работы насоса.

*Термин «Выход<sub>общ</sub>» относится к процентной доле (%) общего выхода, рассчитанного путем объединения материала, извлеченного из распылительного цилиндра, циклона и сосуда сбора. Термин «Выход<sub>цсс</sub>» относится к процентной доле (%) объединенных количеств, извлеченных из циклона/сосуда сбора.*

**Таблица 4**

**Параметры Способа Распылительной Сушки**

| Образец №. | Вход  | Выход | Возд  | Газ     | Асп   | Об    | Нас   | Под     |
|------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|---------|
| 2          | 65-67 | 36-42 | 40    | 473     | 90    | 35    | 25    | 7,5     |
| 3          | 64-67 | 41-45 | 40    | 473     | 90    | 35    | 20    | 6,0     |
| 4          | 63-66 | 41-46 | 40    | 473     | 90    | 35    | 20    | 6,0     |
| 5          | 63-66 | 42-45 | 40    | 473     | 90    | 35    | 20    | 6,0     |
| 6          | 63-67 | 43-49 | 40    | 473     | 90-95 | 35-37 | 20-25 | 6,0-7,5 |
| 7          | 74-77 | 43-46 | 25-40 | 301-473 | 90-95 | 35-37 | 10-20 | 3,5-6,0 |
| 8          | 63-71 | 47-38 | 30-50 | 357-536 | 90    | 35    | 10-20 | 3,5-6,0 |
| 9          | 62-69 | 41-45 | 40    | 473     | 90    | 35    | 20    | 6,0     |
| 10         | 64-67 | 40-43 | 40    | 473     | 90    | 35    | 20    | 6,0     |

**Таблица 5**

**Выход SDI**

| Образец №. | Выход <sub>общ</sub> (%) | Выход <sub>цсс</sub> (%) |
|------------|--------------------------|--------------------------|
| 2          | 67,1                     | НО                       |
| 3          | 44,5                     | 44,5                     |
| 4          | 50,8                     | 50,8                     |
| 5          | 42,8                     | 30,7                     |
| 6          | 49,8                     | 26,8                     |
| 7          | 35,1                     | 0,0                      |
| 8          | 70,3                     | 30,8                     |
| 9          | 76,0                     | 76,0                     |
| 10         | 76,1                     | 76,1                     |

В целом, Образцы осажденного SDI имели *желаемый* размер частиц, но указанные частицы имели *липкую* природу.

Образцы SDI из Образцов 9 и 10 извлекали исключительно из сосуда сбора.

Образцы SDI от Образцов 7 и 8 обеспечивали тонкие липкие вязущие агломераты с относительно плохой текучестью. Кроме того, данные Образцы образовывали волокна во время распылительной сушки. Концентрации ПВП К90 (Образец 7) 50% *привели к полному образованию* волокон в сушильной камере. Варьирование параметров способа в диапазонах, показанных в Таблице 5, не позволяло избежать образования волокон. По-видимому, образование волокон было функцией концентрации ПВП К90. Снижение до 30% ПВП К90 (Образец h) обеспечило относительно низкий выход (30,8%) в сосуде сбора.

### Результаты Анализа SDI

#### ПРД

Аморфное содержание соосаженных партий SDI оценивали с помощью ПРД. Картина ПРД каждого образца SDI была типичной для аморфного материала.

#### ТГА

Измерения ТГА показали скорость потери массы в зависимости от температуры образца и времени, без существенной *потери массы* от 25 до 120 °С. *Остаточные растворители* не были обнаружены в тестируемом продукте. Улетучивание *остаточного растворителя* как правило связано с изначальной потерей *массы* образца во время *ТГА*.

#### ДСК

Термограммы ДСК получали при скорости нагрева 10 °С/мин. Каждый SDI показал перегибы эндотермических пиков (Эндо Пик) от 85°С до 105°С при температуре стеклования (ТС) (в °С) и теплоемкость (ТЕ) (в Дж г<sup>-1</sup> К<sup>-1</sup>), показанные в Таблице 6. В целом, данные результаты показывают, что температура стеклования является функцией количества и типа полимера, используемого в указанной композиции.

Эндотермические пики (Эндо) (в °С) могут быть связанными с возникновением различных кристаллических модификаций с различными точками плавления.

Экзотермические пики (Экзо) (в °С) можно объяснить кристаллизацией, твердофазными переходами, разложением или химическими реакциями. Энтальпия для каждого пика (Энт) (в Дж г<sup>-1</sup>) также показана в Таблице 6.

Для Образца 3 не наблюдали детектируемых пиков экзотермических переходов. Для Образцов 5 и 6 наблюдали экзотермические переходы, как правило связанные с кристаллизацией материала. Для Образца 6 эндотермический переход, представляющий процесс плавления, происходил между 158 °С и 224 °С. Площади пиков экзотермических переходов были непосредственно пропорциональными концентрации соединения 1 в SDI.

Для Образцов 8, 9 и 10 не наблюдали обнаруживаемых экзотермических пиков.

Для Образцов 4 и 5 наблюдали второй маленький эндотермический пик, имеющий температуру плавления 207 и 221 °С, соответственно.

Для Образцов 3 и 6 сравнительные термограммы ДСК, полученные при скорости нагрева 25 °С/мин, в целом показали увеличение наблюдаемой площади пиков. Для Образца 6 термограмма 25 °С/мин была аналогична термограмме 10 °С/мин, с немного более высоким сдвигом температуры экзотермического пика при 25 °С/мин.

Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось», а термин «НО» представляет собой «Не Определено».

**Таблица 6**

**Результаты ДСК**

| Образец №. | ТС    | ТЕ   | Экзо   | Энт   | Эндо        | Энт          |
|------------|-------|------|--------|-------|-------------|--------------|
| 1          | 102,2 | 0,57 | НН     | НН    | 187,3       | -40,65       |
| 2          | 86,7  | НО   | 133,75 | 65,35 | 224,0       | -105,10      |
| 3          | 96,4  | 1,06 | НН     | НО    | НН          | НО           |
| 4          | 95,4  | 0,66 | НН     | НО    | 188,8/206,5 | -16,17/-1,75 |
| 5          | 95,9  | 0,52 | 176,0  | 14,39 | 210,9       | -33,23       |
| 6          | 91,5  | 0,50 | 165,9  | 48,77 | 217,4       | -55,30       |
| 7          | 92,9  | 0,55 | НН     | НО    | 173,7       | -25,57       |
| 8          | 102,5 | 0,39 | 185,3  | 9,79  | 212,4       | -22,03       |
| 9          | 93,5  | 0,62 | НН     | НО    | 189,5       | -2,91        |
| 10         | 89,1  | 0,47 | НН     | НО    | 158,7/221,4 | -2,63/-0,50  |

**Растворимость SDI и Поверхностно-активного Вещества (5% мас/мас) в Водном Растворе**

*Растворимость кристаллического соединения 1b и аморфного SDI измеряли в различных водные средах при комнатной температуре с точками времени отбора проб при 0 и 24 часов (Таблицы 7 и 8). Водные суспензии (5% мас/мас) кристаллического соединения 1b и аморфного SDI получали в насыщенных растворах с поверхностно-активными веществами, выбранными из ЛСН, Полосамера 188, Полосамера 407, Гелуцира 44/14 и Гелуцира 50/13.*

Раствор Гелуцира 50/13 был непрозрачным, что указывает на то, что не весь Гелуцир растворился. Указанный раствор не был достаточно прозрачным для определения добавления достаточного количества материала для получения насыщенного раствора. В результате указанному раствору давали отстояться, чтобы избыток Гелуцира осел, и супернатант извлекали и использовали для исследования растворимости. Точная концентрация Гелуцира 50/13 в растворе была неизвестной. Для растворов SDI в Гелуцире 50/13 наблюдали значительное осаждение через 24 часа.

Термин «НВ» представляет собой «Не Воспроизводимо», а термин «ЗО» представляет собой «Значительное Осаждение».

**Таблица 7**

**Растворимость (мкг/мл)**

| Раствор          | Время   | Соединение 1b | Образец 2 | Образец 1 |
|------------------|---------|---------------|-----------|-----------|
| <b>ЛСН</b>       | 0 часов | 2,4           | 224,7     | 1756      |
|                  | 24 часа | 6,2           | 32,4      | 195,4     |
| <b>Пол 188</b>   | 0 часов | 0,2           | 0,7       | 2,8       |
|                  | 24 часа | 0,0           | 4,3       | 2,2       |
| <b>Гел 44/14</b> | 0 часов | 14,7          | 142,5     | 124,7     |
|                  | 24 часа | 23,6          | 58,4      | 57,6      |
| <b>Гел 50/13</b> | 0 часов | 7,8           | 677,4     | 2939      |
|                  | 24 часа | 23,0          | 371,5     | 128,1     |

**Таблица 8**

**Растворимость (мкг/мл)**

| Растворы         | Время   | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8    | 9     | 10    |
|------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| <b>ЛСН</b>       | 0 часов | 0,0   | 152,9 | 0,0   | 201,6 | 0,0   | 94,9 | 134,6 | 180,8 |
|                  | 24 часа | ЗО    | ЗО    | ЗО    | 154,6 | ЗО    | ЗО   | ЗО    | ЗО    |
| <b>Пол 188</b>   | 0 часов | 3,1   | 0,5   | 164,2 | 2,9   | 6,2   | 0,0  | 0,9   | 716,9 |
|                  | 24 часа | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО   | ЗО    | ЗО    |
| <b>Пол 407</b>   | 0 часов | 0,0   | 0,0   | 7,7   | 101,0 | 739,4 | 0,0  | НВ    | 0,0   |
|                  | 24 часа | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО   | ЗО    | ЗО    |
| <b>Гел 44/14</b> | 0 часов | 52,5  | 73,0  | 105,2 | 66,9  | 58,1  | 69,1 | 130,3 | 0,0   |
|                  | 24 часа | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО    | ЗО   | ЗО    | ЗО    |
| <b>Гел 50/13</b> | 0 часов | 133,2 | 560,0 | 0,0   | 280,8 | 156,8 | 0,0  | 0,0   | 1579  |
|                  | 24 часа | 102,3 | 310,2 | ЗО    | 132,1 | ЗО    | ЗО   | ЗО    | 1421  |

Растворимость Образцов с и е в ЛСН проверяли (Таблица 9). Раствор ЛСН был прозрачным и это позволяло добавлять SDI в указанный сосуд в избытке. Раствор обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, встряхивали в течение 2 минут и давали

отстояться в течение 5 минут. Супернатант переносили во флакон для ВЭЖХ с помощью шприца с нейлоновым фильтром 0,45 мкм. Образцы вводили немедленно (система была предварительно настроена перед началом теста растворимости).

**Таблица 9**

**Растворимость (мкг/мл)**

| Раствор | Время   | Образец с | Образец е |
|---------|---------|-----------|-----------|
| ЛСН     | 0 часов | 12116*    | 1809      |
|         | 2 часа  | 248,9     | 507,9     |
|         | 24 часа | 0,0       | 163,8     |

\* Данное значение не может быть воспроизведено.

Результаты, показанные в Таблицах 8 и 9, указывают на то, что выбор полимеров ПВП и ГПМЦ в указанном SDI влиял на растворимость в присутствии поверхностно-активного вещества.

**Растворимость SDI (300-400 мкг/мл) и Поверхностно-активного Вещества (5% мас/мас) в Водном Растворе**

В зависимости от желаемой дозовой нагрузки, растворяли различные количества SDI в насыщенных растворах с поверхностно-активными веществами, выбранными из ЛСН, Полоксамера 188, Полоксамера 407, Гелуцира 44/14 и Гелуцира 50/13 при 37 °C (как показано в Таблице 10).

Например, навеску SDI между 75% (0,3 мг/мл) и 95% (0,4 мг/мл) растворяли в растворе с Полоксамером 407 или Гелуциром 50/13. Относительно меньшее количество SDI было способно растворяться в растворах ЛСН, Полоксамера 188 и Гелуцира 44/14. При номинальной концентрации SDI 0,4 мг/мл растворы ЛСН, Полоксамера 407 и Гелуцира 50/13 сохраняли SDI в растворе в течение вплоть до 2 часов.

Для Образца 5 ПВП К30 и Образца 8 ПВП К90, была достигнута более высокая растворимость при нагрузке соединения 1 70%. Образцы 5 и 8 смогли поддерживать концентрации SDI в Гелуцире 50/13 и Полоксамере 407 и, в определенной степени, в ЛСН.

Для Образцов 9 и 10 ГПМЦ Е5 концентрация SDI от около 0,2 до примерно 0,3 мг/мл поддерживалась во всех растворах, кроме Полоксамера 188. Для Образцов 9 и 10 не было никакой корреляции между нагрузкой соединения 1 и растворимостью.

**Таблица 10**

**Растворимость (мкг/мл) при 400 мкг/мл**

|      | Время   | 1    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6    | 8     | 9     | 103   |
|------|---------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| Вода | 0 часов | 0,0  | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0  | 0,0   | 0,0   | 0,0   |
|      | 2 часа  | 0,0  | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,8  | 0,0   | 0,0   | 0,0   |
| ЛСН  | 0 часов | 69,0 | 387,3 | 213,5 | 295,6 | 197,4 | 93,2 | 74,9  | 302,3 | 247,7 |
|      | 2 часа  | 54,3 | 97,0  | 92,6  | 235,6 | 87,6  | 38,8 | 54,5  | 274,3 | 269,0 |
| Пол  | 0 часов | 80,9 | 56,3  | 92,8  | 18,0  | 105,1 | 19,7 | 175,2 | 276,0 | 129,6 |

|       | Время   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 8     | 9     | 103   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 188   | 2 часа  | 0,1   | 0,1   | 0,6   | 0,6   | 0,0   | 0,5   | 0,1   | 24,3  | 0,9   |
| Пол   | 0 часов | 133,3 | 300,2 | 287,4 | 360,0 | 326,6 | 162,2 | 346,0 | 319,5 | 263,4 |
| 407   | 2 часа  | 138,8 | 310,1 | 313,2 | 357,3 | 364,3 | 151,0 | 369,7 | 371,2 | 363,2 |
| Гел   | 0 часов | 85,0  | 291,8 | 380,2 | 336,1 | 98,9  | 222,5 | 380,6 | 331,7 | 333,2 |
| 44/14 | 2 часа  | 87,4  | 43,9  | 0,0   | 153,1 | 101,7 | 67,5  | 169,1 | 116,5 | 318,2 |
| Гел   | 0 часов | 156,9 | 332,3 | 264,3 | 331,8 | 282,8 | 312,7 | 349,7 | 261,7 | 184,5 |
| 50/13 | 2 часа  | 155,5 | 239,6 | 299,7 | 336,6 | 323,1 | 264,6 | 362,0 | 327,8 | 352,4 |

### **Пример 2**

#### **Растворимость Выбранных Композиций SDI-Поверхностно-активное вещество**

Композиции, имеющие максимальную нагрузку соединения 1 50-60% показали ограниченную кристаллизацию указанной аморфной формы при высокой температуре в соответствии с данными ДСК и высокотемпературной микроскопии.

Исследования краткосрочной устойчивости указывали на отсутствие значительных различий между использованием либо ПВП К30, либо ГПМЦ Е5 в отношении кристаллизации/рекристаллизации соединения 1. Обе показали благоприятные характеристики растворимости для SDI. Однако сравнение растворения между SDI ПВП и SDI ГПМЦ Е5 показало сильно улучшенный профиль растворения для SDI ГПМЦ Е5.

#### **Растворимость ГПМЦ Е5**

Растворимость ГПМЦ Е5, ГПМЦ Е5/Соед 1 и ГПМЦ Е5/Соед 1/Полоксамер 407 тестировали в различных органических растворителях (см. результаты, показанные в Таблицах 11 и 12). Указанные композиции диспергировали индивидуально в растворителе при перемешивании при комнатной температуре. ГПМЦ Е5 и Полоксамер 407 (при использовании) растворяли первыми с получением раствора 50:50, затем добавляли соединение 1 и полностью растворяли с последующим добавлением ДХМ с получением растворов в соотношении 87,5:12,5 и 86:14.

В Таблице 12 систему растворителей ДХМ:ДМСО (77:23) получали с использованием раствора ГПМЦ Е5 в ДХМ:ДМСО (65:35) путем добавления дополнительного ДХМ.

**Таблица 11**

#### **Растворимость ГПМЦ Е5 (мг/мл)**

| Система Растворителей | ГПМЦ Е5 | Комментарии  |
|-----------------------|---------|--------------|
| ТГФ 100%              | 30      | Непрозрачный |
| MeOH 100%             | 30      | Непрозрачный |
| EtOH-95 100%          | 30      | Непрозрачный |

| Система Растворителей | ГПМЦ<br>Е5 | Комментарии                                                                     |
|-----------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| ИПС 100%              | 60         | Нерастворимый                                                                   |
| ДХМ 100%              | 60         | Непрозрачный                                                                    |
| Ацетон                | 30         | Непрозрачный                                                                    |
| Ацетон:ДХМ (50:50)    | 15         | Непрозрачный                                                                    |
| ДХМ:ТГФ (33:67)       | 20         | Непрозрачный                                                                    |
| ДХМ:МеОН (50:50)      | 40         | Полностью растворился                                                           |
| ДХМ:МеОН (50:50)      | 50         | Полностью растворился                                                           |
| ДХМ:МеОН (50:50)      | 60         | Полностью растворился                                                           |
| ДХМ:МеОН (80:20)      | 40         | Прозрачный с некоторыми<br>суспендированными маленькими/крошечными<br>частицами |
| ДХМ:МеОН (87,5:12,5)  | 15         | Растворился очень прозрачный                                                    |
| ДХМ:МеОН (86:14)      | 26         | Растворился очень прозрачный                                                    |
| ДХМ:EtOH-95 (80:20)   | 40         | Прозрачный с некоторыми<br>суспендированными маленькими/крошечными<br>частицами |
| ДХМ:EtOH-95 (50:50)   | 40         | Прозрачный                                                                      |
| ДХМ:ИПС (50:50)       | 30         | Прозрачный с некоторыми<br>суспендированными маленькими/крошечными<br>частицами |
| ДХМ:EtOH-95 (50:50)   | 30         | Растворился, но не так быстро, как в<br>ДХМ:МеОН (50:50)                        |
| ДХМ:EtOH-95 (86:14)   | 20         | Прозрачный с некоторыми<br>суспендированными маленькими/крошечными<br>частицами |
| ДХМ:ДМСО (50:50)      | 109        | Полностью растворился                                                           |
| ДХМ:ДМСО (65:35)      | 50         | Полностью растворился                                                           |
| ДХМ:ДМСО (80:20)      | 50         | Прозрачный с некоторыми<br>суспендированными маленькими/крошечными<br>частицами |
| ДХМ:ДМСО (95:5)       | 50         | Непрозрачный                                                                    |

**Таблица 12**



**Растворимость SDI (соединение 1/ГПМЦ E5/Полоксамер 407)**

| <b>Система Растворителей</b> | <b>ГПМЦ E5 (мг/мл)</b> | <b>Пол 407 (мг/мл)</b> | <b>(мг/мл)</b> | <b>Комментарии</b>                                                        |
|------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ДХМ:MeOH (50:50)             | 60                     | 20                     | 0              | Полностью растворился                                                     |
| ДХМ:MeOH (50:50)             | 60                     | 20                     | 120            | Нерастворимый                                                             |
| ДХМ:MeOH (87,5:12,5)         | 15                     | 5                      | 30             | Полностью растворился                                                     |
| ДХМ:MeOH (50:50)             | 50                     | 0                      | 70             | Нерастворимый                                                             |
| ДХМ:MeOH (86:14)             | 26                     | 0                      | 35             | Полностью растворился                                                     |
| ДХМ:EtOH-95 (50:50)          | 50                     | 0                      | 63             | Нерастворимый                                                             |
| ДХМ:EtOH-95 (86:14)          | 20                     | 0                      | 29             | Прозрачный с некоторыми суспендированными маленькими/крошечными частицами |
| ДХМ:ДМСО (65:35)             | 50                     | 0                      | 115            | Полностью растворился                                                     |
| ДХМ:ДМСО (77:23)             | 33                     | 0                      | 77             | Полностью растворился                                                     |

**Содержание Твердых Веществ в Растворе Распылительной Сушки**

Максимальное приемлемое количество твердых веществ (то есть, растворимость объединенных исходных материалов) в растворе распылительной сушки для крупномасштабного производства оценивали в различных системах растворителей. Полимер ГПМЦ E5 добавляли в систему растворителей с последующим добавлением соединения 1b при перемешивании при комнатной температуре. Растворимость оценивали визуально через 30 минут и *после* выдерживания образца в состоянии покоя в течение периодов вплоть до 72 часов.

Как показано в Таблицах от 13 до 16, приемлемое количество твердых веществ в растворе зависело от времени, количества каждого исходного материала и системы растворителей.

Как показано в Таблице 13, SDI, используемый в системе растворителей, получали в две стадии с использованием методики для Образца 28 SDI, описанной в Примере 6 ниже.

Как показано в Таблице 14, SDI, используемый в системе растворителей, получали в две стадии с использованием методики для Образца 28 SDI. В системе ДХМ:MeOH комбинацию соединения 1b (3 г) и ГПМЦ E5 (2 г) растворяли (5% мас/об) в объеме системы 100 мл. Термин «НТ» представляет собой «Не Тестировали», термин «ОМО» представляет собой «Очень Малое Осаждение», а термин «МО» представляет собой

«Малое Осаждение».

Как показано в Таблице 16, комбинацию соединения 1b (6 г) и ГПМЦ Е5 (4 г) растворяли (10% мас/об) в ДХМ:ДМСО (50:50) (100 мл). Термин «ОМО» представляет собой «Очень Малое Осаждение», а термин «МО» представляет собой «Малое Осаждение».

Как показано в Таблице 15, комбинацию соединения 1b (4,5 г) и ГПМЦ Е5 (3 г) растворяли (7,5% мас/об) в ДХМ:ДМСО (65:35) (100 мл). Термин «МО» представляет собой «Малое Осаждение».

**Таблица 13**

**Содержание Твердых Веществ (2,5% мас/об)**

| Время | ДХМ:EtOH-95 (80:20)     | ДХМ:MeOH (87,5/12,5)  |
|-------|-------------------------|-----------------------|
| 0 мин | Практически растворился | Полностью растворился |

**Таблица 14**

**Содержание Твердых Веществ (5% мас/об)**

| Время   | ДХМ:EtOH-95 (87,5:12,5)*              | ДХМ:MeOH (87,5:12,5)*   | ДХМ:ДМСО (50:50)      | ДХМ:ДМСО (65:35)      |
|---------|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0 мин   | Частично растворился (мутный раствор) | Практически растворился | Полностью растворился | Полностью растворился |
| 15 мин  | МО                                    | ОМО прозрачный раствор  | НТ                    | НТ                    |
| 3 часа  | МО                                    | ОМО прозрачный раствор  | НТ                    | НТ                    |
| 24 часа | МО (мутный при перемешивании)         | ОМО прозрачный раствор  | НТ                    | НТ                    |

**Таблица 15**

**Содержание Твердых Веществ (7,5% мас/об)**

| Время      | ДХМ:ДМСО (50:50)                   | ДХМ:ДМСО (65:35)        |
|------------|------------------------------------|-------------------------|
| 0 мин      | Практически растворился            | Практически растворился |
| 15 мин     | ОМО прозрачный раствор             | МО прозрачный раствор   |
| 3 часа     | ОМО прозрачный раствор             | МО прозрачный раствор   |
| 24 часа    | Практически, полностью растворился | ОМО прозрачный раствор  |
| 24-72 часа | Полностью растворился              | Полностью растворился   |

**Таблица 16**

### Содержание Твердых Веществ (10,0% мас/об)

| Время      | ДХМ:ДМСО (50:50)                   |
|------------|------------------------------------|
| 0 мин      | Практически растворился            |
| 15 мин     | МО прозрачный раствор              |
| 3 часа     | МО прозрачный раствор              |
| 24 часа    | Практически, полностью растворился |
| 24-72 часа | Полностью растворился              |

### Способы Распылительной Сушки SDI-Поверхностно-активное вещество и Результаты

Соосажденные композиции SDI соединение 1/полимер/поверхностно-активное вещество получали в виде твердой дисперсии с использованием ранее описанной методики распылительной сушки. Параметры способа были установлены на условия, перечисленные в Таблице 17. Композиция SDI и выходы проиллюстрированы в Таблице 18.

В Таблице 17 температура на входе (Вход) и температуре на выходе (Выход) показаны в °С, давление воздуха атомизации (Возд) показано в мм, скорость потока газа распыления (Газ) показана в л/ч, скорость аспиратора (Асп) и скорость насоса (Нас) показаны в %, скорость объемного потока (Об) показана в м<sup>3</sup>/ч и скорость потока подачи (Под) показана в мл/мин. Скорость потока газа распыления определяли в соответствии со спецификациями производителя, а фактическую скорость потока подачи рассчитывали по объему используемого раствора в соответствии со временем работы насоса.

**Таблица 17**

#### Параметры Способа Распылительной Сушки

| Образец №. | Вход  | Выход | Возд | Газ | Асп | Об | Нас   | Под |
|------------|-------|-------|------|-----|-----|----|-------|-----|
| 11         | 63-68 | 41-42 | 40   | 473 | 90  | 35 | 20-22 | 5-6 |
| 12         | 63-67 | 39-42 | 40   | 473 | 90  | 35 | 22    | 5-6 |
| 23         | 63-66 | 39-42 | 40   | 473 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 14         | 66-68 | 42-45 | 35   | 414 | 90  | 35 | 22    | 5-6 |
| 15         | 64-67 | 39-43 | 35   | 414 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 16         | 62-67 | 37-41 | 35   | 414 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 17         | 63-68 | 39-46 | 40   | 473 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 18         | 64-67 | 37-40 | 40   | 473 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 19         | 64-68 | 35-37 | 40   | 473 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |
| 20         | 63-70 | 35-40 | 35   | 414 | 90  | 35 | 22    | 6-7 |

Как показано в Таблице 1, указанные материалы растворяли в системе растворителей с получением невязких полностью прозрачных жидкостей. Образцы 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17 и 20 получали путем растворения указанных материалов в смеси растворителей (200 мл).

Для Образцов 18 и 129 ГПМЦ Е5 растворяли в смеси 50:50 ДХМ:МеОН (25 мл: 25 мл), затем добавляли поверхностно-активное вещество с последующим добавлением чистого ДХМ (150 мл) с постепенным диспергированием, пока растворение не было завершено.

Образцы SDI из Образцов 12 и 19 показали выходы в диапазоне от около 78% до около 80%. Образцы SDI из Образцов 14 и 16 с давлением воздуха атомизации 35 мм (414 Нл/ч) показали выходы в диапазоне от около 76% до около 77%.

Термин «Выход<sub>цсс</sub>» относится к процентной доле (%) объединенных количеств, извлеченных из циклона/сосуда сбора.

**Таблица 18**

**Композиция SDI (соединение 1/Полимер/Поверхностно-активное вещество)**

| Образец №. | Система Растворителей | Соед 1 (%) | Полимер (%)  | ПАВ (%)        | Выход <sub>цсс</sub> (%) |
|------------|-----------------------|------------|--------------|----------------|--------------------------|
| 11         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ГПМЦ Е5 (40) | Отсутствует    | 74,2                     |
| 12         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ПВП К30 (30) | Пол 407 (10)   | 67,9                     |
| 13         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ПВП К30 (30) | Гел 50/13 (10) | 67,6                     |
| 14         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ПВП К30 (38) | Пол 407 (2)    | 75,9                     |
| 15         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ПВП К30 (38) | Гел 50/13 (2)  | 76,9                     |
| 16         | ДХМ:EtOH (80:20)      | 60         | ПВП К30 (38) | ЛСН (2)        | 70,5                     |
| 17         | ДХМ:МеОН (87,5:12,5)  | 60         | ГПМЦ Е5 (30) | Пол 407 (10)   | 78,3                     |
| 18         | ДХМ:МеОН (87,5:12,5)  | 60         | ГПМЦ Е5 (30) | Гел 50/13 (10) | 80,1                     |
| 19         | ДХМ:МеОН (87,5:12,5)  | 60         | ГПМЦ Е5 (38) | ЛСН (2)        | 78,3                     |
| 20         | ДХМ:МеОН (87,5:12,5)  | 50         | ПВП К30 (40) | Пол 407 (10)   | 72,2                     |

### **ПРД**

Аморфную структуру соосажденного поверхностно-активного вещества-SDI из Образцов 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 20 оценивали по ПРД (результаты не показаны). Картина ПРД каждого Образца была типичной для аморфного материала.

### **ДСК**

Как показано в Таблице 19, термограммы ДСК получали при скорости нагрева 25 °С/мин. Эндотермические перегибы, представляющие температуру стеклования (ТС),

явно наблюдали только для Образцов 11, 14, 15, 16 и 19 между 85 °С и 105 °С.

Экзотермические переходы (Экзо) наблюдали для Образца 11 и, в меньшей степени, для Образцов 13, 14, 19 и 20. Эндотермические переходы (Эндо) наблюдали для Образцов 12, 13, 15 и 17, при этом один пик плавления наблюдали для каждого Образца при около 210 °С, 207 °С, 205 °С и 218 °С, соответственно.

Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось», а термин «НО» представляет собой «Не Определено».

**Таблица 19**

**Результаты ДСК**

| Образец №. | ТС    | ТЕ    | Экзо        | Энт       | Эндо        | Энт          |
|------------|-------|-------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| 11         | 100,6 | 0,605 | НН          | НО        | 199,3       | -0,72        |
| 12         | НН    | НО    | 136,3       | 8,12      | 207,9       | -22,08       |
| 13         | 84,8  | 0,188 | 115,7/171,9 | 1,42/1,74 | 205,7       | -23,32       |
| 14         | 103,3 | 0,580 | 142,0       | 2,48      | 193,6/НН    | -16,78/НО    |
| 15         | 97,6  | 0,500 | НН          | НО        | 204,4       | -11,23       |
| 16         | 104,1 | 0,557 | НН          | НО        | НН          | НО           |
| 17         | НН    | НО    | НН          | НО        | 218,1       | -10,05       |
| 18         | НН    | НО    | НН          | НО        | 217,5       | -2,15        |
| 19         | 94,59 | 0,476 | НН          | НО        | 195,1       | -6,44        |
| 20         | НН    | НО    | 138,9       | 1,83      | НН/НН/200,9 | НО/НО/-25,84 |

**Растворимость Композиций SDI-Поверхностно-активное Вещество в (5% мас/мас) Водном Растворе**

*Растворимость композиций SDI соединение 1/полимер/поверхностно-активное вещество определяли в различных водных средах при 37 °С через 2 и 6 часов (см. Таблицы от 20 до 23). В каждой таблице ТК представляет собой теоретическую концентрацию указанного раствора на основе массы образца при допущении, что все материалы растворились. Результаты в точке 72 часа представляли собой только визуальные наблюдения.*

*Композиции SDI, содержащие ГПМЦ Е5, показали более высокую и более стабильную растворимость от 2 до 6 часов, обе как без поверхностно-активного вещества, так и с Полоксамером 407 или Гелуциром 50/13, обеспечивая концентрации между 387 и 436 мкг/мл, что представляет 93,5-100% теоретической концентрации (ТК). Термин «Теоретическая Концентрация» относится к концентрации раствора, в котором весь материал растворился, основываясь на массе указанного материала.*

*Для композиций SDI, содержащих ПВП К30 и Полоксамер 407 или Гелуцир 50/13 растворенные концентрации были между 225-446 мкг/мл (что представляет 55,8-99,8% от ТК).*

**Таблица 20**

**Растворимость (мкг/мл) в Воде (400 мкг/мл)**

| Образец №. | ТК    | 2 часа | 6 часов | 72 часа |
|------------|-------|--------|---------|---------|
| 11         | 412,8 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 12         | 415,2 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 13         | 420,0 | 0,0    | 3,1     | Мутный  |
| 14         | 412,8 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 15         | 410,4 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 16         | 432,0 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 17         | 417,6 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 18         | 415,2 | 0,0    | 0,2     | Мутный  |
| 19         | 405,6 | 0,0    | 0,0     | Мутный  |
| 20         | 421,4 | 0,8    | 1,0     | Мутный  |

**Таблица 21****Растворимость (мкг/мл) в 1% ЛСН в Воде (400 мкг/мл)**

| Образец №. | ТК    | 2 часа | 6 часов | 72 часа |
|------------|-------|--------|---------|---------|
| 11         | 408,0 | 106,7  | 41,0    | Мутный  |
| 12         | 410,2 | 5,7    | 5,4     | Мутный  |
| 13         | 420,0 | 6,2    | 5,6     | Мутный  |
| 14         | 403,2 | 6,0    | 5,1     | Мутный  |
| 15         | 405,6 | 7,4    | 6,2     | Мутный  |
| 16         | 400,8 | 7,4    | 6,4     | Мутный  |
| 17         | 417,6 | 12,1   | 7,5     | Мутный  |
| 18         | 422,4 | 18,6   | 8,9     | Мутный  |
| 19         | 427,2 | 37,7   | 12,2    | Мутный  |
| 20         | 458,0 | 7,5    | 6,3     | Мутный  |

**Таблица 22****Растворимость (мкг/мл) в 5% Полосамера 407 в Воде (400 мкг/мл)**

| Образец №. | ТК    | 2 часа | 6 часов | 72 часа    |
|------------|-------|--------|---------|------------|
| 11         | 400,8 | 403,5  | 413,8   | Прозрачный |
| 12         | 400,8 | 333,2  | 332,2   | Мутный     |
| 13         | 403,2 | 233,1  | 224,9   | Мутный     |
| 14         | 432,0 | 384,5  | 313,7   | Мутный     |
| 15         | 410,4 | 385,1  | 369,6   | Мутный     |
| 16         | 393,6 | 394,1  | 382,5   | Мутный     |

|    |       |       |       |            |
|----|-------|-------|-------|------------|
| 17 | 420,0 | 424,8 | 425,3 | Прозрачный |
| 18 | 412,8 | 425,2 | 425,5 | Прозрачный |
| 19 | 428,4 | 434,6 | 436,5 | Прозрачный |
| 20 | 420,5 | 308,7 | 370,7 | Мутный     |

**Таблица 23****Растворимость (мкг/мл) в 5% Гелуцира 50/13 в Воде (400 мкг/мл)**

| Образец №. | ТК    | 2 часа | 6 часов | 72 часа    |
|------------|-------|--------|---------|------------|
| 11         | 405,6 | 410,0  | 419,0   | Прозрачный |
| 12         | 420,0 | 375,2  | 349,3   | Мутный     |
| 13         | 398,4 | 377,9  | 342,8   | Мутный     |
| 14         | 415,2 | 325,8  | 346,0   | Мутный     |
| 15         | 400,8 | 395,5  | 306,1   | Мутный     |
| 16         | 388,8 | 397,4  | 395,7   | Мутный     |
| 17         | 398,4 | 407,7  | 405,6   | Прозрачный |
| 18         | 414,6 | 388,7  | 387,3   | Прозрачный |
| 19         | 399,6 | 402,7  | 405,0   | Прозрачный |
| 20         | 447,0 | 446,2  | 439,9   | Мутный     |

**Пример 3****Растворимость Выбранных Составов Сухой Смеси**

Образцы Состава SDI 4, 11, 12 и 17 составляли с поверхностно-активными веществами микрокристаллической целлюлозой (МКЦ-102) или Полоксамером 407 (Пол 407) и разрыхлителем кроскармеллозой натрия Типа-А (ККН) (как показано в Таблице 24).

Термин «внутренняя фаза» (IP) относится к вспомогательному веществу (веществам), включенному в SDI; например, SDI формируют путем распылительной сушки соединения 1a или соединения 1b, полимера и поверхностно-активного вещества в комбинации. SDI, содержащий поверхностно-активное вещество IP, впоследствии смешивают с другими ингредиентами, показанными в Таблице 24 с получением состава сухой смеси. Термин «внешняя фаза» (EP) относится к поверхностно-активному веществу, включенному в состав сухой смеси наряду с другими необязательными вспомогательными веществами.

Каждый из составов получали осторожным сухим смешиванием с использованием ступки и пестика, затем заполнением порошком желатиновых капсул размера 00 (0,91 мл) вручную в общей сложности 105 мг/колпачок.

Влияние поверхностно-активного вещества Полоксамера 407 в IP SDI в Экспериментах 5 и е или в EP SDI в Образцах 1 и 3, используемых в составах, сравнивали с составами, где указанное поверхностно-активное вещество отсутствовало (Эксп. 2 и 4).

**Таблица 24****Составы Сухой Смеси**

| Эксп. № | Образец SDI №.<br>(%) | Полимер (%)    | Пол 407 (%) | МСС-102<br>(%) | ККН (%) |
|---------|-----------------------|----------------|-------------|----------------|---------|
| 1       | 4 (52,2)              | ПВП К30 (34,8) | ЕР (10,0)   | Н/П            | 3,0     |
| 2       | 4 (52,2)              | ПВП К30 (34,8) | Н/П         | 10,0           | 3,0     |
| 3       | 11 (52,2)             | ГПМЦ Е5 (34,8) | ЕР (10,0)   | Н/П            | 3,0     |
| 4       | 11 (52,2)             | ГПМЦ Е5 (34,8) | Н/П         | 10,0           | 3,0     |
| 5       | 12 (52,2)             | ПВП К30 (26,1) | IP (8,7)    | 10,0           | 3,0     |
| 6       | 17 (52,2)             | ГПМЦ Е5 (26,1) | IP (8,7)    | 10,0           | 3,0     |

**Пример 4****Растворение Составов Сухой Смеси**

Исследования растворения *in vitro* составов сухой смеси проводили для определения, влияет ли сытое или голодное состояние на растворимость и скорость растворения состава.

Капсулы, содержащие составы, полученные в соответствии с примерами, предложенными в данном документе, растворяли в имитированном желудочном соке в голодном состоянии (ГолИЖС) (Фиг. 1 и 2) с использованием USP Dissolution Apparatus II.

Как показано на Фиг. 1 капсулы Образцов 21, 22, 23, 24, 25 и 26 состава сухой смеси из Экспериментов 1-6 в Таблице 24, соответственно, растворяли в ГолИЖС (1000 мл) с 0,1 Н HCl в водном растворе 1,5% ЛСН при скорости перемешивания 100 оборотов в минуту (об/мин). По визуальному наблюдению Образец состава 21 был слегка мутным; Образец 22 был мутным; Образец 23 образовывал слегка мутную суспензию; Образец 24 имел очень незначительно мутную суспензию; Образец 25 был мутным и Образец 26 образовывал мутную суспензию.

Образцы состава 23, 24 и 26, продемонстрировали более высокие скорости растворения, чем Образцы 21, 22 и 25. Самую высокую скорость растворения, от 83 до 92% в течение от одного до шести часов, наблюдали для Образца 23. Использование поверхностно-активного вещества в IP не показало никакого влияния на растворение Образца 26, но приводило к более медленному растворению при использовании в комбинации (IP или EP) в Образцах 21, 22 и 25.

Как показано на Фиг. 2, Образцы 23, 24 и 26 растворяли в 800 мл ГолИЖС при скорости перемешивания 100 об/мин и сравнивали с такими же Образцами, растворенными в 1000 мл ГолИЖС.

Сравнение Образцов 23, 24 и 26 в 800 и 1000 мл ГолИЖС для всех составов показало, что *скорость растворения уменьшалась с уменьшением объема среды растворения.*



В целом, различия в профилях высвобождения наблюдали для определенных составов.

### **Дополнительные Результаты**

После тестирования растворения наблюдали осаждение Образцов 21, 22 и 25. Осадки Образцов 22 и 25 оценивали по ПРД (данные не показаны). Для Образца 25 ПРД показала частичную *рекристаллизацию* соединения 1. Для образца 22, состава без поверхностно-активного вещества Полоксамера, ПРД показала, что в осадке *оставалась аморфная форма*.

Картини *ПРД* для каждого из кристаллического соединения 1a, кристаллического соединения 1b и поверхностно-активных веществ и разрыхлителей, используемых в указанных составах сухой смеси, сравнивали с картиной *ПРД* частично *рекристаллизованного* Образца 25. Сравнение показало, что кристаллические пики, наблюдаемые для Образца 25, не соответствуют кристаллическим пикам ПРД для любого из материалов, используемых в указанных составах. Не ограничиваясь теорией, указанные пики Образца 25 могут быть связаны с взаимодействиями с поверхностно-активным веществом IP в SDI или LCH из *in vitro* среды растворения.

### **Пример 5**

#### **Состав SDI для Исследований Фармакокинетики**

Составы получали с использованием композиций SDI с 52% нагрузкой в комбинации с МКЦ-102 или Пол 407 и ККН для исследований ФК на крысах. Указанный SDI и вспомогательные вещества *просеивали* через сито 30-меш *перед* смешиванием. Каждый из составов (1 грамм) получали осторожным сухим смешиванием с использованием ступки и пестика. **Образцы Состава от 29 до 33 (см. Таблицу 25) и Образцы от 34 до 39 (см. Таблицу 26) получали для исследований ФК.**

### **Таблица 25**

#### **Смеси Состава SDI**

| Образец №. | % мас/мас | Полимер (% мас/мас) | МСС-102 <sup>c</sup> (% мас/мас) | ККН <sup>c</sup> (% мас/мас) | Пол 407 (% мас/мас) |
|------------|-----------|---------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 29         | 52,2      | ПВП К30 (34,8)      | 10,0                             | 3,0                          | Н/П                 |
| 30         | 52,2      | ГПМЦ Е5 (34,8)      | 10,0                             | 3,0                          | Н/П                 |
| 31         | 52,2      | ПВП К30 (34,8)      | Н/П                              | 3,0                          | ЕР (10,0)           |
| 32         | 52,2      | ГПМЦ Е5 (34,8)      | Н/П                              | 3,0                          | ЕР (10,0)           |
| 33         | 52,2      | ГПМЦ Е5 (26,1)      | 10,0                             | 3,0                          | IP (8,7)            |

### **Таблица 26**

#### **Смеси Состава SDI**

| Образец №. | Образец SDI №. (% мас/мас) | Соед 1 (% мас/мас) | Полимер (% мас/мас) | МСС-102 (% мас/мас) | ККН (% мас/мас) | Пол 407 (% мас/мас) |
|------------|----------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| 34         | 66,6                       | 60% (40)           | ПВП К30 (27)        | 21,3                | 2,1             | 10,0                |
| 35         | 66,7                       | 60% (40)           | ГПМЦ Е5 (27)        | 30,3                | 3,0             | 0                   |
| 36         | 33,3                       | 60% (20)           | ПВП К30 (13)        | 54,2                | 2,5             | 10,0                |
| 37         | 33,3                       | 60% (20)           | ГПМЦ Е5 (13)        | 63,7                | 3,0             | 0                   |
| 38         | 50                         | 40% (20)           | ПВП К30 (30)        | 37,0                | 3,0             | 10,0                |
| 39         | 87,0                       | 60% (52)           | ГПМЦ Е5 (35)        | 10,0                | 3,0             | 0                   |

В Таблице 27 составы с нагрузкой 52% анализировали с помощью ВЭЖХ и обнаружили, что они имеют значения от 95% до 100,6%. Для Образцов 34 и 36 из-за агломерации ПВП К30 добавляли дополнительный полуксамер и SDI для поддержания нагрузки соединения 1 для размера партии 1 грамм. Образец 39 был более затронут, чем 34. Использовали тот же способ смешивания, который был описан ранее.

**Таблица 27**

**Анализ Определения**

| Образец №. | Средн (%) | Инд (%)      |
|------------|-----------|--------------|
| 29         | 96,7      | 98,4, 95,0   |
| 30         | 99,3      | 99,3, 99,3   |
| 31         | 98,5      | 98,5, 98,6   |
| 32         | 100,3     | 100,6, 100,1 |
| 33         | 98,3      | 98,6, 98,0   |
| 34         | 97,5      | 97,8/97,1    |
| 35         | 99,4      | 98,9/100,0   |
| 36         | 87,1      | 87,3/86,9    |
| 37         | 95,6      | 95,8/95,3    |
| 38         | 94,7      | 94,6/95,9    |
| 39         | 99,0      | 99,0/99,0    |

**Пример 6**

**Исследования Стабильности SDI**

Образцы SDI 27 и 28 получали из кристаллического соединения 1a с использованием тех же стадий способа и параметров распылительной сушки, которые использовали для Образцов от 11 до 20 для исследования долговременной устойчивости (см. Таблицу 28).

Сразу после получения (Время 0 часов), Образцы SDI 27 и 28 анализировали с

помощью ПРД и ДСК. По данным ПРД оба Образца SDI имели аморфную природу. Результаты ДСК, показанные в Таблице 29, получали при скорости нагрева 10 °С/мин.

Для исследования стабильности нерасфасованный порошок для каждого Образца SDI упаковывали в двойные пакеты из ПЭНП, содержащие осушитель (пакеты с осушителем MiniPax MultiSorb™ 1 грамм 50/50 AC/SG). Указанные пакеты из ПЭНП затем помещали в закрытые бутылки из ПЭВП.

Образцы инкубировали при долгосрочных (25 °С/60% ОВ) и ускоренных (40 °С/75% ОВ) условиях стабильности.

Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось», а термин «НО» представляет собой «Не Определено».

**Таблица 28**

**Композиция SDI**

| Образец №. | Соед 1 (%)<br>мас/мас) | Полимер (%)<br>мас/мас) | Система Растворителей (%)<br>об/об) |
|------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| 1          | 60                     | ПВП К30 (40)            | ДХМ:EtOH-100 (80:20)                |
| 27         | 60                     | ПВП К30 (40)            | ДХМ:EtOH-95 (80:20)                 |
| 28         | 60                     | ГПМЦ Е5 (40)            | ДХМ:MeOH (87,5:12,5)                |

**Таблица 29**

**Результаты ДСК**

| Образец №. | ТС     | ТЕ        | Экзо | Энт | Эндо        | Энт               |
|------------|--------|-----------|------|-----|-------------|-------------------|
| 1          | 149    | 0,4       | НН   | НО  | -           | -                 |
| 27         | 110    | 0,43      | НН   | НО  | 205         | -1,0              |
| 28         | 96/145 | 0,33/0,12 | НН   | НО  | 180/204/221 | -0,37/-0,35/-0,37 |

**Ускоренная и Долгосрочная Стабильность**

**ПРД SDI без Поверхностно-активного вещества**

Образцы SDI от 3 до 10 без поверхностно-активного вещества подвергали воздействию 40 °С/75% ОВ в открытых контейнерах из ПЭВП. В точке времени одной недели и трех недель ПРД показала, что Образцы от 3 до 10 не имели детектируемых признаков кристаллизации при масштабе интенсивности 100 единиц в точке времени 0 часов (данные не показаны). В точке времени 6 недель Образцы SDI от 3 до 6 (содержащие ПВП К30) показали признаки кристаллизации. Образцы SDI от 7 до 10 (содержащие ПВП К90 и ГПМЦ Е5) оставались аморфными и не имели детектируемых признаков кристаллизации при масштабе интенсивности ПРД как 1000 и 100 единиц (данные не показаны). Аналогичные результаты получали в точке времени 12 недель для Образцов SDI от 3 до 6 и от 7 до 10 при 100 единицах.

Образцы SDI 27 и 28 без поверхностно-активного вещества подвергали воздействию 25°С/60% ОВ и 40 °С/75% ОВ в закрытых пакетах/контейнерах из ПЭВП. В точке времени четырех недель и восьми недель при обоих условиях не наблюдали

изменения картины ПРД для Образцов SDI 27 и 28 при масштабе интенсивности как 1000, так и 100 единиц (данные не показаны). В точке времени 12 недель для образца SDI 28 при 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ не наблюдали изменение картины ПРД. В точке времени 12 недель для образца SDI 27 при 25 °C/60% ОВ не наблюдали изменение картины ПРД. В точке времени 12 недель для образца SDI 27 при 40 °C/75% ОВ картина ПРД показывала частичную рекристаллизацию аморфного материала (данные не показаны).

Образцы от 12 до 20 Композиций SDI-Поверхностно-активное вещество подвергали воздействию 40 °C/75% ОВ в открытых контейнерах из ПЭВП.

В точке времени 3 недель 40 °C/75% ОВ для Образцов 12, 23, 14, 15, 18 и 20 картины ПРД показали значительную рекристаллизацию аморфного материала (данные не показаны). Для Образца 17 происходила *незначительная кристаллизация*. Для Образцов 16 и 19 картины ПРД показывали, что данные Композиции остались аморфными.

В точке времени 6 недель 40 °C/75% ОВ для Образцов 16 и 19 картины ПРД показали, что указанные Композиции оставались аморфным при масштабе интенсивности как 1000, так и 100 единиц (данные не показаны).

#### **ДСК SDI без Поверхностно-активного вещества**

Данные ДСК, показанные в Таблицах от 30 до 32 для Образцов SDI от 3 до 10, помещенных в открытые контейнеры из ПЭВП и подверженных воздействию 40 °C/75% ОВ, получали при скорости нагрева 10 °C/мин.

Для всех Образцов SDI с течением времени наблюдали несколько пиков с новыми эндотермическими пиками для Образцов с использованием ПВП К30 и ГПМЦ Е5 при нагрузке 50%. Интенсивности пиков (представляющие *общее увеличение* энтальпии) *увеличивались* в зависимости от продолжительности *времени* условий стабильности, упаковки (открытые/закрытые контейнеры) и стабильности. Интенсивности пиков были ниже для ГПМЦ Е5 по сравнению с ПВП К30, что предполагает улучшенную стабилизацию аморфной формы.

Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось», термин «НО» представляет собой «Не Определено», термин «ОН» представляет собой «Образца Нет в наличии» и термин «Р1» представляет собой «Разложение при выше 170-180 °C».

#### **Таблица 30**

##### **Результаты ДСК спустя 3 недели с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС  | ТЕ   | Экзо | Энт  | Эндо       | Энт             |
|------------|-----|------|------|------|------------|-----------------|
| 3          | НН  | НО   | НН   | НО   | 86/144/196 | -4,2/-77,2/-4,8 |
| 4          | 87  | 0,68 | НН   | НО   | 204/213    | -6,4/-15,5      |
| 5          | 90  | 0,64 | 161  | 4,46 | 213        | -33,1           |
| 6          | 130 | 0,35 | 167  | 58,8 | 95/220     | -4,3/-45,8      |
| 7          | 83  | 0,54 | НН   | НО   | 151        | -79,5           |
| 8          | 90  | 0,47 | НН   | НО   | 149/215    | -16,0/-23,0     |

|    |    |    |    |    |            |                 |
|----|----|----|----|----|------------|-----------------|
| 9  | НН | НО | НН | НО | 87/127/219 | -3,2/-18,1/-1,3 |
| 10 | НН | НО | НН | НО | 90/106/222 | -4,2/-1,4/-1,0  |

**Таблица 31****Результаты ДСК спустя 6 недель с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС  | ТЕ   | Экзо | Энт  | Эндо           | Энт                 |
|------------|-----|------|------|------|----------------|---------------------|
| 3          | 91  | 0,29 | НН   | НО   | 150            | -116,6              |
| 4          | ОН  | ОН   | ОН   | ОН   | ОН             | ОН                  |
| 5          | НН  | НО   | НН   | НО   | 105/168/216    | -14,8/-10,5/-29,1   |
| 6          | НН  | НО   | 183  | 71,8 | 100/120/222    | -3,5/-2,8/-32,3     |
| 7          | 112 | 0,72 | НН   | НО   | 142            | -62,5               |
| 8          | 95  | 0,42 | НН   | НО   | 128/217        | -9,0/-25,7          |
| 9          | НН  | НО   | НН   | НО   | 93/136/157/219 | -2,7/-5,3/-1,5/-1,3 |
| 10         | 149 | 0,07 | НН   | НО   | 94/118/221     | -5,4/-1,8/-0,9      |

**Таблица 32****Результаты ДСК спустя 12 недель с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС | ТЕ | Экзо | Энт | Эндо               | Энт                         |
|------------|----|----|------|-----|--------------------|-----------------------------|
| 3          | НН | НО | НН   | НО  | 87/101/128/196/235 | -1,7/-2,3/-135,0/-15,6/-1,0 |
| 5          | НН | НО | НН   | НО  | 95/138/215         | -3,6/-65,5/-31,5            |
| 9          | НН | НО | НН   | НО  | 87/157/218         | -7,5/-27,6/-2,5             |
| 10         | НН | НО | НН   | НО  | 91/144/170         | -6,8/-6,0/P1                |

**Таблица 33****Результаты ДСК спустя 12 недель с закрытой крышкой**

| Образец №. | ТС | ТЕ | Экзо | Энт | Эндо               | Энт                       |
|------------|----|----|------|-----|--------------------|---------------------------|
| 3          | НН | НО | НН   | НО  | 85/96/120/198      | -2,5/-1,2/-118,7/-9,9     |
| 5          | НН | НО | НН   | НО  | 95/148/215         | -3,0/-37,6/-28,7          |
| 9          | НН | НО | НН   | НО  | 87/169/204/219/226 | -6,0/-16,0/-0,3/-1,7/-0,5 |
| 10         | НН | НО | НН   | НО  | 92/139/180         | -6,7/-11,7/P1             |

**ДСК SDI без Поверхностно-активного вещества**

Результаты стабильности, показанные в Таблицах от 34 до 36, получали при условиях 40 °C/75% ОВ в открытых контейнерах. Включение поверхностно-активных веществ во внутреннюю фазу влияло на стабильность SDI, как показано по количеству и интенсивности пиков ДСК. Для Образца SDI 19 множество тепловых событий при выше 200°C указывали на повышенное разложение в точке времени 3 недель. Для термограмм ДСК, полученных при скорости нагрева 25 °C/мин (Таблица 34) или 10 °C/мин (Таблицы 35 и 36), экзотермические и эндотермические энтальпии были значительно увеличены. Кроме того, Образцы SDI 13 и 15 показали термические события при температуре ниже 40

°C.

Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось», термин «НО» представляет собой «Не Определено» и термин «Р2» представляет собой «Разложение при выше 190 °C».

**Таблица 34**

**Результаты ДСК спустя 3 недели с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС  | ТЕ   | Экзо | Энт  | Эндо      | Энт          |
|------------|-----|------|------|------|-----------|--------------|
| 16         | НН  | НО   | 123  | 21,8 | 224       | -24,1        |
| 17         | 60  | 0,14 | НН   | НО   | 142/219   | -17,4/-44,6  |
| 81         | 110 | 0,24 | НН   | НО   | 92/142/Р2 | -7,9/-5,9/Р2 |

**Таблица 35**

**Результаты ДСК спустя 3 недели с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС  | ТЕ   | Экзо | Энт  | Эндо       | Энт                |
|------------|-----|------|------|------|------------|--------------------|
| 11         | ОН  | ОН   | ОН   | ОН   | ОН         | ОН                 |
| 12         | НН  | НО   | НН   | НО   | 48/124/208 | -10,9/-100,7/-26,4 |
| 13         | НН  | НО   | НН   | НО   | 38/60/133  | -3,6/-1,4/-125,2   |
| 14         | НН  | НО   | НН   | НО   | 43/149/205 | -1,6/-138,0/-13,9  |
| 15         | 36  | 0,14 | НН   | НО   | 155        | -148,0             |
| 16         | 130 | 0,14 | НН   | НО   | 86/160/200 | -2,9/-56,5/-16,9   |
| 17         | НН  | НО   | 108  | 12,9 | 123/219    | -17,3/-48,5        |
| 18         | НН  | НО   | НН   | НО   | 60/216     | -1,4/-46,9         |
| 19         | 120 | 0,4  | НН   | НО   | 86/185/Р2  | -5,2/-12,1/Р2      |
| 20         | НН  | НО   | НН   | НО   | 47/141     | -9,1/-110,1        |

**Таблица 36**

**Результаты ДСК спустя 6 недель с открытой крышкой**

| Образец №. | ТС | ТЕ | Экзо | Энт | Эндо       | Энт              |
|------------|----|----|------|-----|------------|------------------|
| 78         | НН | НО | 179  | 1,5 | 90/149/199 | -6,0/-46/-6,6    |
| 18         | НН | НО | НН   | НО  | 89/148/187 | -6,9/-15,0/-16,3 |

#### **ДСК Композиции SDI**

Образцы стабильности SDI, обозначенные s и t, упакованные в двойные пакеты из ПЭНП, содержащие осушитель, в закрытых бутылках из ПЭВП, анализировали в точках времени 2, 4, 8 и 12 недель после хранения при 40 °C/75% ОВ (см. Таблицы от 37 до 41) и в точке времени 12 недель после хранения при 25 °C/60% ОВ (см. Таблицу 42).

Для Образца SDI 28 ДСК в точке времени 2 недель при 40 °C/75% ОВ была сопоставимой с ДСК в точке времени 0 недель. Термограммы ДСК для Образца SDI 28, для образцов которые хранили как при 25 °C/60% ОВ, так и при 40 °C/75% ОВ, в точке времени 12 недель, были также сопоставимы с ДСК в точке времени 0 недель, но значения

энтальпии для тех, которые хранили при 40 °C/75% ОВ немного увеличивались *при дальнейшем хранении*.

Для образцов SDI эндотермические переходы увеличивались с увеличением времени хранения, со смещением указанных эндотермических пиков до более низких температур. Указанные переходы были немного выше в образцах, хранящихся при 40 °C/75% ОВ.

Образец SDI t был, как правило, более стабильным, чем Образец SDI 28. Термин «НН» представляет собой «Не Наблюдалось»; термин «НО» представляет собой «Не Определено».

**Таблица 37**

**Результаты ДСК на 0 неделе**

| Образец №. | ТС     | ТЕ        | Экзо | Энт | Эндо        | Энт               |
|------------|--------|-----------|------|-----|-------------|-------------------|
| 27         | 110    | 0,43      | НН   | НО  | 205         | -1,0              |
| 28         | 96/145 | 0,33/0,12 | НН   | НО  | 180/204/221 | -0,37/-0,35/-0,37 |

**Таблица 38**

**Результаты ДСК спустя 2 недели**

| Образец №. | ТС     | ТЕ       | Экзо | Энт | Эндо    | Энт        |
|------------|--------|----------|------|-----|---------|------------|
| 27         | 106    | 0,32     | НН   | НО  | 190/207 | -16,2/-4,8 |
| 28         | 87/185 | 0,4/0,16 | НН   | НО  | 219     | -0,41      |

**Таблица 39**

**Результаты ДСК спустя 4 недели**

| Образец №. | ТС  | ТЕ   | Экзо | Энт | Эндо        | Энт             |
|------------|-----|------|------|-----|-------------|-----------------|
| 27         | 106 | 0,23 | НН   | НО  | 165/175/206 | -8,7/-16,3/-6,4 |
| 281        | 156 | 0,14 | НН   | НО  | 92/180/220  | -2,4/-1,2/-1,1  |

**Таблица 40**

**Результаты ДСК спустя 8 недель**

| Образец №. | ТС    | ТЕ        | Экзо | Энт | Эндо           | Энт                 |
|------------|-------|-----------|------|-----|----------------|---------------------|
| 27         | 85/99 | 0,38/0,16 | НН   | НО  | 122/207        | -31,4/-6,2          |
| 28         | 115   | 0,17      | НН   | НО  | 92/144/205/220 | -5,2/-5,4/-0,7/-2,3 |

**Таблица 41**

**Результаты ДСК спустя 12 недель**

| Образец №. | ТС | ТЕ | Экзо | Энт | Эндо               | Энт                       |
|------------|----|----|------|-----|--------------------|---------------------------|
| 27         | НН | НО | НН   | НО  | 82/102/138/194/195 | -0,6/-3,1/-82,9/-0,8/-4,4 |
| 28         | НН | НО | НН   | НО  | 93/151/220         | -4,6/-5,1/-2,4            |

**Таблица 42**

**Результаты ДСК спустя 12 недель**

| Образец №. | ТС     | ТЕ        | Экзо | Энт | Эндо        | Энт             |
|------------|--------|-----------|------|-----|-------------|-----------------|
| 27         | 87     | 0,37      | НН   | НО  | 141/206/231 | -75,2/-9,7/-0,5 |
| 281        | 81/115 | 0,35/0,22 | НН   | НО  | 146/220/235 | -6,5/-1,0/-0,5  |

### Внешний Вид

Внешний вид образцов SDI с открытыми крышками, которые хранили при 40 °C/75% ОВ, также изучали в точках времени 3 и 6 недель (см. Таблицу 43). Наблюдали изменение цвета SDI от белого порошка до серовато-желтого порошка с сопутствующей агломерацией для Образцов SDI-Поверхностно-активное вещество 13, 14, 12, 20, и 18. Степень изменения цвета и агломерации снижались в порядке Образцов 12, 15, 12, 20 и 21, где Образец 13 имел наибольшую степень, а Образец 18 имел наименьшую степень. Образцы 13, 15 и 20 имели экзотермические пики в точке времени 0 недель (см. Таблицу 19). В целом, *никаких визуальных изменений цвета* не наблюдали в Образцах SDI без поверхностно-активного вещества спустя 6 недель при 40 °C/75% ОВ.

**Таблица 43**

### Внешний Вид SDI

| Образец №. | Вспомогательные вещества (%) | 3 недели                                 | 6 недели |
|------------|------------------------------|------------------------------------------|----------|
| 75         | ПВП К30 (30)/Пол 407 (10)    | От желтоватого до сероватого, агломераты | То же    |
| 76         | ПВП К30 (30)/Гел 50/13 (10)  | Желтоватый, агломераты                   | То же    |
| 78         | ПВП К30 (38)/Гел 50/13 (2)   | Желтоватый, агломераты                   | То же    |
| 81         | ГПМЦ Е5 (30)/Гел 50/13 (10)  | Сероватый, порошок                       | То же    |
| 83         | ПВП К30 (40)/Пол 407 (10)    | Сероватый, порошок                       | То же    |

### Растворимость и Содержание Воды

В точке времени стабильности 3 недель при 40 °C/75% ОВ в открытых контейнерах из ПЭВП оценивали растворимость Образцов 9 и 10 (см. Таблицу 44). Оценку в растворе при 400 мкг/мл и 37 °C проводили спустя 2, 6 и 24 часов. По сравнению с результатами растворимости в точке времени стабильности 0 недель (см. Таблицу 10) на растворимость не влияли условия хранения.

В точке времени стабильности 4 недель при 40 °C/75% ОВ в открытых контейнерах из ПЭВП содержание воды указанных Образцов SDI определяли методом титрования Карла-Фишера (см. Таблицу 45). Образцы 9 и 10 имели более низкое *содержание влаги*.

**Таблица 44**

### Растворимость SDI (мкг/мл)

| Среда (5% в Воде) | Время  | 72    | 73    |
|-------------------|--------|-------|-------|
| ЛСН               | ТК     | 402,2 | 415,2 |
|                   | 2 часа | 320,7 | 328,0 |



|                  |                |       |       |
|------------------|----------------|-------|-------|
|                  | <b>6 часов</b> | 297,6 | 302,9 |
|                  | <b>24 часа</b> | 235,1 | 224,1 |
| <b>Пол 407</b>   | <b>ТК</b>      | 398,6 | 399,0 |
|                  | <b>2 часа</b>  | 362,3 | 321,5 |
|                  | <b>6 часов</b> | 387,6 | 386,1 |
|                  | <b>24 часа</b> | 398,3 | 394,9 |
| <b>Гел 50/13</b> | <b>ТК</b>      | 423,4 | 399,6 |
|                  | <b>2 часа</b>  | 406,4 | 374,1 |
|                  | <b>6 часов</b> | 412,6 | 396,8 |
|                  | <b>24 часа</b> | 412,6 | 397,6 |

**Таблица 45****Содержание Воды**

| <b>Образец №.</b> | <b>Соед 1 (%)</b> | <b>Полимер</b> | <b>СВ (%)</b> |
|-------------------|-------------------|----------------|---------------|
| <b>3</b>          | 50                | ПВП К30        | 6,5           |
| <b>9</b>          | 50                | ГПМЦ Е5        | 2,5           |
| <b>10</b>         | 70                | ГПМЦ Е5        | 1,6           |

**Значения Анализа, Содержания Воды и Незвестных Продуктов**

В целом, каждое из значений анализа (90-110%), содержания воды и неизвестных продуктов (т.е., продуктов разложения или родственных веществ) (всего неизвестных:  $\leq 2,0\%$ ; индивидуального неизвестного:  $\leq 0,2\%$ ) были найдены в пределах ожидаемых диапазонов. Для Образцов SDI-Поверхностно-активное вещество количество неизвестных продуктов, как правило, было увеличено.

Более конкретно, значения при условиях стабильности 40 °C/75% ОВ для образцов SDI-поверхностно-активное вещество 17, 18 и 19 в открытых контейнерах в точке времени 3 недели (Таблица 46), значения для образцов SDI-поверхностно-активное вещество 16 и 19 в открытых контейнерах в точке времени 6 недель (Таблица 46), значения для образцов SDI 27 и 28 в закрытых контейнерах в точке времени 8 недель (Таблица 47) и значения для образцов SDI без поверхностно-активных веществ 4, 5, 9 и 10 в открытых и закрытых контейнерах в точке времени 12 недель (Таблица 48) были сопоставимы с значениями в точке времени 0 недель и находились в ожидаемых диапазонах.

Как указано ранее, термин «открытые контейнеры» относится к размещению SDI в бутылках из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) без крышек. Также, как указано ранее, термин «закрытые контейнеры» относится к размещению SDI в виде белого порошка в пакетах из полиэтилена (ПЭ) с осушителем между пакетами, размещенных в бутылках из ПЭВП с закрученными крышками.

Как показано в Таблице 47, не наблюдали относительных изменений в анализе или

значениях неизвестных продуктов при условиях стабильности 40 °C/75% ОВ для Образцов SDI 27 и 28 в закрытых контейнерах в точках времени стабильности от 0 до 12 недель. Содержание воды увеличивалось на около 2,0% для Образца 27 и на около 1,0% для Образца 28 в периоде времени от 2 недель до 12 недель.

Как показано в Таблице 48, не наблюдали относительных изменений в значениях неизвестных продуктов при условиях стабильности 40 °C/75% ОВ в точке времени 12 месяцев для Образцов SDI 3, 5, 9 и 10 без поверхностно-активного вещества в открытых и закрытых контейнерах.

Относительные значения анализа и содержания воды для Образцов 3 и 5 в открытых контейнерах изменялись по сравнению с данными значениями в закрытых контейнерах. Данные значения для Образцов 3 и 5 также изменялись по сравнению со значениями для Образцов 9 и 10 при тех же условиях в точке времени 12 месяцев.

Термин «НТ» представляет собой «Не Тестировали», термин «ОВУ» представляет собой «Относительное Время Удержания».

**Таблица 46**

**Значения Анализа, Содержания Воды и Неизвестных Продуктов (%)**

| <b>Исследование</b>                   | <b>Неделя</b> | <b>79</b>        | <b>80</b>        | <b>81</b>        | <b>82</b>        |
|---------------------------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Анализ (%)</b>                     | 0             | НТ               | НТ               | НТ               | НТ               |
|                                       | 3             | НТ               | 99,1             | 99,6             | 99,9             |
|                                       | 6             | 97,9             | НТ               | НТ               | 100,1            |
| <b>Вода (%)</b>                       | 0             | НТ               | НТ               | НТ               | НТ               |
|                                       | 3             | НТ               | 1,9              | 1,8              | 2,1              |
|                                       | 6             | 1,9              | НТ               | НТ               | 1,9              |
| <b>Всего неизвестных (%)</b>          | 0             | НТ               | НТ               | НТ               | НТ               |
|                                       | 3             | НТ               | 0,39             | 0,37             | 0,41             |
|                                       | 6             | 0,46             | НТ               | НТ               | 0,48             |
| <b>Индивидуальный неизвестный (%)</b> | 0             | НТ               | НТ               | НТ               | НТ               |
|                                       | 3             | НТ               | 0,14 (ОВУ: 0,33) | 0,13 (ОВУ: 0,33) | 0,14 (ОВУ: 0,33) |
|                                       | 6             | 0,19 (ОВУ: 0,34) | НТ               | НТ               | 0,20 (ОВУ: 0,34) |

**Таблица 47**

**Значения Анализа, Содержания Воды и Незвестных Продуктов (%)**

| Исследование                         | Неделя     | 90               | 91               |
|--------------------------------------|------------|------------------|------------------|
| <b>Анализ (%)</b>                    | 0          | 99,8             | 100,2            |
|                                      | 2 @ 40/75  | 99,8             | 100,0            |
|                                      | 4 @ 40/75  | 99,7             | 100,3            |
|                                      | 8 @ 40/75  | 99,8             | 101,2            |
|                                      | 12 @ 40/75 | 99,1             | 100,3            |
|                                      | 12 @ 25/60 | 99,7             | 101,0            |
| <b>Вода (%)</b>                      | 0          | 1,6              | 1,0              |
|                                      | 2 @ 40/75  | 1,6              | 1,0              |
|                                      | 4 @ 40/75  | 1,8              | 1,1              |
|                                      | 8 @ 40/75  | 3,4              | 2,0              |
|                                      | 12 @ 40/75 | 3,6              | 2,0              |
|                                      | 12 @ 25/60 | 2,8              | 1,6              |
| <b>Всего незвестных (%)</b>          | 0          | 0,11             | 0,11             |
|                                      | 2 @ 40/75  | 0,11             | 0,10             |
|                                      | 4 @ 40/75  | 0,07             | 0,07             |
|                                      | 8 @ 40/75  | 0,08             | 0,08             |
|                                      | 12 @ 40/75 | 0,06             | 0,05             |
|                                      | 12 @ 25/60 | 0,05             | 0,05             |
| <b>Индивидуальный незвестный (%)</b> | 0          | 0,03 (ОВУ: 0,86) | 0,03 (ОВУ: 0,86) |
|                                      | 2 @ 40/75  | 0,03 (ОВУ: 0,86) | 0,02 (ОВУ: 0,86) |
|                                      | 4 @ 40/75  | 0,02 (ОВУ: 1,16) | 0,02 (ОВУ: 1,16) |
|                                      | 8 @ 40/75  | 0,03 (ОВУ: 0,86) | 0,03 (ОВУ: 0,86) |
|                                      | 12 @ 40/75 | 0,01 (ОВУ: 1,16) | 0,01 (ОВУ: 1,16) |
|                                      | 12 @ 25/60 | 0,01 (ОВУ: 1,16) | 0,01 (ОВУ: 1,16) |

**Таблица 48**

**Значения Анализа, Содержания Воды и Незвестных Продуктов (%)**

| Исследование      | Неделя           | 3    | 5    | 9    | 10   |
|-------------------|------------------|------|------|------|------|
| <b>Анализ (%)</b> | 0                | НТ   | НТ   | НТ   | НТ   |
|                   | 12<br>(открытый) | 97,4 | 97,4 | 98,7 | 99,7 |

|                                                    |                  |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                    | 12<br>(закрытый) | 95,6                | 95,6                | 98,9                | 99,3                |
| <b>Вода (%)</b>                                    | 0                | НТ                  | НТ                  | НТ                  | НТ                  |
|                                                    | 12<br>(открытый) | 4,3                 | 4,3                 | 2,8                 | 1,9                 |
|                                                    | 12<br>(закрытый) | 5,7                 | 5,7                 | 2,8                 | 1,8                 |
| <b>Всего<br/>неизвестных<br/>(%)</b>               | 0                | НТ                  | НТ                  | НТ                  | НТ                  |
|                                                    | 12<br>(открытый) | 0,11                | 0,11                | 0,11                | 0,11                |
|                                                    | 12<br>(закрытый) | 0,10                | 0,10                | 0,11                | 0,11                |
| <b>Индивидуаль<br/>ный<br/>неизвестный<br/>(%)</b> | 0                | НТ                  | НТ                  | НТ                  | НТ                  |
|                                                    | 12<br>(открытый) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) |
|                                                    | 12<br>(закрытый) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) | 0,03 (ОВУ:<br>0,86) |

### Результаты и Обсуждение

Распылительная сушка представляет собой удобную процедуру для получения соосажденного SDI, содержащего аморфное соединение 1 и полимеры ПВП К30 или ГПМЦ Е5. SDI, содержащие ГПМЦ Е5, показали очень хорошие выходы, в то время как выходы SDI с ПВП К30 и ПВП К90 были ниже из-за агломерации и образования волокон, соответственно.

Картины *ППД* всех осажденных образцов SDI были типичными для аморфного материала. Никаких существенных потерь массы SDI не наблюдали вплоть до 125°C в ТГА.

Термограммы ДСК показали пик перехода стеклования от 85 до 105 °C и пик плавления от 158 до 224°C в зависимости от количества и типа используемых материалов состава SDI.

Для SDI ПВП К30 с нагрузкой соединения 1 от 70 до 80% на ДСК наблюдали экзотермические переходы, указывающие на кристаллизацию. Для SDI ПВП К30 с

нагрузкой соединения 1 от 50% до 60% не наблюдали детектируемых экзотермических переходов.

Для SDI ПВП К90 и ГПМЦ Е5 не наблюдали детектируемых экзотермических переходов при исследуемой нагрузке соединения 1.

Для SDI ГПМЦ Е5 термограммы ДСК показали пик перехода стеклования от 85 до 105 °С и пики плавления от 194 до 218 °С.

Использование полимера либо ПВП, либо ГПМЦ, и необязательного поверхностно-активного вещества в SDI и типа используемой системы растворителей, каждое имело влияние на растворимость и на нагрузку соединения 1.

В 5% водных растворах с поверхностно-активным веществом, таким как Гелуцир 50/13, Полоксамер 407 (Lutrol F127) или ЛСН, система поддерживала SDI в растворе до 2 часов. В частности, для SDI ПВП К30 и ПВП К90 присутствие поверхностно-активного вещества поддерживало концентрацию SDI от около 200 до 300 мкг/мл в Гелуцире 50/13 и Полоксамере 407 и, в определенной степени, в ЛСН. Для SDI ГПМЦ Е5 тестируемые 5% водные растворы поверхностно-активных веществ (кроме Полоксамера 188) смогли поддерживать концентрацию SDI от около 200 до 300 мкг/мл.

Системы растворителей, которые, по-видимому, обеспечивают благоприятную растворимость для 10% мас/об, 7,5% мас/об и 5% мас/об растворов распылительной сушки, включают ДХМ:ДМСО (50:50), ДХМ:ДМСО (65:35) и ДХМ:МеОН (87,5/12,5), соответственно. Система растворителей ДХМ:МеОН, по-видимому, обеспечивала благоприятный профиль растворения для SDI ГПМЦ Е5 с или без поверхностно-активного вещества. Среди поверхностно-активных веществ, используемых с SDI с ГПМЦ Е5, поверхностно-активное вещество Полоксамер 407, по-видимому, обеспечивало благоприятный профиль растворения.

SDI, образованное с полимерами и дополнительными поверхностно-активными веществами с использованием описанной процедуры распылительной сушки, как правило, обеспечивают выход более 67%. Использование ГПМЦ Е5 (30-40% мас/мас) с или без поверхностно-активного вещества обеспечивает выход от 78 до 80% и концентрации растворимости в водных растворах поверхностно-активных веществ от 387 до 436 мкг/мл в течение периода времени от 2 до 6 часов. Для SDI с ПВП К30 с поверхностно-активным веществом, таким как Полоксамер 407 или Гелуцир 50/13, указанные концентрации составляли от 225 до 446 мкг/мл.

Растворение *in vitro* в имитированном желудочном соке в голодном состоянии для SDI ГПМЦ Е5 с нагрузкой соединения 1 100 мг показало, что от 80 до 90% SDI растворялось в течение первого часа и оставалось стабильным в течение шести часов.

Для SDI без поверхностно-активного вещества в точке времени 3 недель при 40 °С/75% ОВ ПРД не показала детектируемых пиков кристаллизации соединения 1. Для SDI с поверхностно-активным веществом в той же точке времени пики рекристаллизации наблюдали для всех Образцов SDI ПВП К30/Гелуцир и ПВП К30/Полоксамер (от 12 до 15) и для Образца SDI 17 ГПМЦ Е5/Полоксамер. Для Образца 18 SDI ГПМЦ Е5/Гелуцир

наблюдали *незначительные пики* кристаллизации. Для образцов SDI 16 и 19 с ЛСН соединение 1 оставалось аморфным после точек времени 3 и 6 недель.

Для Образцов SDI 4, 5, 6 и 8 с ПВП К30 и ПВП К90 с нагрузкой соединения 1 > 60% в результате процесса ДСК термограммы ДСК показали форсированную теплом кристаллизацию в точке времени 0 недель при 40 °C/75% ОВ.

Для Образца 10 ГПМЦ E5 SDI (нагрузка 70%) в точке времени 3 недели при 40 °C/75% ОВ на ДСК наблюдали незначительные эндотермические пики, соответствующие плавлению соединения 1, по сравнению с точкой времени 0 недель для Образца 9 ГПМЦ E5 SDI (нагрузка 50%).

Для Образцов SDI без поверхностно-активного вещества ДСК не показала никаких существенных изменений спустя 6 недель при 40 °C/75% ОВ. Для Образцов SDI с поверхностно-активным веществом наблюдали увеличение количества и интенсивности тепловых событий. Энтальпии эндотермических пиков для образцов SDI с поверхностно-активным веществом, содержащих либо Гелуцир, либо Попоксамер, увеличивались в точке времени стабильности 3 недели при 40 °C/75% ОВ. Для Образцов SDI с ЛСН спустя 3 недели при 40 °C/75% ОВ ДСК показала тепловые события выше 200°C при скоростях нагрева как 25 °C/мин, так и 10 °C/мин, что указывает на разложение аморфной формы, хотя эквивалентные пики не наблюдали в точке времени 6 недель, скорее всего, из-за выпаривания остаточного растворителя. Для Образцов SDI 13 и 15 с Гелуциром ДСК показала тепловые события при температурах устойчивости ниже 40 °C, а также наблюдаемые изменения цвета SDI.

Растворимость *Образцов SDI* в различных водных растворах, по-видимому, не подвержена влиянию при условиях устойчивости 40 °C/75% ОВ, *оставаясь* почти постоянной. В точке времени 4 недель при 40 °C/75% ОВ Образец SDI 3 с ПВП К30 стал более гидрокопичным по сравнению с Образцами SDI 9 и 10 с ГПМЦ E5 (см. Таблицу 45).

Для Образцов SDI 17, 18 и 19 в открытых контейнерах в точке времени 0 недель и в точке времени 3 недель при 40 °C/75% ОВ значения анализа, содержание воды и значения неизвестных продуктов были в пределах спецификации.

Для Образцов SDI 16 и 19 в открытых контейнерах в точке времени 0 недель и в точке времени 6 недель при 40 °C/75% ОВ значения анализа, содержание воды и значения неизвестных продуктов были в пределах спецификации.

Для Образцов SDI 27 и 28 без поверхностно-активного вещества в закрытых контейнерах в точке времени 0 недель и в точке времени стабильности 2 и 4 недель при 40 °C/75% ОВ значения анализа, содержание воды и значения неизвестных продуктов были в пределах спецификации без признаков кристаллизации.

В точке времени 6 недель на ДСК *наблюдали общее увеличение экзотермических и эндотермических энтальпий*. Образец 27 SDI с ПВП К30 показал признаки кристаллизации в картинах ПРД, в то время как Образец 7 SDI с ПВП К90 и Образец 28 SDI с ГПМЦ E5 оставались аморфными. Аналогичные результаты были получены в точке

времени 12 недель.

Образец SDI 27 (ПВП К30) и Образец SDI 28 (ГПМЦ Е5) при нагрузке соединения 1 60% оставался физически и химически стабильным при 40 °C/75% ОВ (в закрытых пакетах из ПЭ с осушителем) в течение вплоть до 3 месяцев как при 25 °C/60% ОВ, так и при 40 °C/75% ОВ. После точки времени 3 месяцев при 40 °C/75% ОВ Образец SDI 27 имел *небольшие изменения* в кристаллической структуре по данным ПРД с общим увеличением содержания влаги на 2% по сравнению с поглощением влаги 1% у Образца 28 SDI с ГПМЦ Е5.

### **Пример 7**

#### **Получение Липидных Капсул**

Материалы, показанные в Таблице 49, использовали для получения капсул Образца Состав 1, содержащих 50 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 20,00% мас/мас). Термин «ТКК» представляет собой теоретическое количество на капсулу (мг), количество каждого материала на капсулу. Термин «ТВQ» представляет собой теоретическое количество в партии (кг), количество каждого материала в нерасфасованном продукте.

**Таблица 49**

#### **Липидный состав**

| <b>Материал</b>                                          | <b>% мас/мас</b> | <b>ТКК</b>     | <b>ТВQ</b>     |
|----------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|
| Просеянное соединение 1 (пропущенное через сито 10 меш)  | 2,667            | 20,003         | 2,0003         |
| Лауроил Макрогол-32 Глицериды (Гелуцир 44/14), USP       | 49,869           | 374,018        | 37,4018        |
| Макрогол 15 Гидростеарат, EP (Solutol HS-15)             | 47,458           | 355,935        | 35,5935        |
| Бутилированный гидрокситолуол NF, Протестированный NF/EP | 0,006            | 0,045          | 0,0045         |
| <b>Всего</b>                                             | <b>100,000</b>   | <b>750,001</b> | <b>75,0001</b> |

Для обеспечения плавления и устранения всех твердых масс перед дозированием, каждый из Гелуцира 44/14 и Solutol HS-15 в закрытом контейнере помещали в калиброванную печь, настроенную на  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение минимум 8 часов. Бак для смешивания/гомогенизации с тепловой рубашкой Olsa на 150 л предварительно нагревали до  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение минимального периода времени около 15 минут и каждый из указанного Гелуцира 44/14 и Solutol HS-15 добавляли в данный бак через соединительные трубки Vardex 1", подключенные к нижнему 1" дюймовому мембранному входному клапану для порошков, под вакуумом (от -0,10 до -0,51 бар).

Смесь перемешивали в течение периода времени около 15 минут с использованием смесителя с якорной мешалкой (рабочий диапазон: 12-36 об/мин), установленного на  $24 \pm 12$  об/мин, и лопастного смесителя (рабочий диапазон: 22-69 об/мин), установленного на  $50 \pm 17$  об/мин, для достижения температуры раствора  $70 \pm 5^\circ\text{C}$ . Вакуум в баке спускали,

смеситель останавливали и к раствору добавляли бутилированный гидрокситолуол. Указанные смесители запускали при предшествующих соответствующих настройках и указанную смесь перемешивали при температуре  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение минимального периода времени около 15 минут или пока бутилированный гидрокситолуол не растворился. Получали объем промывки (от 3 до 8 кг) указанного раствора.

Соединение 1 медленно добавляли в бак через соединительные трубки Vardex 1" Tubing подключенные к нижнему 1" дюймовому мембранному входному клапану для порошков под вакуумом (от -0,10 до -0,51 бар). Раствор промывки использовали для промывки указанных соединительных трубок и клапана и смесь перемешивали с помощью смесителя-гомогенизатора (рабочий диапазон: 400-3000 об/мин), установленного на  $1700 \pm 1300$  об/мин, и указанного смесителя с якорной мешалкой, установленного на  $24 \pm 12$  об/мин. Вакуум увеличивали до между -0,51 и -1,02 бар и указанную смесь перемешивали при указанных соответствующих настройках в течение минимум 8 часов при поддержании температуры  $70 \pm 5^\circ\text{C}$ .

Рециркуляционный насос и перекачивающие рукава с теплоконтролем соединяли с трехходовым клапаном. Перекачивающие рукава нагревали и температуру  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  поддерживали в течение минимального периода времени  $15 \pm 0,5$  минут до рециркуляции указанного раствора. Вакуум в баке спускали и, при поддержании давления  $0,45 \pm 0,25$  бар и температуры  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  в баке, указанный раствор рециркулировали и смешивали с помощью указанного смесителя с якорной мешалкой, установленного на  $24 \pm 12$  об/мин, и указанного лопастного смесителя, установленного на  $50 \pm 17$  об/мин, в течение максимального периода времени  $60 \pm 0,5$  минут. Смешивание и рециркулирование останавливали, когда в первом анализе образца раствора с использованием микроскопа Olympus BX40, сконфигурированного для микроскопии в поляризованном свете при уровне увеличения 100x, подтверждали, по меньшей мере в 3 полях обзора, что соединение 1 полностью растворялось, по отсутствию кристаллов. В случае, если кристаллы присутствовали в первой выборке, указанный раствор смешивали и рециркулировали в течение второго максимального периода времени  $60 \pm 0,5$  минут. В случае, если кристаллы присутствовали в последующей выборке, указанный раствор смешивали и рециркулировали каждый раз в течение максимального периода времени  $60 \pm 0,5$  минут, пока в 2 последовательных выборках не подтверждали отсутствие кристаллов. После того, как в выборке подтверждали, что соединение 1 полностью растворялось при смешивании и рециркуляции при предшествующих соответствующих настройках и давлении, температуру бака уменьшали до температуры  $50 \pm 5^\circ\text{C}$ . Температуру бака поддерживали при температуре  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  и давлении  $0,45 \pm 0,25$  бар при смешивании и рециркулировании с использованием смесителя с якорной мешалкой, установленного на  $20 \pm 5$  об/мин.

Жидкий наполнитель для капсул (Shionogi) готовили для наполнения желатиновых капсул размера 00 и поддерживали при температуре  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение минимального периода времени около 15 минут до заполнения колпачка нерасфасованным раствором из



бака. Капсулы заполняли до тех пор, пока нерасфасованный раствор не закончился, затем охлаждали в течение минимального периода времени около 15 минут и хранили надлежащим образом. Раствор для запечатывания готовили и помещали в герметичный контейнер в калиброванной печи, установленной при температуре  $55 \pm 5^\circ\text{C}$  в течение минимум 8 часов. Указанный раствор для запечатывания помещали в устройство для запечатывания капсул (Shionogi) и поддерживали при температуре  $45 \pm 10^\circ\text{C}$ . Указанные капсулы запечатывали при скорости запечатывающих роликов  $125 \pm 75$  об/мин, затем хранили надлежащим образом.

### **Пример 8**

#### **Доклиническое Фармакокинетическое Исследование Пероральной Биодоступности *in vivo* на Крысах.**

Оценивали экспозицию Образцов инкапсулированного состава SDI 28, 29, 30, 32 и Образца инкапсулированного липидного состава 1 после перорального введения крысам. Как показано в предшествующих примерах, ожидается, что Составы SDI и Липидный состав, в зависимости от материалов, используемых в каждом составе, имеют отличающиеся свойства растворения. В данном исследовании определяли пероральную биодоступность Образцов SDI относительно друг друга и относительно Образца Липидного состава.

Как показано в Примере 5, капсулы Образца состава SDI содержали 52,2% мас/мас соединения 1. Как показано в Примере 7, капсулы Липидного состава содержали 20% мас/мас соединения 1. Каждый из двух Образцов SDI 29 и 31 содержал ПВП К30, а каждый из двух Образцов SDI 30 и 32 содержал ГПМЦ Е5, как показано в Примере 5, Таблица 25. Каждый Образец SDI был смешан с поверхностно-активным веществом либо Пол 407 (Образцы SDI 31 и 32), либо МКЦ-102 (Образцы SDI 29 и 30). ККН добавляли в качестве разрыхлителя во всех составы.

Капсулы для каждого состава вводили 5 группам самцов крыс Sprague Dawley Crl:SD (Charles River, Кингстон, Нью-Йорк) ( $n=4$  на группу). Животным предоставляли обычный корм и воду в неограниченном доступе.

Вводимые дозы коррелировали с дозой около 350 мг у человека массой 70 кг, клинически значимой дозой. Количество введенной дозы (мг) было постоянным, но так как животные варьируются в массе, дозировка (мг/кг) варьировалась по группам.

Например, капсулы состава SDI дозировали при 1,5 мг/животное (рассчитано при около 5 мг/кг для животных в среднем по 300 г). Индивидуальные дозы затем усредняли по всей группе. Дозу капсул Липидного состава подбирали на основе массы индивидуального животного для обеспечения вводимой дозы 5 мг/кг.

В определенных точках времени (0,5 часа, 1 час, 3 часа, 6 часов, 9 часов и 24 часа после дозы) получали образцы плазмы. Концентрацию в плазме в указанные точки времени и рассчитанные фармакокинетические параметры сравнивали между группами с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием SigmaStat 3.0. Рассчитанные некомпартментным способом фармакокинетические параметры определяли

с использованием WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Кэри, Северная Каролина) для каждой индивидуальной крысы, а затем усредняли в каждой группе дозирования.

На Фиг. 3 показана концентрация в плазме, нормализованная к дозе, для каждого протестированного состава (конечная Группа 1, 3 и 4  $n=4$  и конечная Группа 2 и 5  $n=3$ ) в зависимости от времени. Соотношение концентрации в плазме относительно дозы в каждой точке времени рассчитывали для каждого животного, а затем усредняли по всей группе.

Знак \* указывает на  $p$ -значение  $< 0,05$  (ANOVA, множественные сравнения с контролем липидного носителя) для результатов образцов в точке 9 часов. Термин «С<sub>р</sub>» представляет собой «Концентрацию в Плазме», термин «ДН» представляет собой «Нормализованный к дозе» и термин «СО» представляет собой «Среднеквадратичное отклонение».

### **Результаты и Обсуждение**

Время, при котором была достигнута максимальная концентрация ( $T_{max}$ ) было около 3 часов после дозирования Образцов состава SDI и около 1 часа после дозирования Липидным составом.  $C_{max}$  была самой высокой у крыс, которых дозировали липидным составом.

Биодоступность демонстрировала тенденцию к повышению в составах SDI с ГПМЦ E5 по сравнению с составами SDI с ПВП K30, хотя статистически значимое  $P$ -значение не было получено. Группы, которые дозировали SDI с ГПМЦ (Группы 2 и 4), по сравнению с теми, которые дозировали SDI с ПВП K30 (Группы 1 и 3), показали немного более высокие  $C_{max}$  и площадь под кривой (AUC). Добавление поверхностно-активного вещества (Пол 407) во внешней фазе, по видимому, не улучшало экспозицию состава SDI.

Хотя экспозиция соединения 1 была выше при введении Образца 1 Липидного состава (например, Липидного состава, содержащего 50% мас/об Gelucire® 44/14, 50% мас/об Solutol® HS и 2,668% мас/об соединения 1) чем при введении составов SDI, биоэквивалентность любого из составов SDI при дозовой нагрузке 52,2% по сравнению с липидным составом при дозовой нагрузке 20%, демонстрирует, что составы SDI значительно улучшают растворимость и последующую биодоступность состава с большей дозовой нагрузкой по сравнению с переменной растворимостью и осаждением, когда SDI солюбилизирован в Образцах состава на основе липида 2 (нагрузка 100%; аморфная форма, без полимера), 3 (нагрузка 50%; SDI ПВП K30), 4 (нагрузка 60%; SDI ПВП K30), 5 (нагрузка 70%; SDI ПВП K30), 6 (нагрузка 80%; SDI ПВП K30), 7 (нагрузка 50%; SDI ПВП K90), 8 (нагрузка 70%; SDI ПВП K90), 9 (нагрузка 50%; SDI ГПМЦ E5) и 10 (нагрузка 70%; SDI ГПМЦ E5), при более высоких дозовых нагрузках (См. таблицы 7, 8 и 10 и связанное с ними обсуждение).

### **Пример 9**

**Доклиническое Фармакокинетическое Исследование Пероральной Биодоступности in vivo на Крысах.**

Оценивали экспозицию Образцов инкапсулированного состава SDI 34, 35, 36, 37 и

39 и Образца инкапсулированного липидного состава 38 после перорального введения крысам.

Как показано в Таблице 50, кристаллическую форму соединения 1a использовали для получения аморфной формы с полимером и перечисленными материалами. Образцы состава SDI смешивали в сухом состоянии в соответствии с методиками, описанными в данном документе. Например, Пол 407 смешивали с SDI во внешней фазе гранул. Чистота соединения 1a составляла 86,1%, что приводило к дозе 1,3 мг, вводимой каждому животному, по сравнению с целевой дозой 1,5 мг на животное. Термин «Н/П» представляет собой «Не Применимо».

**Таблица 50**

**Составы Исследования**

| Группа | Дозовая<br>Нагрузка (%<br>мас/мас) | Полимер | %<br>мас/мас | Пол 407<br>(%<br>мас/мас) | МСС-102<br>(%<br>мас/мас) | ККН (%<br>мас/мас) |
|--------|------------------------------------|---------|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| 1      | 40                                 | ПВП-К30 | 27           | 10                        | 21,3                      | 2,1                |
| 2      | 40                                 | ГПМЦ Е5 | 27           | Н/П                       | 30,3                      | 3,0                |
| 3      | 20                                 | ПВП-К30 | 13           | 10                        | 54,2                      | 2,5                |
| 4      | 20                                 | ГПМЦ Е5 | 13           | Н/П                       | 63,7                      | 3,0                |
| 6      | 52,2                               | ГПМЦ Е5 | 35           | Н/П                       | 10,0                      | 3,0                |

Как показано в Таблице 51, Липидный состав получали с использованием аморфного SDI при дозовой нагрузке 60% в смеси с перечисленными материалами. Термин «Н/П» представляет собой «Не Применимо».

**Таблица 51**

**Группа 5 Образца Липидного Состава 1**

| Материалы                                           | Дозовая<br>Нагрузка (%<br>мас/мас) | %<br>мас/мас |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Аморфный SDI                                        | 2,67                               | 2,86         |
| Gelucire® 44/14 (Лауроил Макрогол-32 Глицериды USP) | Н/П                                | 49,87        |
| Solutol® HS 15 (Макрогол-15-Гидроксистеарат EP)     | Н/П                                | 47,46        |
| Общая масса наполнения (округляется до целого мг)   |                                    | 100          |

Капсулы для каждого состава вводили 6 группам самцов крыс Sprague Dawley Crl:SD (Charles River, Портедж, Мичиган) (n=4 на группу). Животным предоставляли обычный корм и воду в неограниченном доступе.

Например, капсулы состава SDI дозировали при 1,5 мг/животное (рассчитано при около 6 мг/кг для животных в среднем по 250 г). Индивидуальные дозы затем усредняли по всей группе. Дозу капсул Липидного состава подбирали на основе массы

индивидуального животного для обеспечения вводимой дозы 5 мг/кг.

В определенных точках времени (0,5 часа, 1 час, 3 часа, 6 часов, 9 часов, 24 часа, 32 часа, 48 часов после дозы) получали образцы плазмы. Концентрацию в плазме в указанные точки времени и рассчитанные фармакокинетические параметры сравнивали между группами с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием SigmaStat 3.0. Рассчитанные некомпартментным способом фармакокинетические параметры определяли с использованием WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Кэри, Северная Каролина) для каждой индивидуальной крысы, а затем усредняли в каждой группе дозирования.

На Фиг. 4 показана концентрация в плазме, нормализованная к дозе, для каждого протестированного состава в зависимости от времени. Соотношение концентрации в плазме относительно дозы в каждой точке времени рассчитывали для каждого животного, а затем усредняли по всей группе.

Термин «С<sub>р</sub>» представляет собой «Концентрацию в Плазме», термин «ДН» представляет собой «Нормализованный к дозе» и термин «СО» представляет собой «Среднеквадратичное отклонение».

### **Результаты и Обсуждение**

T<sub>max</sub> демонстрировал тенденцию к наименьшему после дозирования Липидного состава с последующими Составами SDI ГПМЦ Е5 при дозовой нагрузке 40% и 52%. Однако при сравнении T<sub>max</sub> для всех шести групп с помощью ANOVA различия между группами не достигали значимости.

При сравнении максимальной концентрации в плазме, нормализованной к дозе (C<sub>max</sub>), среди шести групп, у Группы 1 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 40%) указанная концентрация была значительно меньшей по сравнению с Группой 5 (Липидный состав); C<sub>max</sub> в других группах не была значительно меньшей, чем измеренная у животных, дозированных Липидным составом.

В то время как AUC, нормализованная к дозе, всех групп Составов SDI была значительно меньше, чем у Группы 5 липидного состава, как показано на Фиг. 5, AUC концентрации в плазме соединения 1, как правило, была выше при введении в Составы SDI с ГПМЦ (дозовая нагрузка 20%, 40% или 52,2%), чем в Составы SDI ПБП К30 и была статистически значимой (ANOVA; Методика полной попарной множественной проверки гипотез; Метод Холма-Шидака).

Например, в Группе 2 (SDI ГПМЦ Е5 при дозовой нагрузке 40%) она была значительно выше, чем в Группе 1 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 40%); в Группе 4 (SDI ГПМЦ Е5 при дозовой нагрузке 20%) она была значительно выше, чем в Группе 1 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 40%); в Группе 6 (SDI ГПМЦ Е5 при дозовой нагрузке 52%) она была значительно выше, чем в Группе 1 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 40%); и в Группе 3 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 20%) она была выше, чем в Группе 1 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке 40%).

В другом примере, для Группы 1 и Группы 2 (SDI ПБП К30 при дозовой нагрузке

40% и SDI ГПМЦ E5 при дозовой нагрузке 40%, соответственно), при сравнении  $t$ -критерием Стьюдента, значения абсолютной и нормализованной к дозе  $C_{\max}$  были выше для Составов SDI с ГПМЦ E5. В целом, экспозиция Состава SDI с ГПМЦ E5 была выше, чем экспозиция Состава SDI с ПВП К30, причем Состав SDI с ГПМЦ E5 при дозовой нагрузке 40% имел наибольшую экспозицию.

Время полувыведения и среднее время удержания среди шести групп не показало существенных различий. Другие сравнения не достигали значимости.

### **Пример 10**

#### **Доклиническое Фармакокинетическое Исследование Эффекта Приема Пищи на Пероральную Биодоступность *in vivo*.**

Эффект приема пищи образцов инкапсулированных гранул состава SDI 40, 41 и 42 после перорального введения крысам в голодном состоянии, которых кормили нормальным кормом или крыс в сытом состоянии, которых кормили кормом с высоким содержанием жира.

Кристаллическую форму соединения 1a использовали для получения аморфной формы с полимером. Образцы 40 и 41 состава SDI смешивали в сухом состоянии (оба без поверхностно-активных веществ) и гранулировали в соответствии со способами, описанными в данном документе, и инкапсулировали. В частности, гранулы Образца 42 смеси состава SDI (с поверхностно-активным веществом) получали в соответствии с методикой Примера 12.

Как показано в Таблице 52, капсулы для каждого состава вводили 6 группам самцов крыс Sprague Dawley Crl:SD (Charles River, Портедж, Мичиган) (n=4 на группу). Животным в соответствующих группах предоставляли корм с высоким содержанием жира (34,9% жира), обычный корм (4,3% жира). Воду предоставляли в неограниченном доступе.

Процентное содержание жира в диете с высоким содержанием жира аналогично тем, которые обычно используются для клинических испытаний на людях (50-60% калорий от жира; см. FDA Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, Food and Drug Administration, Роквилл, Мэриленд).

Из шести групп, Группы 1, 3 и 5 кормили обычным кормом в течение двух дней, держали голодными в течение ночи до введения, затем позволяли кормиться в течение четырех часов после дозирования. Группы 2, 4 и 6 кормили кормом с высоким содержанием жира в течение двух дней и позволяли кормиться в неограниченном доступе до введения.

### **Таблица 52**

#### **Составы Исследования**

| Группа | Дозовая Нагрузка (% мас/мас) | Полимер | % мас/мас |
|--------|------------------------------|---------|-----------|
| 1      | 35                           | ГПМЦ E5 | 23        |
| 2      | 35                           | ГПМЦ E5 | 23        |

| Группа | Дозовая Нагрузка (% мас/мас) | Полимер | % мас/мас |
|--------|------------------------------|---------|-----------|
| 3      | 30                           | ПВП-К30 | 20        |
| 4      | 30                           | ПВП-К30 | 20        |
| 5      | 20                           | ПВП-К30 | 60        |
| 6      | 20                           | ПВП-К30 | 60        |

Указанные капсулы дозировали при 1,5 мг/животное (рассчитано при около 5 мг/кг для животных в среднем по 300 г). Индивидуальные дозы затем усредняли по всей группе. Дозу капсул Липидного состава подбирали на основе массы индивидуального животного для обеспечения вводимой дозы 5 мг/кг.

В определенных точках времени (0,5 часа, 1 час, 3 часа, 6 часов, 9 часов, 24 часа, 32 часа, 48 часов после дозы) получали образцы плазмы. Значимость различий в концентрации в плазме и рассчитанные фармакокинетические параметры сравнивали между группами с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием SigmaStat 3.0. Фармакокинетические параметры определяли с использованием WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Кэри, Северная Каролина) для каждой индивидуальной крысы, а затем усредняли в каждой группе дозирования. Концентрацию в плазме в указанные точки времени и рассчитанные фармакокинетические параметры сравнивали между сытым и голодным состоянием с помощью t-критерия Стьюдента с использованием Excel.

На Фиг. 5 показана концентрация в плазме, нормализованная к дозе, для каждого протестированного состава в зависимости от времени у сытых животных. Соотношение концентрации в плазме относительно дозы в каждой точке времени рассчитывали для каждого животного, а затем усредняли по всей группе.

На Фиг. 6 показана концентрация в плазме, нормализованная к дозе, для каждого протестированного состава в зависимости от времени у голодных животных. Соотношение концентрации в плазме относительно дозы в каждой точке времени рассчитывали для каждого животного, а затем усредняли по всей группе.

Термин «C<sub>p</sub>» представляет собой «Концентрацию в Плазме» и термин «CO» представляет собой «Среднеквадратичное отклонение».

### **Результаты и Обсуждение**

Фармакокинетические параметры для Составов SDI, используемых в данном исследовании, значительно не отличались, по данным определения AUC для каждого животного. Кроме того, не было значительных различий в экспозиции между группами в сытом состоянии.

Для инкапсулированного состава ГПМЦ E5 SDI не было существенных различий в экспозиции и эффекте приема пищи между голодными и сытыми группами.

При сравнении экспозиции у животных в голодном состоянии, экспозиция инкапсулированного состава SDI с ГПМЦ E5 была выше, чем у состава SDI с ПВП K30 при дозовой нагрузке 30%.

Для инкапсулированного Состава SDI с ПВП K30 как при дозовой нагрузке как

20%, так и 30% экспозиция у сытых животных была значительно выше, чем экспозиция у голодных животных по данным измерения  $C_{\max}$  и AUC, нормализованных к дозе.

При сравнении экспозиции Состава SDI с ПВП К30 при дозовой нагрузке 20% и 30%, экспозиция Состава с дозовой нагрузкой 30% была значительно ниже, чем экспозиция Состава с дозовой нагрузкой 20%. Тем не менее, состав ПВП К30 SDI в обеих дозах показал значительный эффект приема пищи по данным определения  $C_{\max}$ .

### **Пример 11**

#### **Доклиническое Фармакокинетическое Исследование Эффекта Приема Пищи на Пероральную Биодоступность *in vivo*.**

Как представлено в Таблице 53, эффект приема пищи Образца А, Образца В, Образца С и Образца D инкапсулированных составов SDI (200 мг) сравнивали с образцом Е инкапсулированного Липидного Состава (60 мг) после перорального введения собакам, которых обрабатывали пентагастрином. Образцы А, В, С, D и Е соответствуют Группам 1-5, соответственно, в Таблице 53.

Как показано в Таблице 53, дозовая нагрузка представляет собой 60% мас/мас SDI. Доза, вводимая каждой собаке, была основана на средней массе животных 12 кг (диапазон от 8 до 16 кг). Фактическая вводимая доза была рассчитана с использованием массы тела каждого индивидуального животного.

### **Таблица 53**

#### **Составы Исследования**

| Группа | Диета    | Доза (мг) | Дозовая<br>Нагрузка<br>(%) | Дозировка<br>(мг/кг) | Полимер (% мас/мас)                        |
|--------|----------|-----------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------------|
| 1      | Сытое    | 200       | 35% <sup>d</sup>           | 16,6                 | ГПМЦ Е5 (23,3)                             |
| 2      | Голодное | 200       | 35% <sup>d</sup>           | 16,6                 | ГПМЦ Е5 (23,3)                             |
| 3      | Сытое    | 200       | 30%                        | 16,6                 | ПВП К30 (20)                               |
| 4      | Голодное | 200       | 30%                        | 16,6                 | ПВП К30 (20)                               |
| 5      | Голодное | 60        | 2,86%                      | 5                    | 50% Gelucire® 44/14:<br>50% Solutol® HS 15 |

Как показано в Таблице 54, каждый материал в каждой Капсуле Липидного состава показан в единицах Количества на капсулу (Кол) (мг) и % мас/мас.

### **Таблица 54**

#### **Липидный состав**

| Материалы                                           | Кол (мг) | % мас/мас |
|-----------------------------------------------------|----------|-----------|
| Аморфный SDI                                        | 60       | 2,67      |
| Gelucire® 44/14 (Лауроил Макрогол-32 Глицериды USP) | 1122     | 49,87     |
| Solutol® HS 15 (Макрогол-15-Гидроксистеарат EP)     | 1068     | 47,46     |

| Материалы                                         | Кол (мг) | % мас/мас |
|---------------------------------------------------|----------|-----------|
| Общая масса наполнения (округляется до целого мг) | 2250     | 100       |

Капсулы каждого состава вводили 5 группам ненаивных самцов собак породы бигль (Stillmeadow Inc., Шугар Ленд, Техас) (n=4 на группу). Как сытых, так и голодных (в течение ночи) собак предварительно обрабатывали 6 мг/кг пентагастрина (в/м) за 40 минут до введения. Сытые собаки получали консервированную пищу с высоким содержанием жира за 30 минут до введения капсул. Голодных собак кормили через 4 часа после введения. Все собаки были адаптированы к пище с высоким содержанием жира за не менее 6 дней до исследования.

Поскольку pH желудка голодных собак является переменным среди индивидуальных собак и может достигать pH вплоть до 8,0 (Kararli, TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1995, 16: 351-380; Akimoto M, Nagahata N, Furuya A, Fukushima K, Higuchi S, Suwa T. Gastric pH profiles of beagle dogs and their use as an alternative to human testing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000, 49:99-102), указанное исследование проводили с собаками, предварительно обработанными пентагастрином. В желудке голодных людей pH составляет около 2 (Kararli, 1995). Пентагастрин представляет собой аналог гормона гастрина и стимулирует секрецию желудочной кислоты, чтобы pH в желудке был более репрезентативным для голодного человека (Kararli, 1995; Akimoto et al., 2000). Однако использование пентагастрина стандартизирует модель, уменьшает любую изменчивость из-за различий в pH в желудке отдельных собак и делает pH в желудке более похожим человеческий. Дозу пентагастрина (6 мкг/кг внутримышечно за 40 минут до перорального дозирования) использовали на основе опубликованных исследований (Kararli, 1995; Akimoto et al., 2000).

В предшествующей опубликованной работе показано, что использование диеты с высоким содержанием жира в исследованиях сытого и голодного состояния на собаках могут быть прогностическим для эффекта приема пищи у человека (Lentz KA, Quitko M, Morgan DG, Grace JE Jr, Gleason C, Marathe PH. Development and validation of a preclinical food effect model. *J Pharm Sci.* 2007, 96:459-472; Homer LM, Clarke CR, Weingarten AJ. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2005, 28:287-291).

Например, капсулы состава SDI дозировали при 200 мг (рассчитано при от около 6,7 до около 10 мг/кг для животных в среднем от 10 до 15 кг).

В определенных точках времени (30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов и 24 часа после дозы) получали образцы плазмы. Концентрацию в плазме в указанные точки времени и рассчитанные фармакокинетические параметры сравнивали между группами с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием SigmaStat 3.0. Рассчитанные некомпартментным способом фармакокинетические параметры определяли с использованием WinNonLin 5.2 (Pharsight Corporation, Кэри, Северная Каролина) для каждого индивидуального животного, а затем усредняли в



каждой группе дозирования.

На Фиг. 7 показана средняя концентрация в плазме для каждого протестированного состава в зависимости от времени. Соотношение концентрации в плазме относительно дозы в каждой точке времени рассчитывали для каждого животного, а затем усредняли по всей группе.

Термин «С<sub>р</sub>» представляет собой «Концентрацию в Плазме» и термин «СО» представляет собой «Среднеквадратичное отклонение».

### **Результаты и Обсуждение**

Экспозиция соединения 1 была выше собаках в голодном состоянии при введении любых из Составов SDI с использованием ПВП К30 или ГПМЦ Е5 и Липидного состава. Для сытых собак применение ПВП К30 SDI показало заметно уменьшенную экспозицию, что демонстрирует, что эффект приема пищи существует при применении ПВП К30 SDI. Напротив, экспозиция соединения 1 при применении ГПМЦ Е5 SDI в сытом или голодном состоянии неожиданно являлось подобным, что демонстрирует, что эффект приема пищи не наблюдается при применении ГПМЦ Е5 SDI.

### **Пример 12**

#### **Клиническое Исследование Эффекта Приема Пищи Липидных Капсул на Пероральную Биодоступность *in vivo*.**

Соединение 1 оценивали в Фазе 1 рандомизированного, плацебо-контролируемого, с возрастающей дозой, с однократной дозой, исследования безопасности, переносимости, ФК и эффекта приема пищи у здоровых взрослых добровольцев. Соединение 1 было представлено в заполненных липидом желатиновых капсулах. Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы определить диапазон доз для соединения 1, который безопасно достигал фармакологически активных целевых концентраций в плазме (по данным определения в исследованиях ксенотрансплантата), и который подходил для использования в последующем исследовании многократных доз.

Субъектов в исследовании зачисляли в 2 этапа. На Этапе 1 набирали 40 субъектов в 5 когортах по 8 субъектов, где в каждой следующей когорте получали последовательно более высокую единичную дозу соединения 1 при уровнях дозы 0,03, 0,1, 0,3, 1 и 3 мг/кг. В когорте 6 субъектов (3 мужчин и 3 женщин) получали соединение 1, а 2 субъекта (1 мужчина и 1 женщина) получали плацебо. Дополнительные 12 субъектов (6 мужчин и 6 женщин) зачисляли на Этапе 2 для оценки влияния приема пищи на ФК соединения 1.

На обоих Этапах 1 и 2 исследования данные о неблагоприятных событиях, основных показателях жизнедеятельности, анализах кровяных телец, оценках коагуляции, химических анализах крови, определения, общих анализах мочи и ЭКГ собирали на базовом уровне и неоднократно в течение 72 часов после введения препарата исследования, и снова при последующем посещении через 7 дней после последней обработки исследования. На обеих Стадиях 1 и 2 образцы крови для оценки концентраций соединения 1 в плазме собирали в нескольких точках времени. Концентрации соединения 1 анализировали с использованием ЖХ-МС/МС, подтвержденного для человеческой

плазмы. Кровь для измерения уровней DHODH в плазме собирали в нескольких точках времени. Концентрации DHODH в плазме анализировали с использованием клинически подтвержденного ИФА (R&D Systems). Подобным образом, кровь для измерения уровней ФРЭС-А в плазме собирали в нескольких точках времени. Концентрации ФРЭС-А в плазме анализировали с использованием клинически подтвержденного ИФА (R&D Systems).

Как планировалось, 40 субъектов (20 мужчин и 20 женщин) завершили свое участие в Этапе 1 исследования и 12 субъектов (6 мужчин и 6 женщин) завершили свое участие в Этапе 2 исследования. Возраст субъекта варьировался от 20 до 55 лет (Этап 1) и от 18 до 52 лет (Этап 2). Их масса варьировалась от 51 до 98 кг (Этап 1) и от 59 до 85 кг (Этап 2).

Соединение 1, как правило, хорошо переносилось, и не было серьезных побочных эффектов, связанных с данным лекарственным средством. Среди 40 субъектов, дозированных на Этапе 1, наиболее частые побочные неблагоприятные явления представляли собой головную боль (9 эпизодов у 8 субъектов, все принимающие соединение 1) и тошноту (5 эпизодов у 5 субъектов, 4, принимающие соединение 1, и 1, принимающий плацебо). Другие типы неблагоприятных событий произошли у менее 5 субъектов (10%). На Этапе 2 наиболее частые неблагоприятные события представляли собой головную боль (3 эпизода у 3 субъектов) и боль в спине (2 эпизода у 2 субъектов); другие неблагоприятные события были отмечены только у отдельных субъектов. Все неблагоприятные события были 1 Класа тяжести, кроме 1 случая диареи 2 Класа у субъекта, получающего 1 мг/кг соединения 1 в голодном состоянии на Этапе 2. Число случаев, отношение к препарату исследования и тяжесть неблагоприятных событий не были очевидно зависимыми от дозы, хотя количество головных болей, возможно, немного увеличивалось с дозой. Во время исследования не произошло смертей или серьезных неблагоприятных событий. Ни одного субъекта преждевременно не прекращали исследование по соображениям безопасности.

На обоих этапах не было проблем безопасности на основе медицинского осмотра субъектов, измерения основных показателей жизнедеятельности или ЭКГ. Не наблюдали никаких клинически значимых изменений в параметрах гематологии, коагуляции или химии. Подобным образом, не наблюдали клинически значимых аномалий мочи.

Профили средней концентрации в плазме от времени для соединения 1 на Этапе 1 показаны на Фиг. 8. Профили средней концентрации в плазме от времени для соединения 1 в отношении сытого или голодного состояния субъектов, показаны на Фиг. 9. Соединение 1 появлялось в плазме после задержки около 30 минут. При дозах  $\geq 0,30$  мг/кг концентрации соединения 1 сохранялись в плазме в течение 72 часов, а при дозе 3,0 мг/кг низкие концентрации соединения 1 все еще наблюдались через 168 часов после введения препарата. Среднее значение  $C_{\max}$  увеличивалось у субъектов, когда они получали препарат после высококалорийной пищи с высоким содержанием жира. С едой или без еды, целевые концентрации в плазме, установленные в моделях опухолей на животных,

были безопасно достижимы.

Параметры ФК для соединения 1 в плазме указывают на среднее значение  $T_{max}$  в диапазоне от 3 до 6 часов. Во время Этапа 1 средние значения  $C_{max}$  и AUC стабильно возрастали с дозой. Увеличения в средних значениях  $C_{max}$  были, как правило, пропорциональными к дозе. Увеличения в средних значениях AUC<sub>0-24</sub> были несколько выше, чем пропорциональные к дозе до уровня дозы 1,00 мг/кг, а затем ниже, чем пропорциональные к дозе в диапазоне уровня дозы от 1,00 мг/кг до 3,00 мг/кг. Конечный период полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) был в диапазоне от 28 до 56 часов.

Потребление высококалорийной пищи с высоким содержанием жира непосредственно перед введением 1 мг/кг соединения 1 на Этапе 2 увеличивало среднее значение  $C_{max}$  на около 40%, но существенно не изменяло другие параметры ФК.

Во время Этапа 1 значения  $C_{max}$  были незначительно выше ( $p=0,043$ , ANOVA) для женщин относительно мужчин, но значения AUC<sub>0-24</sub> значительно не отличались. Во время Этапа 2 значения  $C_{max}$  и AUC<sub>0-24</sub> были выше для женщин, чем для мужчин ( $p<0,01$  для обоих сравнений, ANOVA). Актуальность данных различий в данном исследовании не ясна, учитывая, что аналогичные различия, связанные с полом, не наблюдали в последующей исследовании многократных доз Фазы 1 (данные не показаны).

DHODH оценивали в образцах плазмы от субъектов, зачисленных в группу 3 мг/кг (на Этапе 1). Средние изменения от базового уровня в группе соединения 1 аналогичны тем, которые были в группе плацебо в течение периода выборки.

### **Пример 13**

#### **Получение Таблеток с ПВП**

Материалы, указанные в Таблице 55, использовали для получения Образца 42 Состав смеси для использования в таблетках Образца состава 42a, содержащих 25 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 20% мас/мас), в таблетках Образца состава 42b, содержащих 100 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 20% мас/мас) и в таблетках Образца состава 42c, содержащих 200 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 20% мас/мас).

### **Таблица 55**

#### **Образец 42 Смеси Состав с ПВП**

| Изделие | Материал                                  | % мас/мас |
|---------|-------------------------------------------|-----------|
| A*      | SDI соединения 1 (Соед 1:ПВП 40:60)       | 50,0      |
| B*      | Микрокристаллическая Целлюлоза Тип 102 NF | 17,0      |
| C       | Моногидрат Лактозы 80 NF                  | 11,5      |
| D       | Натрия крахмалгликолят NF                 | 2,5       |
| E       | Стеарат Магния NF                         | 0,5       |
| F**     | Микрокристаллическая Целлюлоза Тип 102 NF | 7,0       |
| G**     | Моногидрат Лактозы 80 NF                  | 7,0       |
| H**     | Натрия крахмалгликолят NF                 | 2,5       |

| Изделие | Материал                         | % мас/мас |
|---------|----------------------------------|-----------|
| I**     | Полоксамер 188 Приллированный NF | 1,0       |
| J**     | Коллоидный диоксид кремния NF    | 0,5       |
| K**     | Стеарат Магния NF                | 0,5       |
| Всего   |                                  | 100       |

\* На этапе взвешивания отрегулировать количество по мере необходимости для поддержания мас/мас %

\*\*Отрегулировать количество для взвешивания в соответствии с выходом гранул для поддержания мас/мас %

Материалы А-К взвешивали и просеивали в следующем порядке: А, С, D, Е и В, с использованием FitzMill, оснащенной ситом 30 меш. Просеянные материалы добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени около 5 минут при 25 об/мин. Полученную сухую смесь гранулировали с использованием роликового пресса TFC-Labo при давлении прессования  $500 \pm 100$  фунт/кв. дюйм ( $3450 \pm 690$  кПа), целевой скорости роликов около 1,75 об/мин (в диапазоне от около 1,25 об/мин до около 2,00 об/мин), целевой скорости шнека около 21 об/мин (в диапазоне от около 16 об/мин до около 25 об/мин) и целевой толщине зазора около 0,055 дюймов (0,14 см) (в диапазоне от около 0,05 дюймов (0,13 см) до около 0,07 дюймов (0,18 см)). Не спрессованный порошок собирали, затем добавляли обратно в бункер роликового пресса. Полосы внутренней фазы собирали, затем разбивали до гранул с помощью FitzMill, оснащенной ситом 30 меш. Массу материалов F, G, H, I, J и K регулировали в соответствии с выходом гранул для поддержания мас/мас %, затем просеивали в следующем порядке: G, H, I, J, K и F, с использованием FitzMill, оснащенной ситом 30 меш. Просеянные материалы добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени около 5 минут при 25 об/мин. Нерасфасованную партию грануляции добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали с просеянными материалами в течение периода времени около 10 минут при 25 об/мин.

Для таблеток по 25 мг Образца 42а состава подготавливали таблетировочный пресс Mini-Press II со стандартным вогнутым штампом В-Tooling размера 6 мм. Таблетки прессовали для получения средней целевой массы для 10 таблеток 1250 мг (в диапазоне от около 1188 мг до около 1313 мг), целевой массы отдельной таблетки 125 мг (в диапазоне от около 112,5 мг до около 137,5 мг), целевой толщины отдельной таблетки 4,5 мм (в диапазоне от около 3,5 мм до около 5,5 мм) и целевой твердости отдельной таблетки 5 кп (в диапазоне от около 3 кп до около 8 кп).

Для таблеток по 100 мг Образца 42b состава подготавливали таблетировочный пресс Mini-Press II с круглым стандартным вогнутым штампом В-Tooling размера 11 мм. Таблетки прессовали для получения средней целевой массы для 10 таблеток 5000 мг (в диапазоне от около 4750 мг до около 5250 мг), целевой массы отдельной таблетки 500 мг (в диапазоне от около 450 мг до около 550 мг), целевой толщины отдельной таблетки 5,7 мм (в диапазоне от около 4,7 мм до около 6,7 мм) и целевой твердости отдельной таблетки

7 кп (в диапазоне от около 5 кп до около 9 кп).

Для таблеток по 200 мг Образца 42с состава подготавливали таблетировочный пресс Mini-Press II с продолговатым стандартным вогнутым штампом В-Tooling размера 18,97×9,91 мм. Таблетки прессовали для получения средней целевой массы для 10 таблеток 10000 мг (в диапазоне от около 9500 мг до около 10500 мг), целевой массы отдельной таблетки 1000 мг (в диапазоне от около 900 мг до около 1100 мг), целевой толщины отдельной таблетки 7,6 мм (в диапазоне от около 6,6 мм до около 8,6 мм) и целевой твердости отдельной таблетки 13,5 кп (в диапазоне от около 11 кп до около 16 кп).

#### **Пример 14**

#### **Клиническое Исследование Эффекта Приема Пищи Таблеток ПВП на Пероральную Биодоступность *in vivo*.**

В различных клинических исследованиях профиль безопасности соединения 1 с использованием Липидного состава показал, что доза 1,5 мг/кг, протестированная в различных количествах дозы (25 мг, 50 мг, 100 мг, 125 мг и 200 мг) и полученная, как описано выше, была приемлемой при дозах вплоть до 1000 мг (самая высокая протестированная однократная доза). Тем не менее, дозовая нагрузка соединения 1, которая была достигнута для капсулы Липидного состава, имеет ограниченную дозировку, которая может длительно доставляться в приемлемом количестве дозированной формы, где каждая доза капсул Липидного состава требует введения по меньшей мере шести капсул на дозу.

Таблетки Составы SDI с ПВП, полученные в Примере 13, сравнивали с капсулами Липидного состава, полученными в Примере 7 в клиническом исследовании BA/BE (биоэквивалентность/биоактивность), в котором оценивали влияние пищи на биодоступность таблеток Составы SDI с ПВП.

Соединение 1 вводили в виде единичной дозы в капсулах Липидного состава или в виде таблеток Составы SDI с ПВП. Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы определить сравнительную ФК единичной дозы и профили безопасности соединения 1, вводимого в 2 составах. Данное исследование также было направлено на изучение эффекта приема пищи на профили ФК и безопасности для таблетки Составы SDI с ПВП.

Субъектов в исследовании зачисляли в 3 этапа. На Этапе 1, произвольно набирали 24 субъекта в 3 когорты по 8 субъектов, получающих соединение 1, как в капсуле Липидного состава, так и в таблетке Составы SDI с ПВП при уровнях дозы 0,5 мг/кг, 1 мг/кг и 2 мг/кг. На Этапе 2 набирали 24 субъектов в 3 когорты по 8 субъектов, где в каждой следующей когорте получали последовательно более высокие дозы соединения 1 в таблетке Составы SDI с ПВП при уровнях дозы 400, 800 и 1600 мг. Дополнительные 12 субъектов (6 мужчин и 6 женщин) зачисляли на Этапе 3 для оценки влияния приема пищи на ФК соединения 1 при введении 400 мг и 1000 мг в таблетке Составы SDI с ПВП.

В течение исследования данные о неблагоприятных событиях, основных

показателях жизнедеятельности, анализах кровяных телец, оценках коагуляции, химических анализах крови, определения, общих анализах мочи и ЭКГ собирали на базовом уровне и неоднократно в течение 72 часов после введения препарата исследования, и снова при последующем посещении через 7 дней после последней обработки исследования. Образцы крови для оценки концентраций соединения 1 в плазме собирали в нескольких точках времени. Концентрации соединения 1 анализировали с использованием ЖХ-МС/МС, подтвержденного для человеческой плазмы.

Как планировалось, 24 субъекта (12 мужчин и 12 женщин) завершили свое участие в Этапе 1 исследования, 24 субъекта (12 мужчин и 12 женщин) завершили свое участие в Этапе 2 исследования и 12 субъектов (6 мужчин и 6 женщин) завершили свое участие в Этапе 3 исследования. Возраст субъекта варьировался от 22 до 54 лет (Этап 1), от 19 до 47 лет (Этап 2) и от 20 до 50 лет (Этап 3).

Соединение 1 как правило хорошо переносилось. Общий профиль безопасности соответствовал наблюдениям в предшествующих клинических исследованиях соединения 1. На Этапе 1 наблюдали спорадические эпизоды сухости во рту, дискомфорта в животе, головной боли и диареи; на Этапе 2 наблюдали спорадические эпизоды тошноты, анорексии и вздутия живота; на Этапе 3 наблюдали спорадические эпизоды дискомфорта в глазах, заложенности носа и кашля. События были в основном легкими. Во время исследования не произошло смертей или серьезных неблагоприятных событий.

На всех трех этапах не было проблем безопасности на основе медицинского осмотра субъектов, измерения основных показателей жизнедеятельности или ЭКГ. В целом не наблюдали никаких клинически значимых изменений в параметрах гематологии, коагуляции, химии или анализа мочи. На Этапе 1 для 1 субъекта мужского пола, получавшего 2 мг/кг соединения 1 в капсулах Липидного состава, на Неделе 1 случайно было обнаружено повышение 3 Класа креатинкиназы в сыворотке при прибытии в исследовательский центр на период исследования Недели 2. Связь данного аномального значения с препаратом посчитали маловероятной в связи с анамнезом физической активности, которая, вероятно, привела к высвобождению креатинкиназы из мышц. Однако в качестве меры предосторожности субъект был исключен из дальнейшего участия в исследовании.

Профили средней концентрации в плазме от времени для соединения 1 на Этапе 1 с капсулами Липидного состава были похожи на профили концентрации в плазме, наблюдаемые в предшествующих исследованиях Фазы 1a. Как показано на Фиг. 10, среди 3 уровней вводимых доз, Состав таблеток SDI с ПВП показал средние значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24}$ , которые представляли собой 19% и 18% от соответствующих значений, полученных с капсулами Липидного состава. Профили средней концентрации в плазме от времени для соединения 1 при более высоких дозах в твердом составе показаны на Фиг. 11. Соединение 1 появлялось в плазме после задержки около 30 минут. Концентрации соединения 1 сохранялись в плазме через 72 часа и все еще наблюдались через 168 часов после введения препарата. Среднее значение  $C_{\max}$  увеличивалось у субъектов, когда они

получали препарат после высококалорийной пищи с высоким содержанием жира, как показано на Фиг. 12.

Параметры ФК для соединения 1 в плазме указывают на среднее значение  $T_{max}$  в диапазоне от 3 до 7 часов. На Этапе 1 относительная биодоступность соединения 1 в таблетке Состава SDI с ПВП находилась в диапазоне от 14 до 28%, что указывает на значительную разницу в биоэквивалентности соединения 1 между таблеткой Состава SDI с ПВП и капсулами Липидного состава. На Этапе 2, когда вводили только таблетку Состава SDI с ПВП, средние значения  $C_{max}$  и AUC возрастали с дозой. Тем не менее, увеличение средних значений  $C_{max}$  не были пропорциональными к дозе ( $p < 0,05$  для обоих сравнений, ANOVA). Период полувыведения был в диапазоне от 38 до 65 часов. Как также было продемонстрировано, потребление высококалорийной пищи с высоким содержанием жира непосредственно перед введением 400 мг или 1000 мг соединения 1 на Этапе 3 увеличивало среднее значение  $C_{max}$  и AUC на около 100%.

### **Пример 15**

#### **Получение Таблеток по 50 мг с ГПМЦ**

Материалы, показанные в Таблице 56, использовали для получения таблеток Образца Состава 43, содержащих 50 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 33,33% мас/мас).

### **Таблица 56**

#### **Таблетки по 50 мг Образца Состава 43**

| <b>Изделие</b> | <b>материал</b>                                   | <b>% мас/мас</b> |
|----------------|---------------------------------------------------|------------------|
| A*             | SDI соединения 1 (Соед 1:ГПМЦ E5 60:40)           | 55,55            |
| B              | Микrokристаллическая целлюлоза NF (Avicel PH-102) | 28,00            |
| C*             | Моногидрат Лактозы NF (FlowLac 100)               | 10,95            |
| D              | Кроскармеллоза натрия NF                          | 4,00             |
| E              | Коллоидный диоксид кремния NF                     | 1,00             |
| F              | Стеарат Магния NF                                 | 0,40             |
| G**            | Стеарат Магния NF                                 | 0,10             |
| Всего          |                                                   | 100              |

\* На этапе взвешивания отрегулировать количество по мере необходимости для поддержания мас/мас %

\*\*Отрегулировать количество для взвешивания в соответствии с выходом гранул для поддержания мас/мас %

Материалы A-G взвешивали и просеивали в следующем порядке: A, B, C, D и E, с использованием FitzMill, оснащенной ситом 20 меш при скорости 70%. Просеянные материалы добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени от около 5 до около 10 минут при 25 об/мин. Материал F просеивали вручную через сито 30 меш, затем добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени около

2 минут при 25 об/мин. Полученную сухую смесь прессовали с образованием полос с использованием роликового пресса TFC-Labo при давлении прессования  $1000 \pm 100$  фунт/кв. дюйм ( $6900 \pm 690$  кПа), целевой скорости роликов 2,5 об/мин (в диапазоне от 2,00 об/мин до 3,00 об/мин), целевой скорости шнека 37,5 об/мин (в диапазоне от 30,0 об/мин до 45,0 об/мин) и целевой толщине полос 1,0 мм (в диапазоне от 0,8 мм до 1,3 мм). Не спрессованный порошок собирали, затем вручную просеивали через сито 30 меш и добавляли обратно в бункер роликового пресса. Полосы собирали, затем разбивали до гранул с помощью FitzMill, оснащенной ситом 20 меш при скорости 70%. Материал G просеивали вручную через сито 30 меш и загружали в V-блендер PK 1ft<sup>3</sup> с указанной нерасфасованной партией грануляции. Материалы смешивали в течение периода времени около 2 минут при 25 об/мин.

Подготавливали таблетировочный пресс Mini-Press II с круглым стандартным вогнутым штампом B-Tooling размера 9/32 дюйма. Таблетки прессовали для получения средней целевой массы для 10 таблеток 1500 мг (в диапазоне от около 1425 мг до около 1575 мг или от около 1425 мг до около 1575 мг), целевой массы отдельной таблетки 150 мг (в диапазоне от около 135 мг до около 165 мг или от около 135 мг до около 165 мг), целевой толщины отдельной таблетки 3,8 мм (в диапазоне от около 3,4 мм до около 4,2 мм или от около 3,4 мм до около 4,2 мм) и целевой твердости отдельной таблетки 8 кп (в диапазоне от около 4 кп до около 12 кп или от около 4 кп до около 12 кп).

### **Пример 16**

#### **Получение Таблеток по 200 мг с ГПМЦ**

Материалы, показанные в Таблице 57, использовали для получения таблеток Образца Состава 44, содержащих 50 мг соединения 1 (дозовая нагрузка 33,33% мас/мас).

### **Таблица 57**

#### **Таблетки по 200 мг Образца Состава 44**

| <b>Код</b> | <b>материал</b>                                   | <b>% мас/мас</b> |
|------------|---------------------------------------------------|------------------|
| A*         | SDI соединения 1 (Соед 1:ГПМЦ E5 60:40)           | 55,55            |
| B          | Микрокристаллическая целлюлоза NF (Avicel PH-102) | 28,00            |
| C*         | Моногидрат Лактозы NF (FlowLac 100)               | 10,95            |
| D          | Кроскармеллоза натрия NF                          | 4,00             |
| E          | Коллоидный диоксид кремния NF                     | 1,00             |
| F          | Стеарат Магния NF                                 | 0,40             |
| G**        | Стеарат Магния NF                                 | 0,10             |
| Всего      |                                                   | 100              |

\* На этапе взвешивания отрегулировать количество по мере необходимости для поддержания мас/мас %

\*\*Отрегулировать количество для взвешивания в соответствии с выходом гранул для поддержания мас/мас %



Материалы А-Г взвешивали и просеивали в следующем порядке: В, С, D, Е и F, с использованием FitzMill, оснащенной ситом 20 меш при скорости 70%. Просеянные материалы добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени от около 5 до около 10 минут при 25 об/мин. Материал F просеивали вручную через сито 30 меш, добавляли в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> и смешивали в течение периода времени около 2 минут при 25 об/мин. Полученную сухую смесь прессовали с образованием полос с использованием роликового пресса TFC-Labo при давлении прессования  $1000 \pm 100$  фунт/кв. дюйм ( $6900 \pm 690$  кПа), целевой скорости роликов 2,5 об/мин (в диапазоне от 2,00 об/мин до 3,00 об/мин), целевой скорости шнека 37,5 об/мин (в диапазоне от 30,0 об/мин до 45,0 об/мин) и целевой толщине полос 1,0 мм (в диапазоне от 0,8 мм до 1,3 мм). Не спрессованный порошок собирали, затем вручную просеивали через сито 30 меш и добавляли обратно в бункер роликового пресса. Полосы собирали, затем разбивали до гранул с помощью FitzMill, оснащенной ситом 20 меш при скорости 70%. Материал G просеивали вручную через сито 30 меш и загружали в V-блендер РК 1ft<sup>3</sup> с указанной нерасфасованной партией грануляции. Материалы смешивали в течение периода времени около 2 минут при 25 об/мин.

Подготавливали таблетировочный пресс Mini-Press II с круглым стандартным вогнутым штампом В-Tooling размера 15/32 дюйма. Таблетки прессовали для получения средней целевой массы для 10 таблеток 6000 мг (в диапазоне от около 5700 мг до около 6300 мг или от около 5820 мг до около 6180 мг), целевой массы отдельной таблетки 600 мг (в диапазоне от около 540 мг до около 660 мг или от около 564 мг до около 636 мг), целевой толщины отдельной таблетки 5,8 мм (в диапазоне от около 5,4 мм до около 6,2 мм или от около 5,5 мм до около 6,1 мм) и целевой твердости отдельной таблетки 14 кп (в диапазоне от около 9 кп до около 19 кп или от около 10 кп до около 18 кп).

### **Пример 17**

Таблетки по 10 мг (Образец 45), 25 мг (Образец 46) и дополнительно по 50 мг (Образец 47) получали из 50 мг, 125 мг или 250 мг на таблетку, соответственно, состава смеси ПВП той же композиции, описанной в Таблице 55 Примера 13 выше с использованием аналогичной методики прессования, описанной для таблеток по 50 и 200 мг в Примерах 15 и 16 выше.

Таблетки по 5 мг (Образец 48) получали роликовым прессованием состава SDI с 12,5% соединения 1 (40%), указанного в Таблице 58 ниже с использованием аналогичной методики, описанной в Примере 15 для таблеток по 50 мг. 100 мг Смеси ПВП, указанной в Таблице 58, использовали на каждую таблетку.

### **Таблица 58**

#### **Смесь ПВП для Таблеток по 5 мг, полученных Роликовым Прессованием**

| <b>Изделие</b> | <b>материал</b>                           | <b>% мас/мас</b> |
|----------------|-------------------------------------------|------------------|
| А              | SDI соединения 1 (Соед 1:ПВП 40:60)       | 12,5             |
| В              | Микрокристаллическая Целлюлоза Тип 102 NF | 35,0             |

| Изделие | материал                                  | % мас/мас |
|---------|-------------------------------------------|-----------|
| C       | Моногидрат Лактозы 80 NF                  | 31,0      |
| D       | Натрия крахмалгликолят NF                 | 2,5       |
| E       | Стеарат Магния NF                         | 0,5       |
| F       | Микrokристаллическая Целлюлоза Тип 102 NF | 7,0       |
| G       | Моногидрат Лактозы 80 NF                  | 7,0       |
| H       | Натрия крахмалгликолят NF                 | 2,5       |
| I       | Полоксамер 188 Приллированный NF          | 1,0       |
| J       | Коллоидный диоксид кремния NF             | 0,5       |
| K       | Стеарат Магния NF                         | 0,5       |
| Всего   |                                           | 100       |

Дополнительную партию 5 мг таблеток (Образец 49) получали путем непосредственного прессования смеси композиции ПВП, показанной в Таблице 59 ниже. Изделия А-Г данного состава просеивали вместе с помощью сита 30 меш и смешивали в течение 5 минут с использованием V-блендера. Последний ингредиент, стеарат магния просеивали, добавляли к смеси и смешивали еще в течение 2 минут. 100 мг смеси ПВП, указанной в Таблице 59, использовали для каждой таблетки.

**Таблица 59**

**Смесь ПВП для Таблеток по 5 мг, полученных Непосредственным Прессованием**

| Изделие | материал                                  | % мас/мас |
|---------|-------------------------------------------|-----------|
| A       | SDI соединения 1 (Соед 1:ПВП 40:60)       | 12,5      |
| B       | Микrokристаллическая Целлюлоза Тип 102 NF | 42,0      |
| C       | Моногидрат Лактозы 80 NF                  | 38,0      |
| D       | Натрия крахмалгликолят NF                 | 5,0       |
| E       | Полоксамер 188 Приллированный NF          | 1,0       |
| F       | Коллоидный диоксид кремния NF             | 0,5       |
| G       | Стеарат Магния NF                         | 1,0       |
| Всего   |                                           | 100       |

Все таблетки прессовали. Таблетки по 5 и 25 мг прессовали круглым вогнутым штампом диаметром 6 мм, а таблетки по 10 и 50 мг прессовали круглым вогнутым штампом диаметром 5 и 8 мм, соответственно.

Были изготовлены более 300 таблеток каждого из Образцов от 45 до 49 выше. Десять таблеток случайным образом выбирали и оценивали на внешний вид, массу, толщину, твердость, прочность на истирание и время разрушения. Было обнаружено, что указанные таблетки имеют постоянную массу, толщину и твердость без наблюдаемых

физических дефектов. Таблетки, содержащие 50% SDI (Образцы 45-46), разрушались в течение от 9 до 18 минут, а те, которые содержат 12,5% SDI, разрушались в течение одной минуты.

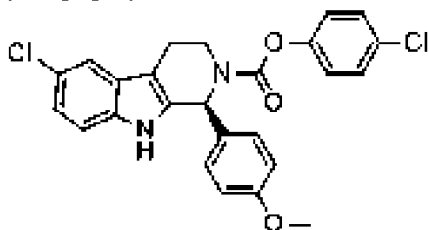
Исследования стабильности проводили для таблеток по 10 мг и 50 мг (Образцы 45 и 47) выше путем хранения образцов в бутылках при либо 15°C при относительной влажности 60%, либо при 40°C при относительной влажности 75% в течение 18 месяцев. Образцы тестировали спустя 1, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев. Не наблюдали никакого увеличения содержания продуктов разложения или других признаков ухудшения ни в одном из образцов. Содержание воды во всех образцах оставалось ниже 4% в течение всего исследования. Профили растворения также были по существу неизменными.

Объем изобретения не ограничивается описанными в данном документе конкретными аспектами. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеуказанного описания и сопроводительных фигур. Подразумевается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все ссылки, процитированные в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и индивидуально указаны для включения в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, содержащий аморфную форму соединения, имеющего формулу (I):



и полимер, который представляет собой гидрофильный полимер.

2. Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, по п. 1, отличающийся тем, что данный полимер представляет собой поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу.

3. Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, по п. 2, отличающийся тем, что данный поливинилпирролидон представляет собой поливинилпирролидон К-30.

4. Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, по п. 2, отличающийся тем, что данная гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу Е5.

5. Промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, по п. 1, отличающийся тем, что соединение 1 составляет 40% по массе указанного промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой.

6. Способ получения промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, по п. 1, включающий стадии совместного растворения формы соединения 1 и полимера в системе растворителей с образованием жидкой дисперсии, затем удаления данного растворителя путем распылительной сушки с получением данного промежуточного продукта в виде твердой дисперсии.

7. Применение промежуточного продукта, высушенного распылительной сушкой, по п. 1 для получения фармацевтической композиции, содержащей данный промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для обеспечения пероральной дозированной формы, выбранной из таблетки или капсулы.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая промежуточный продукт, высушенный распылительной сушкой, по п. 1 в непосредственной смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для обеспечения пероральной дозированной формы, выбранной из таблетки или капсулы.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что соединение 1 составляет 20% по массе данной композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что данная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

11. Применение фармацевтической композиции по п. 8 для лечения состояния,

выбранного из группы, состоящей из лейкоза или воспалительного заболевания, у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества данной фармацевтической композиции данному субъекту.

12. Применение фармацевтической композиции по п. 8, отличающееся тем, что указанное эффективное количество вводят субъекту в режиме дозирования на основе массы или с фиксированной дозой, причем указанный режим дозирования поддерживает целевую концентрацию в плазме.

13. Применение фармацевтической композиции по п. 8 в производстве лекарственного препарата для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из лейкозов и воспалительных заболеваний, у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение эффективного количества данного лекарственного препарата данному субъекту.

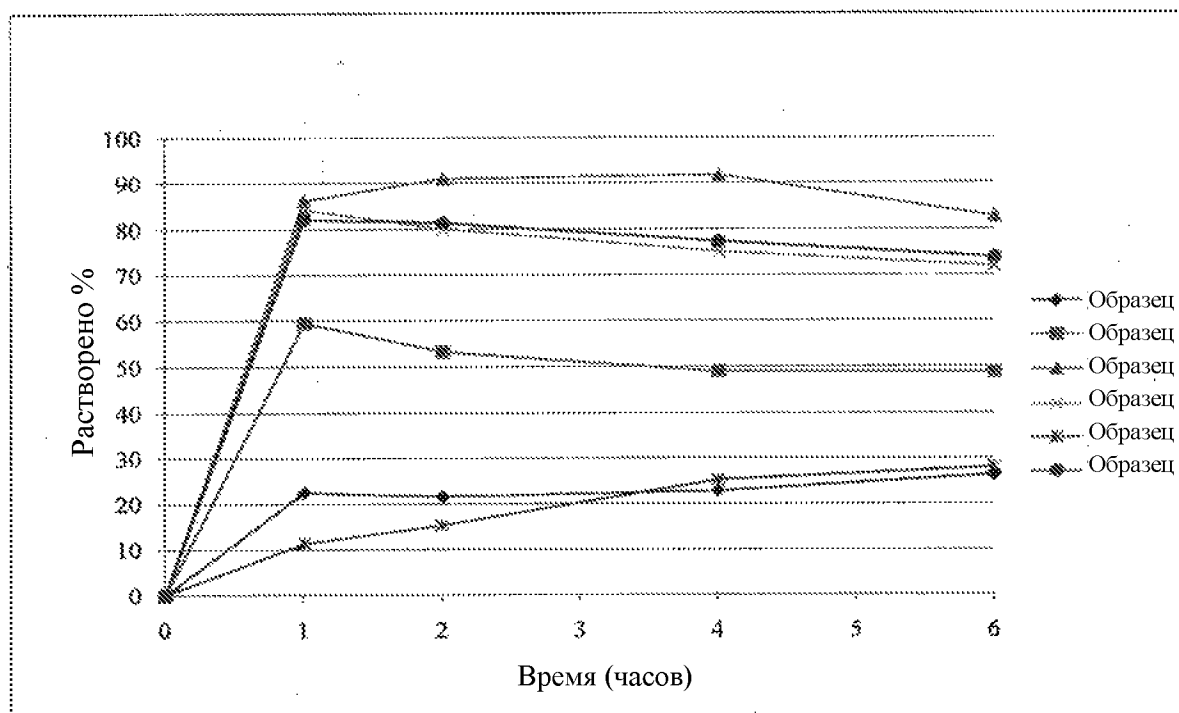
14. Способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из лейкозов и воспалительных заболеваний, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 8 данному субъекту.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что данную фармацевтическую композицию вводят с пищей.

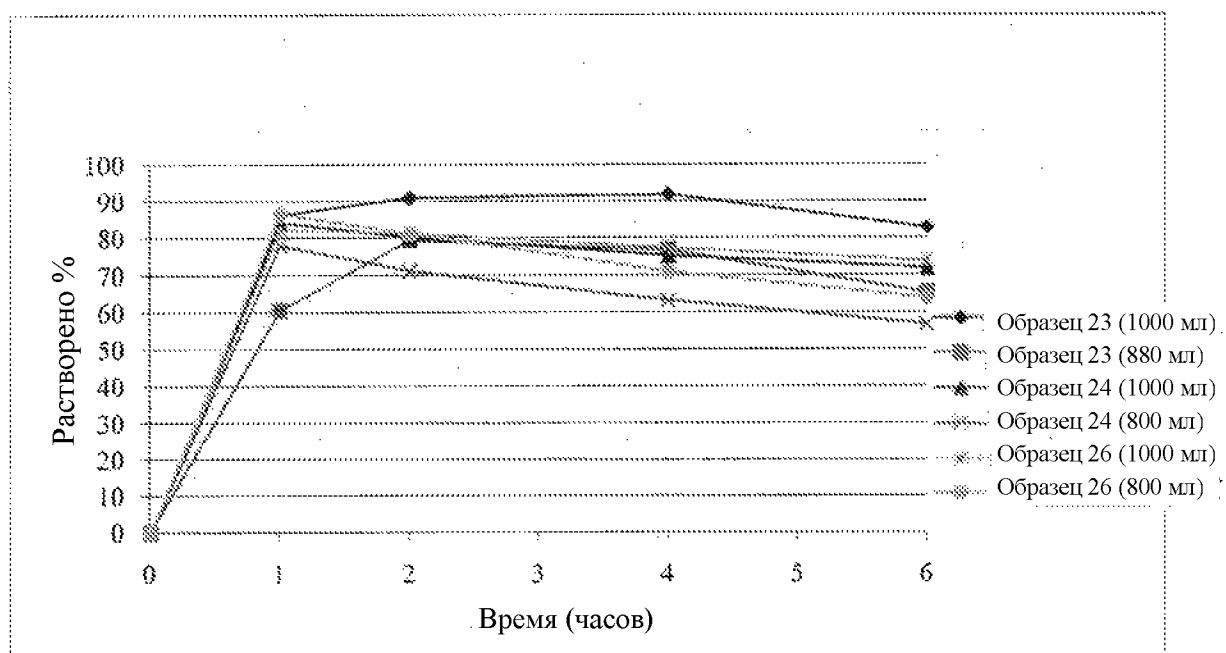
16. Способ или применение по любому из пп. 11, 13 или 14, отличающиеся тем, что состояние, подвергающееся лечению, представляет собой лейкоз, выбранный из группы, состоящей из острого или хронического лейкоза, причем данный острый лейкоз выбран из острого лимфоцитарного лейкоза; острого миелоцитарного лейкоза, выбранного из миелобластного, промиелоцитарного, миеломоноцитарного, моноцитарного лейкоза или эритролейкоза; или миелодиспластического синдрома; и при этом данный хронический лейкоз выбран из хронического миелоцитарного лейкоза; хронического гранулоцитарного лейкоза; хронического лимфоцитарного лейкоза; волосатоклеточного лейкоза; или полицитемии вера.

17. Способ или применение по любому из пп. 11, 13 или 14, отличающиеся тем, что состояние, подвергающееся лечению, представляет собой воспалительное заболевание, выбранное из группы, состоящей из ревматоидного артрита и рассеянного склероза.

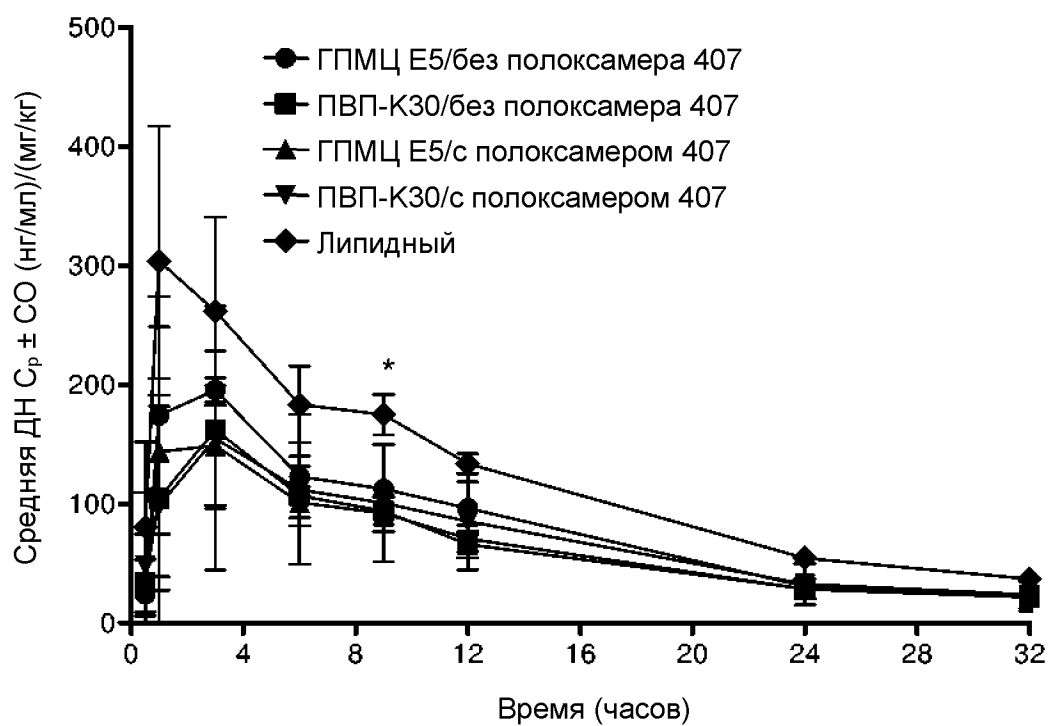
По доверенности



ФИГ. 1

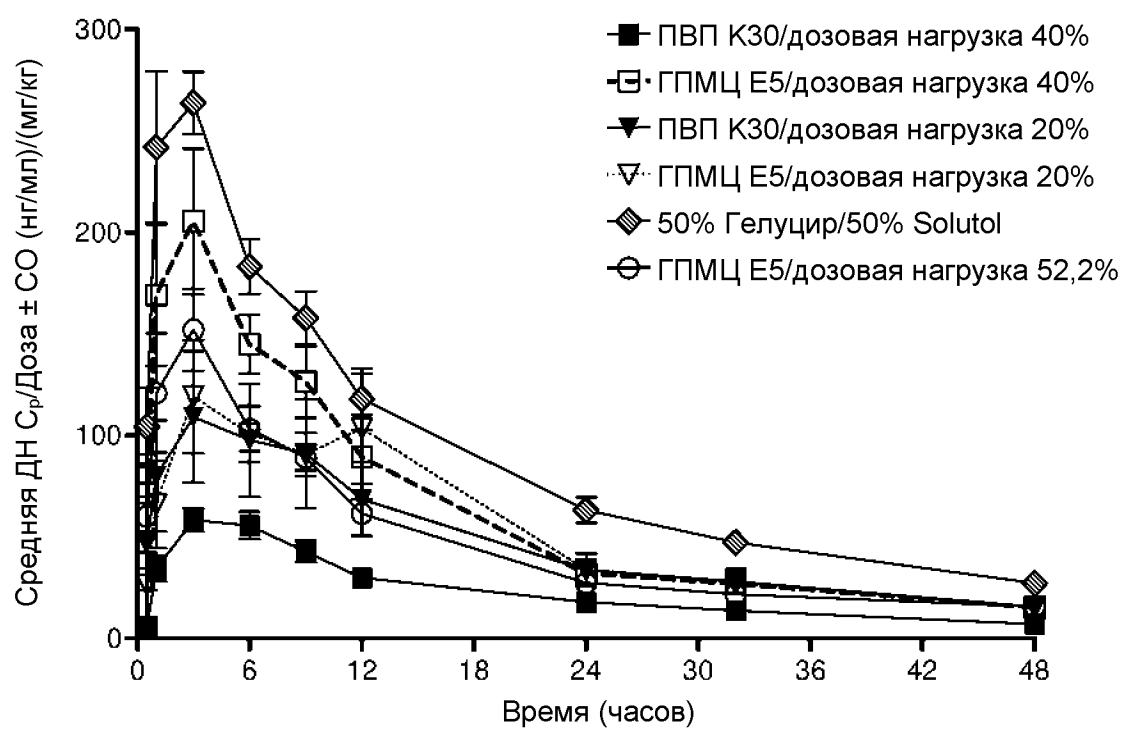


ФИГ. 2

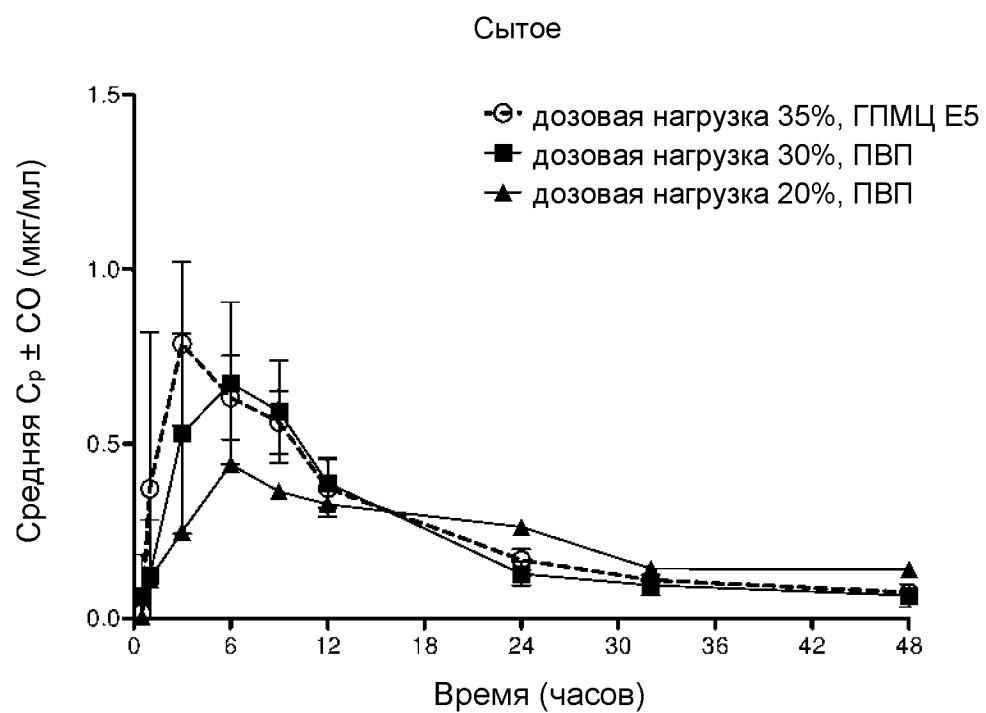


ФИГ. 3

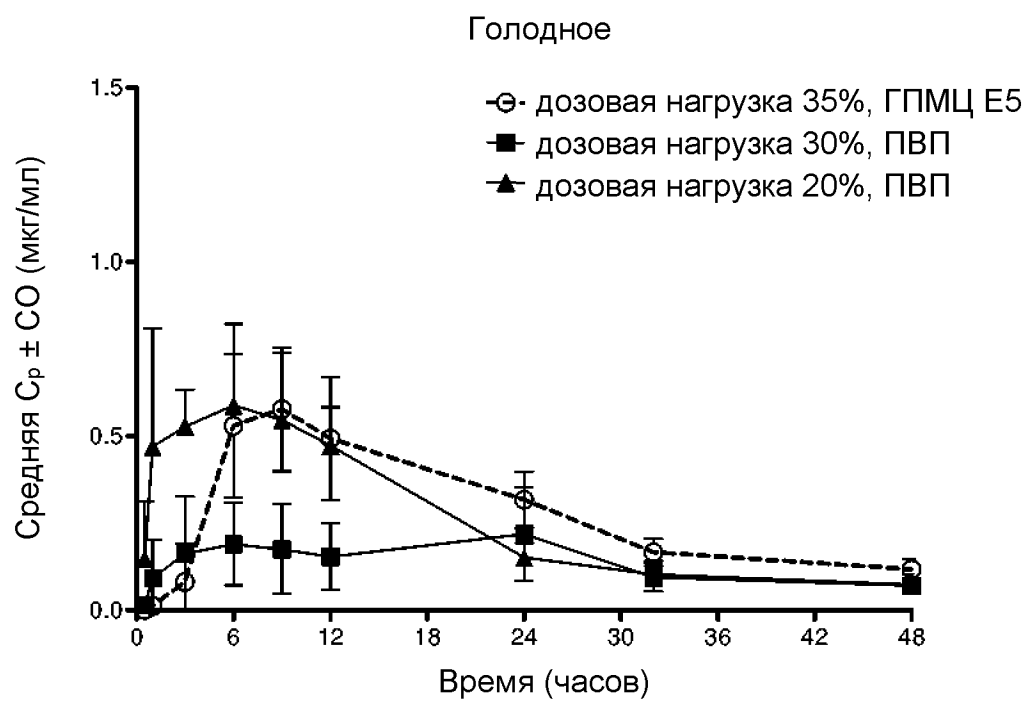




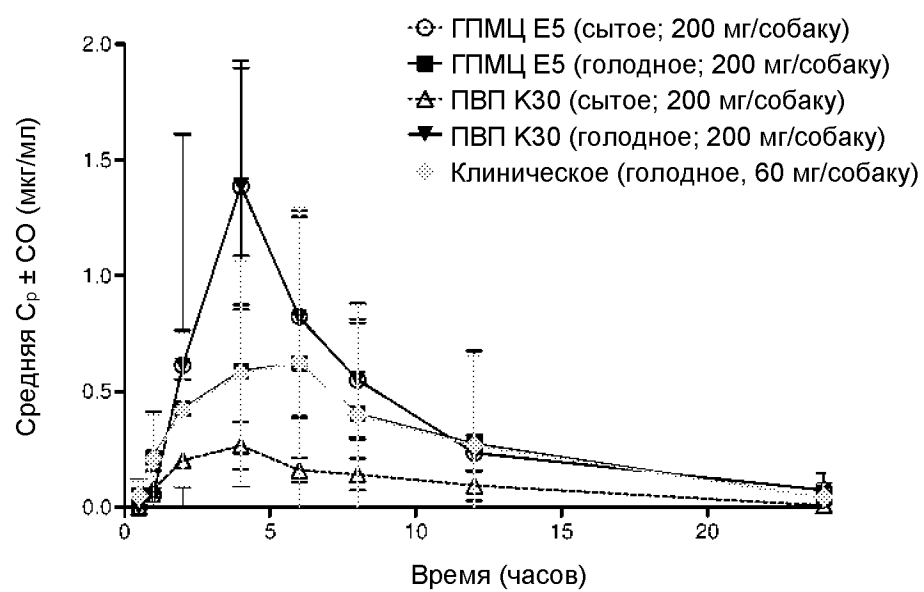
ФИГ. 4



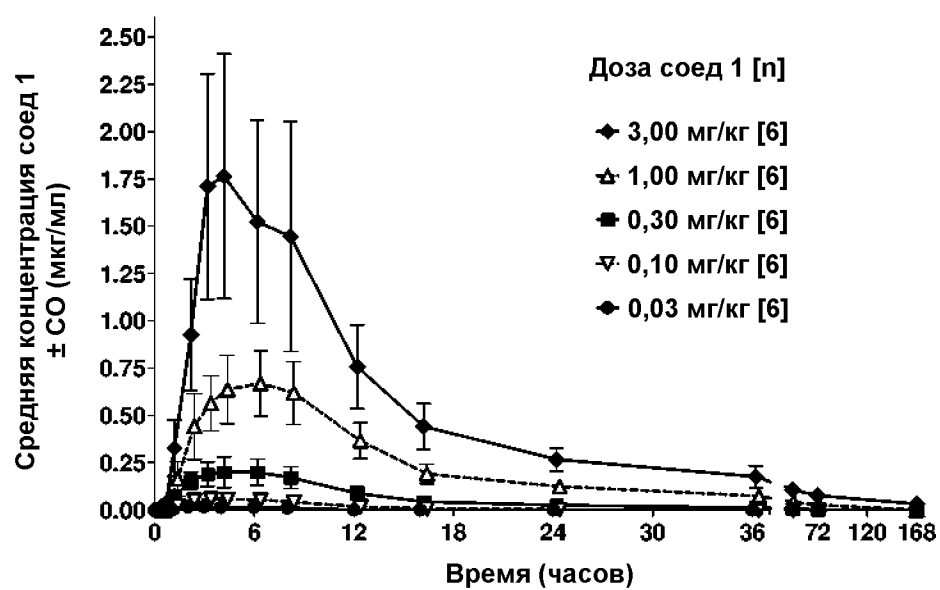
ФИГ. 5



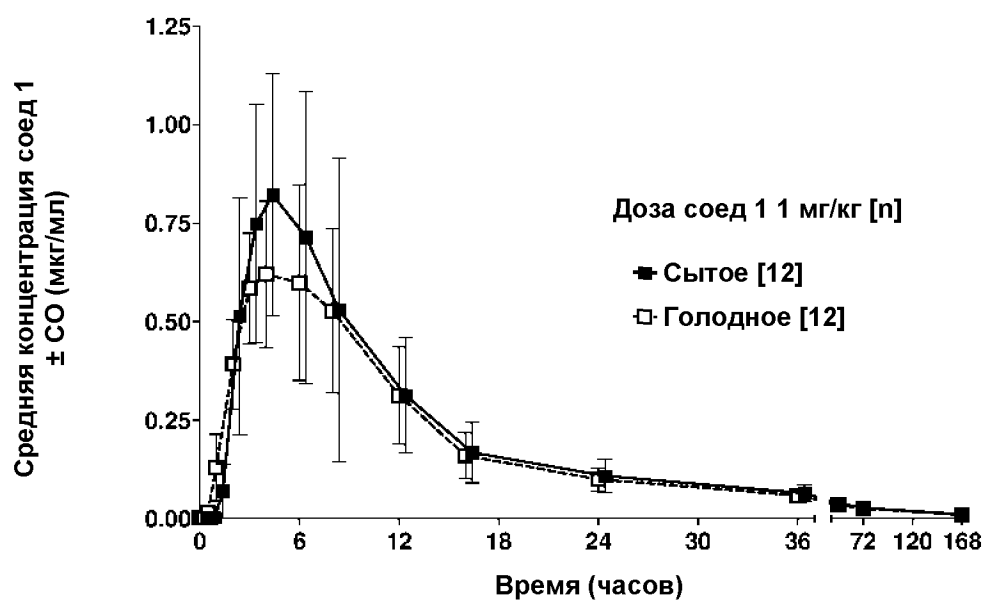
ФИГ. 6



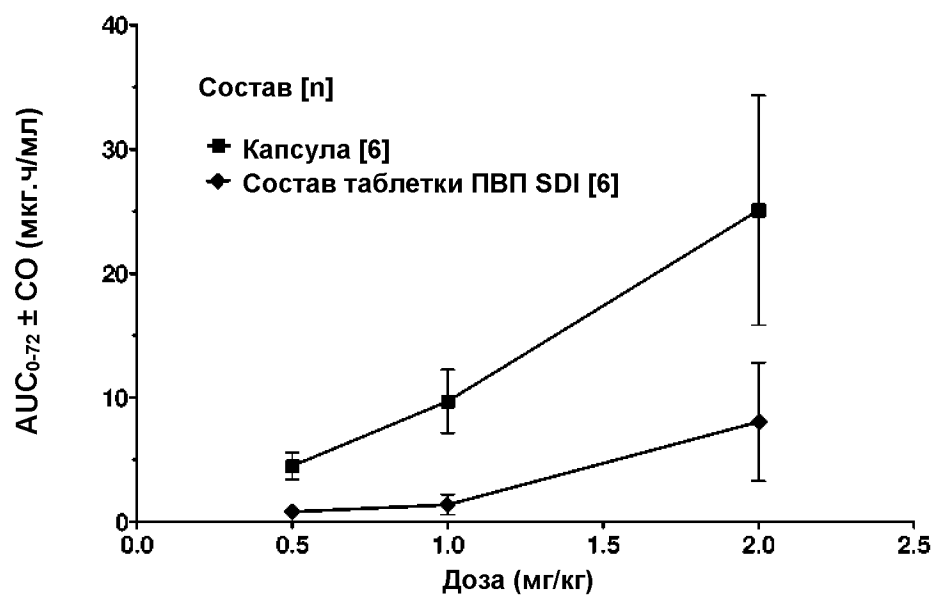
ФИГ. 7



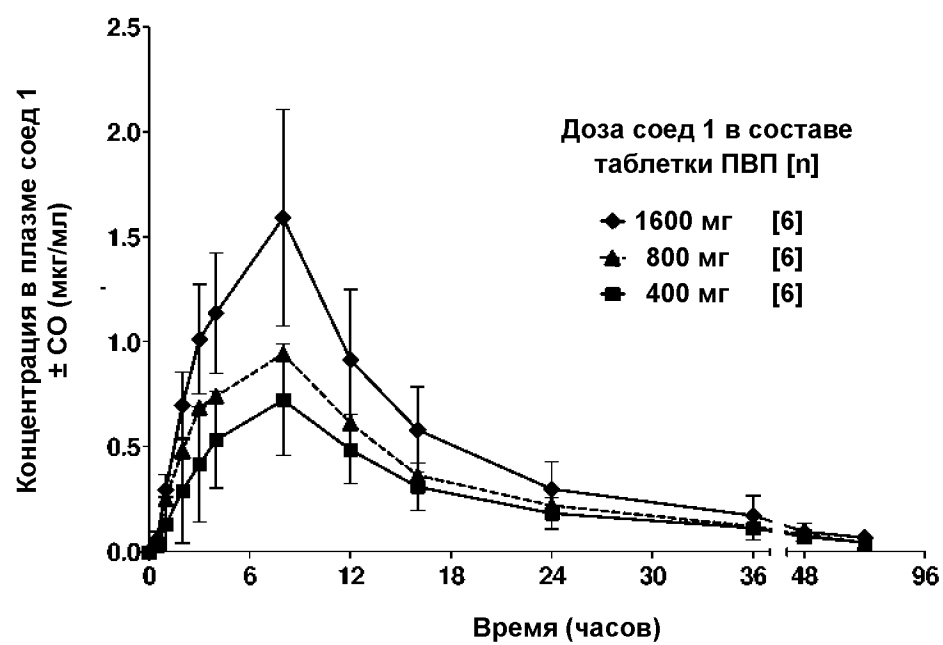
ФИГ. 8



ФИГ. 9

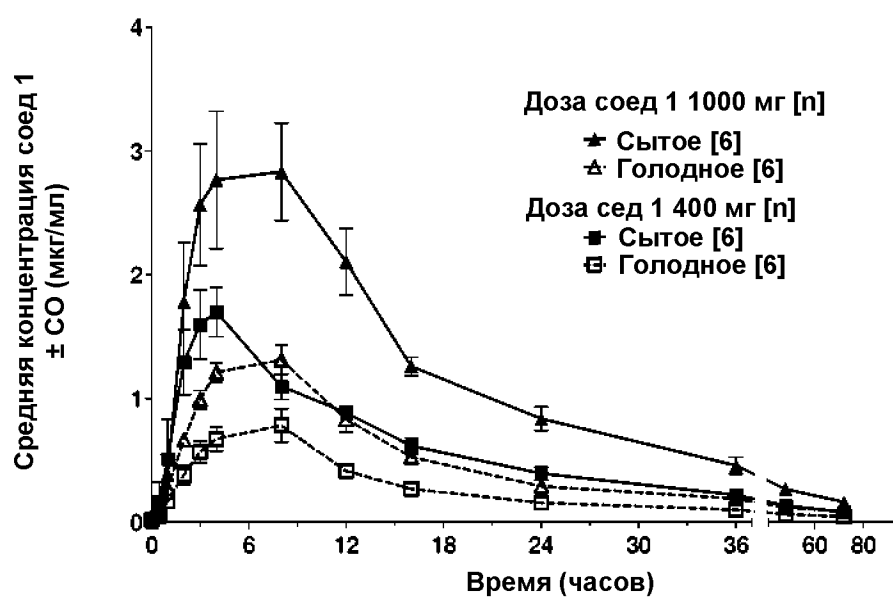


ФИГ. 10



ФИГ. 11





ФИГ. 12

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                      |                                                                                                  |                                                                                  |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>1368-95 PCT | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                                  |
| International application No.<br>PCT/US2019/044853   | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>2 August 2019 (02-08-2019)                | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br>3 August 2018 (03-08-2018) |
| Applicant<br><br>PTC THERAPEUTICS, INC.              |                                                                                                  |                                                                                  |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/044853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K9/16 A61K31/00  
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2012/202763 A1 (ALMSTEAD NEIL [US] ET AL) 9 August 2012 (2012-08-09) paragraphs [0581], [0582]; example 7<br>-----       | 1-17                  |
| A         | US 2010/158858 A1 (CAO LIANGXIAN [US] ET AL) 24 June 2010 (2010-06-24) cited in the application the whole document<br>----- | 1-17                  |
| A         | US 2012/202801 A1 (CAO LIANGXIAN [US] ET AL) 9 August 2012 (2012-08-09) the whole document<br>-----                         | 1-17                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2019

Date of mailing of the international search report

25/10/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ceyte, Mathilde

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/044853

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2012202763 A1                          | 09-08-2012          | AU 2010253852 A1           | 12-01-2012          |
|                                           |                     | AU 2016208323 A1           | 11-08-2016          |
|                                           |                     | CA 2763485 A1              | 02-12-2010          |
|                                           |                     | CA 2999345 A1              | 02-12-2010          |
|                                           |                     | CN 102480957 A             | 30-05-2012          |
|                                           |                     | CN 106167488 A             | 30-11-2016          |
|                                           |                     | EP 2434891 A1              | 04-04-2012          |
|                                           |                     | JP 5898067 B2              | 06-04-2016          |
|                                           |                     | JP 2012528192 A            | 12-11-2012          |
|                                           |                     | JP 2016053078 A            | 14-04-2016          |
|                                           |                     | MX 348817 B                | 30-06-2017          |
|                                           |                     | TW 201109328 A             | 16-03-2011          |
|                                           |                     | TW 201700473 A             | 01-01-2017          |
|                                           |                     | US 2012202763 A1           | 09-08-2012          |
|                                           |                     | US 2016340354 A1           | 24-11-2016          |
|                                           |                     | US 2019194188 A1           | 27-06-2019          |
|                                           |                     | WO 2010138758 A1           | 02-12-2010          |
| US 2010158858 A1                          | 24-06-2010          | AU 2008239598 A1           | 23-10-2008          |
|                                           |                     | CA 2683444 A1              | 23-10-2008          |
|                                           |                     | EP 2139476 A1              | 06-01-2010          |
|                                           |                     | JP 2010523682 A            | 15-07-2010          |
|                                           |                     | US 2010158858 A1           | 24-06-2010          |
|                                           |                     | WO 2008127714 A1           | 23-10-2008          |
| US 2012202801 A1                          | 09-08-2012          | US 2012202801 A1           | 09-08-2012          |
|                                           |                     | WO 2010138706 A1           | 02-12-2010          |