

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046114**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.07

(21) Номер заявки
202192180

(22) Дата подачи заявки
2020.02.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР КИНАЗЫ ATR ВАУ 1895344 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 19156399.8

(32) 2019.02.11

(33) EP

(43) 2022.01.13

(86) PCT/EP2020/052971

(87) WO 2020/165015 2020.08.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)**

(72) Изобретатель:
**Криккау Деннис (DE), Лагкадину
Элени (CH), Венгнер Антье Маргрет,
Краузе Михаэль, Зерно Петер,
Байрляйн Михаэла, Уилкинсон Гэри
(DE), Уоттерс Шевон, Асси Пардис
(GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) Anonymous: "History of Changes for Study: NCT03188965", 7 January 2018 (2018-01-07), XP055609851, Retrieved from the Internet: URL:https://clinical.trials.gov/ct2/history/NCT03188965?V_7=View#StudyPageTop [retrieved on 2019-07-30], page 6, column 2

M. MOSCOSO CASTRO ET AL.: "American Association for Cancer Research (AACR) - 108th Annual Meeting. Washington, D.C., USA - April 1-5, 2017", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 42, no. 6, 5 April 2017 (2017-04-05), pages 359-366, XP055475574, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2017.042.06.2634466, page 361, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1

WO-A1-2018153973
WO-A1-2018153969

(57) Изобретение относится к ингибитору киназы ATR, 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридину, для применения для лечения гиперпролиферативного заболевания, который отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва, или 70 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва, или 80 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

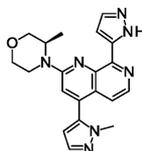
046114 B1

046114 B1

Настоящее изобретение относится к ингибитору киназы ATR, 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридину, для применения для лечения гиперпролиферативного заболевания, который отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва, или 70 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва, или 80 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва.

Предпосылки создания изобретения

2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин представляет собой соединение формулы (I)



(I).

Он также известен как BAY 1895344 и представляет собой ингибитор киназы ATR, который можно использовать для лечения гиперпролиферативных заболеваний. Синтез этого соединения описан в международной патентной публикации WO 2016/020320, в частности, в примере 111.

В соответствии с протоколом клинических исследований и на основании данных, полученных в экспериментах *in vivo* после введения BAY 1895344 мышам, крысам и собакам, и на основании данных *in vitro* относительно связывающего белка плазмы и разделения крови/плазмы, эффективная доза у людей более 300 мг BID, 3 дня приёма/4 дня перерыва, что означает дозу более 600 мг в день, была оценена в начале клинических испытаний с BAY 1895344.

Одним из объектов изобретения является определение одной или нескольких суточных доз, а также режимов дозирования соединения формулы (I), которые подходят для лечения одного или нескольких гиперпролиферативных заболеваний. Другим объектом изобретения является определение фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I), которые могут использоваться для такого лечения.

Несмотря на прогресс, описанный в данной области в отношении ингибиторов киназы, остается потребность в улучшенных фармацевтических композициях для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в частности фармацевтических композициях, которые подходят для перорального введения для повышения комплаентности пациента.

Профиль высвобождения фармацевтической композиции должен транслироваться в уровень активного ингредиента в плазме, который является достаточным для эффективной терапии. Поскольку физико-химические свойства активных ингредиентов в значительной степени отличаются друг от друга, типы и количества вспомогательных веществ для составления фармацевтической композиции, которая действительно подходит для достижения требуемых уровней определенного активного ингредиента в плазме, обычно непредсказуемы.

Помимо свойств растворения, важна химическая и механическая стабильность фармацевтической композиции.

Наконец, важно, чтобы способ получения допускал крупномасштабное производство фармацевтической композиции с высоким качеством продукта.

Разработка воспроизводимого крупномасштабного (≥ 2 кг) способа GMP-производства фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), оказалась сложной. Во время увеличения масштаба GMP-производства до масштаба 2 кг фармацевтических композиций, которые содержат соединение формулы (I), столкнулись с различными проблемами, такими как проблемы текучести и уплотнения, особенно во время таблетирования (подробности см. в Экспериментальном разделе ниже).

Следовательно, другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить способ получения фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), который позволяет получать указанную фармацевтическую композицию, в частности, в масштабе ≥ 2 кг.

Описание изобретения

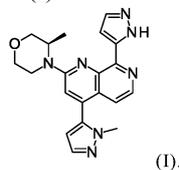
Соединение для применения

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение относится к применению 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридину для лечения гиперпролиферативного заболевания, который отличается тем, что указанное соединение вводят в количестве 60 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва, или 70 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва, или 80 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма /11 дней перерыва.

Очень неожиданно, что эффективная доза для человека между 40 и 80 мг BID оказалась более чем в 3 раза (80 мг BID) и до более чем в 7 раз (40 мг BID) ниже расчетной эффективной дозы, которая составляет более 300 мг BID, с режимом 3 дня приёма/4 дня перерыва, которая предполагалась при запуске

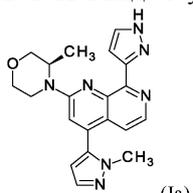
клинических испытаний соединения (I). Эту очень значительную разницу между расчетной и фактической дозой невозможно было предсказать, и она является очень неожиданной с точки зрения доклинических фармакокинетических данных.

"2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7-нафтиридин" представляет собой соединение формулы (I)



(I).

Соединение формулы (I) может существовать в виде таутомера формулы (Ia)



(Ia).

Соединение формулы (I) может существовать в различных твердых формах, которые описаны в международной патентной публикации WO 2018/153970. Предпочтительными являются полиморфные формы, которые называются

"Форма А" и "Форма В". Наиболее предпочтительной является "Форма В". Способы получения различных твердых форм соединения (I), таких как, например, Форма А и Форма В, описаны в международной патентной публикации WO 2018/153970. Способы получения предпочтительной "Формы В" описаны в примере 111 международной патентной публикации WO 2016/020320A1 и в международной патентной публикации WO 2018/153970.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения ("Соединение для применения") вводят Форму А соединения формулы (I). Рентгеновская порошковая дифрактограмма Формы А соединения формулы (I) показана на фиг. 1.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления первого аспекта изобретения вводят Форму В соединения формулы (I). Рентгеновская порошковая дифрактограмма Формы В соединения формулы (I) показана на фиг. 2.

Соединение формулы (I) может существовать в виде сольвата, особенно в виде гидрата.

Кроме того, соединение формулы (I) может существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической аддитивной солью, особенно любой фармацевтически приемлемой солью, обычно используемой в фармацевтике.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной, неорганической или органической кислотно-аддитивной соли формулы (I). Например, см. S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) может быть, например, кислотно-аддитивная соль соединения (I), такая как кислотно-аддитивная соль с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, двусерная, фосфорная или азотная кислоты, например, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, пямоевая, пектиновая, персерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивальная, 2-гидроксиэтансульфонатная, итаконовая кислота, сульфаминовая кислота, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота, например. Предпочтительной является кислотно-аддитивная соль соединения формулы (I) с хлористоводородной кислотой.

Соединение формулы (I) или его таутомер, сольват (например, гидрат), фармацевтически приемлемая соль или любая из твердых форм соединения формулы (I) могут использоваться в микронизированной форме. Микронизация может быть достигнута стандартными методами измельчения.

Термин "гиперпролиферативное заболевание" включает, но не ограничивается ими, например псориаз, келоиды и другие гиперплазии кожи, доброкачественную гиперплазию простаты (ДГПЖ), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы, и их отдаленные метастазы.

Термин "гиперпролиферативное заболевание" также включает лимфомы, саркомы и лейкемию.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваются ими, инвазивную протоковую карциному, инвазивную лобулярную карциному, протоковую карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронхов и плевропульмональную бластому.

Примеры рака головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола мозга и гифталамическую глиому, мозжечковую и церебральную астроцитому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной железы.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак простаты и яичек.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, рак анального канала, толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкой кишки и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, полового члена, почек, почечной лоханки, мочеточника, уретры, и папиллярный рак почки человека.

Рак глаза включает внутриглазную меланому и ретинобластому, но не ограничивается ими.

Примеры рака печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (карциному клеток печени с фиброламмеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (карциному внутрипеченочного желчного протока) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает, но не ограничивается ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Рак головы и шеи включает, но не ограничивается ими, рак гортани, гипофарингеальный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак губ и полости рта и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают, но не ограничиваются ими, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

Эти заболевания хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить путем введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одним или несколькими дефектами в механизме ответа на повреждение ДНК (DDR). В частности, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одним или несколькими биомаркерами, которые были описаны в международной патентной публикации WO 2018/153968, которая включена в данное описание посредством ссылки. В частности, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в одном или нескольких генах и/или белках, подробно описанных в WO 2018/153968. Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM, и/или гене BRCA1, и/или белке ATM, и/или белке BRCA1.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM, и/или гене BRCA1, и/или гене BRCA2, и/или гене PALB2, и/или гене ARID1A, и/или потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM, и/или гене BRCA1, и/или гене BRCA2, и/или потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM и потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене BRCA1.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене BRCA2.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене PALB2.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене ARID1A.

Термин "вредная мутация" в контексте настоящего описания означает мутацию гена, которая оказывает вредное воздействие на функцию указанного гена или на функцию его соответствующей РНК или его соответствующего белка.

Например, вредная мутация гена может привести к снижению уровня экспрессии указанного гена, или к уменьшенному количеству белка, особенно к потере белка, или к снижению активности белка, который соответствует указанному гену, или к нефункциональности гена/белка ("потеря функции") по сравнению с соответствующим геном/белком дикого типа.

Примеры вредной мутации включают, но не ограничиваются следующими:

Вредной мутацией может быть нонсенс-мутация, которая представляет собой точечную мутацию в соответствующем гене, приводящую к преждевременному стоп-кодону или нонсенс-кодону в транскрибируемой мРНК, и к процессированному, неполному и нефункциональному белку, который соответствует соответствующему гену.

Вредной мутацией может быть миссенс-мутация, которая представляет собой точечную мутацию в соответствующем гене, приводящую к продуцированию либо нефункционального белка (полная потеря функции), либо белка с частичной потерей функции по сравнению с соответствующим белком дикого типа.

Вредная мутация также может привести к мутации со сдвигом рамки считывания, которая является генетической мутацией в соответствующем гене, вызванной вставками или удалениями одного или нескольких нуклеотидов в таком гене, где количество нуклеотидов не делится на три, и приводит к (иногда процессированному) нефункциональному белку, который соответствует соответствующему гену.

Вредная мутация также может быть мутацией с большой реаранжировкой, например делецией одного или нескольких экзонов, разрушающих рамку считывания или критический функциональный домен соответствующего белка. Другим примером мутации с большой реаранжировкой является дупликация одного или нескольких неконцевых экзонов, разрушающих рамку считывания или критический функциональный домен соответствующего белка.

Вредная мутация также может быть мутацией сайта сплайсинга, которая представляет собой генетическую мутацию, которая вставляет, удаляет или изменяет ряд нуклеотидов в конкретном сайте, в котором происходит сплайсинг во время переработки информационной РНК-предшественника в зрелую информационную РНК. Консенсусные последовательности сайтов сплайсинга, которые управляют распознаванием экзонов, расположены на самых концах интронов. Удаление сайта сплайсинга приводит к тому, что в зрелой мРНК остается один или несколько интронов, что приводит к продуцированию нефункционального белка, который соответствует соответствующему гену.

Вредная мутация также может быть вариантом числа копий (CNV), особенно уменьшением числа копий гена (например, гомозиготная или гетерозиготная делеция) по сравнению с нормальным числом копий соответствующего гена.

Например, вредная(ые) мутация(и) в гене ATM и/или белка ATM может(могут) привести к потере белка ATM и/или к потере функции ATM. Например, вредная(ые) мутация(и) в гене BRCA1 и/или белка BRCA1 может(могут) привести к потере белка BRCA1 и/или к потере функции BRCA1.

Способы определения одной или нескольких вредных мутаций, например, в гене ATM или BRCA1 или BRCA2 или PALB2 или ARID1A и/или в белке ATM или BRCA1 или BRCA2 или PALB2 или ARID1A, известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в WO2018/153968, которая включена в данное описание посредством ссылки.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 160 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID). Предпочтительно его вводят два раза в день (BID), что означает, что 80 мг вводят пациенту два раза в день, например первую дозу 80 мг - утром и вторую дозу 80 мг - вечером. Наиболее предпочтительно соединение формулы (I) вводят два раза в день (BID) каждые 12 ± 1 ч.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг (BID) и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва. Другими словами, в этом варианте осуществления режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/4 дня перерыва в течение одной недели, с последующим недельным перерывом без лечения.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг (BID), и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 140 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID). Предпочтительно его вводят два раза в день (BID), что означает, что 70 мг вводят пациенту два раза в день, например первую дозу 70 мг - утром и вторую дозу 70 мг - вечером. Наиболее предпочтительно соединение формулы (I) вводят два раза в день (BID) каждые 12 ± 1 ч.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 70 мг (BID) и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

ва. Другими словами, в этом варианте осуществления режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/4 дня перерыва в течение одной недели, с последующим недельным перерывом без лечения.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 120 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID). Предпочтительно его вводят два раза в день (BID), что означает, что 60 мг вводят пациенту два раза в день, например первую дозу 60 мг - утром и вторую дозу 60 мг - вечером. Наиболее предпочтительно соединение формулы (I) вводят два раза в день (BID) каждые 12 ± 1 ч.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг (BID), и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва. Другими словами, в этом варианте осуществления режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/4 дня перерыва в течение одной недели, с последующим недельным перерывом без лечения.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления первого аспекта изобретения соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг (BID) и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что соединение формулы (I) находится в форме фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение формулы (I) вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает любое вспомогательное вещество, которое является относительно нетоксичным и безвредным для пациента в концентрациях, согласующихся с эффективным действием активного ингредиента, соединения формулы (I), так что любые побочные эффекты, приписываемые вспомогательному веществу, не нарушают полезный эффект активного ингредиента.

Фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в контексте настоящего изобретения являются например наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, глиданты, покрывающие агенты.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 3 до 25 мас.%, предпочтительно в количестве от 4 до 22 мас.%, наиболее предпочтительно в количестве от 5 до 20 мас.%.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 3 до 25%, предпочтительно в количестве от 4 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве от 5 до 20 мас.%, и фармацевтическая композиция содержит глидант. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта).

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции и фармацевтическая композиция содержит глидант. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта).

Термин "глидант" относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для улучшения потока гранулята за счет уменьшения трения между частицами. Он включает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как коллоидный диоксид кремния. Предпочтительным глидантом является коллоидный диоксид кремния. Коллоидный диоксид кремния может характеризоваться удельной поверхностью от 50 до $600 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, предпочтительно удельной поверхностью от 100 до $300 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, наиболее предпочтительно от 175 до $225 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, наиболее предпочтительно высушенный распылением моногидрат лактозы. Высушенный распылением моногидрат лактозы предпочтительно характеризуется распределением частиц по размерам, где 10% частиц имеют размер от 30 до 70 мкм, 50% частиц имеют размер от 100 до 140 мкм и 90% частиц имеют размер от 200 до 240 мкм. Распределение частиц по размерам высушенного распылением моногидрата лактозы можно определить с помощью лазерной дифракции.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 80 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединения для применения в соответ-

ствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 70 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта соединение для применения в соответствии с изобретением отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 60 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция

Указанное соединение формулы (I) вводится в форме фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) в количестве 80, 70 или 60 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 80 мг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 70 мг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 60 мг.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 3 до 10 %, предпочтительно в количестве от 4 до 8%.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%, и фармацевтическая композиция содержит глидант, такой как коллоидный диоксид кремния. Предпочтительным глидантом является коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 3 до 10 %, предпочтительно в количестве от 4 до 8 %, и фармацевтическая композиция содержит глидант, такой как коллоидный диоксид кремния. Предпочтительным глидантом является коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит лактозу, особенно моногидрат лактозы или ангидрат лактозы, предпочтительно высушенный распылением моногидрат лактозы.

Особенно предпочтительное распределение частиц по размерам высушенного распылением моногидрата лактозы описано выше.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 5 до 25%, один или несколько наполнителей в количестве от 70 до 90%, одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.5 до 3%, один или несколько разрыхлителей в количестве от 2 до 10% и один или несколько глидантов в количестве от 0.2 до 1 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 15 до 23%, один или несколько наполнителей в количестве от 70 до 85%, одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.5 до 2%, один или несколько разрыхлителей в количестве от 2.5 до 7% и один или несколько глидантов в количестве от 0.3 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 17 до 22%, один или несколько наполнителей в количестве от 73 до 82%, одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.7 до 1.5%, один или несколько разрыхлителей в количестве от 3 до 6% и один или несколько глидантов в количестве от 0.4 до 0.6 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 3 до 10%, один или несколько наполнителей в количестве от 85 до 92%, одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.5 до 3%, один или несколько разрыхлителей в количестве от 2 до 10% и один или несколько глидантов в количестве от 0.2 до 1 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 4 до 8%, один или несколько наполнителей в количестве от 87 до 91%, одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.5 до 3%, один или несколько разрыхлителей в количестве от 2 до 10% и один или несколько глидантов в количестве от 0.2 до 1 мас.% фармацевтической композиции.

Термин "наполнитель" относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу,

которое добавляют к фармацевтической композиции для увеличения объема и/или массы. Он включает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза и/или лактоза.

Предпочтительно наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза и/или лактоза, особенно моногидрат лактозы, предпочтительно высушенный распылением моногидрат лактозы, или наполнитель представляет собой смесь двух или более наполнителей, как например, смесь микрокристаллической целлюлозы и лактозы, особенно смесь микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы, предпочтительно смесь микрокристаллической целлюлозы и высушенного распылением моногидрата лактозы. Особенно предпочтительное распределение частиц по размерам высушенного распылением моногидрата лактозы описано выше.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит один или несколько наполнителей в количестве от 65 до 90 мас.% фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от 70 до 85%, наиболее предпочтительно в количестве от 73 до 77%.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит один или несколько наполнителей в количестве от 65 до 92 мас.% фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от 70 до 92%, наиболее предпочтительно в количестве от 73 до 91%.

Термин "смазывающее вещество" относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для уменьшения трения, нагрева и износа при введении между твердыми поверхностями. Он включает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как стеарат магния. Предпочтительно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит одно или несколько смазывающих веществ в количестве от 0.5 до 3 мас.% фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от 0.6 до 2%, наиболее предпочтительно в количестве от 0.8 до 1.2%.

Термин "разрыхлитель" относится к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции, чтобы вызвать её расщепление (распад) для поддержки высвобождения активного ингредиента из фармацевтической композиции. Он включает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как кроскармеллоза натрия, предпочтительной является кроскармеллоза натрия.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит один или несколько разрыхлителей в количестве от 2 до 10 мас.% фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от 2.5 до 6%, наиболее предпочтительно в количестве от 3 до 5%.

Термин "глидант" определен выше.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит один или несколько глидантов в количестве от 0.2 до 1 мас.% фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от 0.3 до 0.8%, наиболее предпочтительно в количестве от 0.4 до 0.6%.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 5 до 25%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 40 до 51%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 30 до 38%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 0.5 до 2%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 10 до 24%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 41 до 49%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 30 до 36%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 0.5 до 2%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 13 до 23%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 41 до 47%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 30 до 35%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 0.5 до 2%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 16 до 22%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42 до 45%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31 до 33%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 0.5 до 2%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 19 до 21%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого на-

полнителя) в количестве от 42 до 43%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31 до 32%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 0.5 до 2%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 20%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42.8%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31,7%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве 1%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве 4% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве 0.5 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве от 19 до 21%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42 до 43%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31 до 32%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве от 1.1 до 1.5%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве от 2 до 8% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве от 0.2 до 0.8 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 20%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42.7%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31,7%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве 1.1%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве 4% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве 0.5 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 20%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42.5%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31,7%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве 1.3%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве 4% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве 0.5 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением содержит соединение формулы (I) в количестве 20%, микрокристаллическую целлюлозу (в качестве первого наполнителя) в количестве от 42.3%, моногидрат лактозы (в качестве второго наполнителя) в количестве от 31,7%, стеарат магния (в качестве смазывающего вещества) в количестве 1.5%, кроскармеллозу натрия (в качестве разрыхлителя) в количестве 4% и коллоидный диоксид кремния (в качестве глиданта) в количестве 0.5 мас.% фармацевтической композиции.

Предпочтительно фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением применяют для перорального введения.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой твердую пероральную лекарственную форму.

Термин "твердая пероральная лекарственная форма" включает гранулы, пеллеты, таблетки, драже, пилюли, расплавы, капсулы или твердые дисперсии. Предпочтительно твердая пероральная лекарственная форма выбрана из таблеток (с покрытием или без покрытия), пеллет и гранул. Наиболее предпочтительной твердой пероральной лекарственной формой является таблетка.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может представлять собой таблетку без покрытия или таблетку с покрытием.

Типичными фармацевтически приемлемыми покрывающими агентами для таблеток являются гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахароза, жидкая глюкоза, этилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы, полиэтиленгликоль и шеллак. Покрывающие агенты могут быть смешаны с другими применимыми покрывающими агентами или могут использоваться коммерчески доступные готовые к использованию покрывающие смеси, такие как, например, Opadry™ 14F150002.

Предпочтительно таблетка покрыта смесью гипромеллозы, полиэтиленгликоля, диоксида титана, оксида железа, предпочтительно красного оксида железа, наиболее предпочтительно красного Fe₂O₃, коммерчески доступного, например, как Opadry 14F150002.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой таблетку с немедленным высвобождением.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением демонстрирует хорошие высвобождающие свойства. Более того, предпочтение отдается лекарственным формам, где соединение формулы (I) высвобождается быстро, также известным как лекарственные формы "с немедленным высвобождением". Термин "лекарственная форма с немедленным высвобождением" относится к лекарственной форме с высвобождением, имеющей Q-значение (45 мин) 75%, где Q-значение определяется в соответствии со способом высвобождения USP, раздел <711> (USP 41-NF 36) с помощью прибора USP 2 (прибор с лопастью).

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 10 мг таблетку, описанную в примере 1, пункт 1.1.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 20 мг таблетку, описанную в примере 1, пункт 1.1.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 40 мг таблетку, описанную в примере 1, пункт 1.1.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 40 мг таблетку (Таблетка D), описанную в примере 4.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 40 мг таблетку (Таблетка E), описанную в примере 4.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 40 мг таблетку (Таблетка F), описанную в примере 4.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 60 мг таблетку, описанную в примере 3.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением представляет собой 80 мг таблетку, описанную в примере 3.

Способ лечения

Также может быть рассмотрен способ лечения гиперпролиферативного заболевания, который включает введение соединения формулы (I) в количестве от 10 до 160 мг в день пациенту, особенно в количестве 60 мг до 160 мг в день, предпочтительно в количестве от 80 до 160 мг в день.

Пациентом для целей настоящего изобретения является млекопитающее, особенно человек, нуждающееся в лечении в связи с определенным гиперпролиферативным заболеванием. Пациент и/или гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одним или несколькими дефектами в механизме ответа на повреждение ДНК (DDR). В особенности, пациент и/или гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одним или несколькими биомаркерами, которые были описаны в международной патентной публикации WO 2018/153968, которая включена в данное описание посредством ссылки.

В частности, пациент и/или гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в одном или нескольких генах и/или белках, дополнительно описанных в WO 2018/153968. Предпочтительно пациент и/или гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM и/или гене BRCA1 и/или белке ATM и/или белке BRCA1.

Например, вредная(ые) мутация(и) в гене ATM и/или белке ATM может(могут) привести к потере белка ATM и/или к потере функции ATM. Например, вредная(ые) мутация(и) в гене BRCA1 и/или в белке BRCA1 может(могут) привести к потере белка BRCA1 и/или к потере функции BRCA1.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM, и/или гене BRCA1, и/или гене BRCA2, и/или гене PALB2, и/или гене ARID1A, и/или потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM и/или гене BRCA1 и/или гене BRCA2 и/или потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене ATM и потерей белка ATM.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене BRCA1.

Предпочтительно гиперпролиферативное заболевание характеризуется одной или несколькими вредными мутациями в гене BRCA2.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене PALB2.

Кроме того, гиперпролиферативное заболевание может характеризоваться одной или несколькими вредными мутациями в гене ARID1A.

Способы определения одной или нескольких вредных мутаций в гене ATM или BRCA1, BRCA2 или PALB2 или ARID1A и/или в белке ATM или BRCA1 или BRCA2 или PALB2 или ARID1A известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в WO 2018/153968, которая включена в данное описание посредством ссылки.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве от 20 до 120 мг в день, или в количестве от 60 до 160 мг в день, или в количестве от 20 до 80 мг в день, предпочтительно в количестве от 80 до 160 мг в день.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 160 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 80 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг (BID), и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 140 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 70 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 70 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 120 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 60 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг (BID), и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%, и фармацевтическая композиция содержит глидант. Предпочтительно глидантом является коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительно способ лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, наиболее предпочтительно высушенный распылением моногидрат лактозы.

Предпочтительно способ лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве от 5 до 80 мг, предпочтительно в количестве от 5 до 40 мг, более предпочтительно в количестве от 40 до 80 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно способ лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 80 мг.

Предпочтительно способ лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 70 мг.

Предпочтительно способ лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 60 мг.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции как дополнительно описано выше.

Способ получения фармацевтической композиции

Кроме того, может быть рассмотрен способ получения фармацевтической композиции, в котором соединение формулы (I) смешивают с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Предпочтительно в способе получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением соединение формулы (I) смешивают с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом методом гранулирования.

Термин "метод гранулирования" включает влажное гранулирование и сухое гранулирование. Методы влажного гранулирования включают такие методы, как гранулирование в псевдооживленном слое и влажное гранулирование с большим усилием сдвига. Методы сухого гранулирования включают такие методы, как прямое прессование, ударное уплотнение и вальцевание.

Предпочтительно метод гранулирования, используемый в способе получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, представляет собой метод сухого гранулирования, наиболее предпочтительно метод вальцевания.

Предпочтительно способ получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением

отличается тем, что:

а) соединение формулы (I) гранулируют с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом,

б) гранулят, полученный на стадии а), смешивают со смазывающим веществом и, необязательно, с одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и, необязательно,

с) продукт, полученный на стадии б), покрывают одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми покрывающими агентами.

Предпочтительно стадия а) способа получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением отличается тем, что соединение формулы (I) гранулируют с наполнителем, предпочтительно микрокристаллической целлюлозой и моногидратом лактозы, смазывающим веществом, предпочтительно стеаратом магния, и разрыхлителем, предпочтительно кроскармеллозой натрия, предпочтительно методом сухого гранулирования, предпочтительно вальцеванием.

Предпочтительно стадия б) способа получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением отличается тем, что гранулят, полученный на стадии а), смешивают со смазывающим веществом, предпочтительно стеаратом магния, глидантом, предпочтительно коллоидным диоксидом кремния, наполнителем, предпочтительно микрокристаллической целлюлозой, и с разрыхлителем, предпочтительно кроскармеллозой натрия. Смешивание выполняется с помощью подходящего устройства, такого как, например, барабанный смеситель, в течение подходящего периода времени.

Предпочтительно на стадии с) способа получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением продукт стадии б) покрывают одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми покрывающими агентами. Предпочтение отдается фармацевтически приемлемым покрывающим агентам, выбранным из группы пластификаторов, пленкообразующих агентов и красителей. Необязательно можно использовать агент, препятствующий слипанию, или замутнитель. Пластификатор, предпочтительно полиэтиленгликоль, пленкообразующий агент, предпочтительно гипромеллоза, и красители, предпочтительно оксид железа и диоксид титана, объединяют с жидкостями для пленочного покрытия, предпочтительно с (очищенной) водой, с получением однородной покрывающей суспензии, которую наносят, предпочтительно распыляют на продукт стадии б), предпочтительно на таблетки, с помощью подходящего устройства для нанесения покрытия, такого как, например, устройство для нанесения покрытия с перфорированным барабаном. Для изменения цвета покрытия можно использовать другие пигменты или водорастворимые красители или их комбинации.

Предпочтительно после стадии б) способа получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением необязательно существует стадия, называемая стадией b1), на которой смесь, полученную на стадии б), подразделяют на отдельные элементы и далее обрабатывают до желаемой лекарственной формы, например, для наполнения саше или капсул. Необязательно добавляют одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Предпочтительно смесь подразделяют на отдельные элементы и затем прессуют до таблеток.

Прессование до таблеток может быть выполнено с использованием таблеточного пресса, например, стандартного ротационного таблеточного пресса.

Предпочтительно способ получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением отличается тем, что:

а) соединение формулы (I) смешивают с одним или несколькими наполнителями и одним или несколькими разрыхлителями,

б) смесь, полученную на стадии а), смешивают с одним или несколькими смазывающими веществами,

с) смесь, полученную на стадии б), уплотняют между прессующими роликами с получением лент,

д) ленты, полученные на стадии с), просеивают для получения гранулята,

е) гранулят, полученный на стадии д), смешивают с одним или несколькими наполнителями, одним или несколькими разрыхлителями и одним или несколькими глидантами,

ф) смесь, полученную на стадии е), смешивают с одним или несколькими смазывающими веществами,

г) смесь, полученную на стадии ф), прессуют с получением таблетки, и, необязательно,

h) таблетку, полученную на стадии г), покрывают одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми покрывающими агентами.

Фармацевтически приемлемые покрывающие агенты, которые можно необязательно применять, описаны выше в контексте второго аспекта изобретения.

Предпочтительно способ получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением отличается тем, что применяют наполнитель(и), разрыхлитель(и), смазывающее(ие) вещество(а), глидант(ы) фармацевтической композиции изобретения, особенно как описано выше в контексте второго аспекта настоящего изобретения. Предпочтительно используются определенные выше предпочтительные наполнители, предпочтительные разрыхлители, предпочтительные смазывающие вещества и предпочтительные глиданты.

Также можно рассматривать способ получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, в котором соединение формулы (I) смешивают с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и полученную в результате смесь непосредственно прессуют для получения таблетки. Необязательно, таблетка может быть покрыта одним или несколькими дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Кроме того, можно рассматривать способ получения фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, в котором соединение формулы (I) смешивают с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и полученную в результате смесь непосредственно прессуют и помещают в капсулы или саше.

Применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания

Также можно рассматривать применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания, которое отличается тем, что соединение формулы (I) вводят в количестве от 10 до 160 мг в день пациенту.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве от 20 до 120 мг в день, или в количестве от 60 до 160 мг в день, или в количестве от 20 до 80 мг в день, предпочтительно в количестве от 80 до 160 мг в день.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 160 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 80 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 140 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 70 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 70 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 120 мг в день. Суточное количество можно вводить один раз в день (QD) или два раза в день (BID), как описано выше.

Предпочтительно соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг (BID) с применением одного или нескольких режимов дозирования для 60 мг (BID) лечения, как описано выше в контексте первого аспекта изобретения ("Соединение для применения").

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%.

Предпочтительно соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, где фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 25 мас.% фармацевтической композиции или меньше, или в количестве 20 мас.% фармацевтической композиции или меньше, особенно в количестве от 15 до 25%, предпочтительно в количестве от 18 до 22%, наиболее предпочтительно в количестве 20 мас.%, и фармацевтическая композиция содержит глидант. Предпочтительно глидантом является коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, наиболее предпочтительно высушенный распылением моногидрат лактозы.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве от 5 до 80 мг, предпочтительно в количестве от 5 до 40 мг, более предпочтительно в количестве от 40 до 80 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 80 мг.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 70 мг.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве 60 мг.

Предпочтительно применение соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания отличается тем, что соединение формулы (I) содержится в фармацевтической композиции в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения, который дополнительно описан выше.

Примеры

Пример 1.

Таблетка с немедленным высвобождением, которая содержит ВАУ1895344 (содержание лекарственного средства 20%)

1.1 Композиция ВАУ 1895344 10, 20 и 40 мг таблетки, покрытые оболочкой (содержание лекарственного средства 20%)

Композиция	Таблетка А 10 мг [мг]	Таблетка В 20 мг [мг]	Таблетка С 40 мг [мг]
Лекарственное вещество ВАУ 1895344 микронизированный	10.00	20.00	40.00
Ядро таблетки Целлюлоза, микrokристаллическая (Avicel® PH102)	21.405	42.81	85.62
Моногидрат лактозы, высушенный распылением (SuperTab®11SD)	15.845	31.69	63.38
Кроскармеллоза натрия	2.000	4.00	8.00
Стеарат магния	0.500	1.00	2.00
Коллоидный диоксид кремния CAS-номера: 112945-52-5 и 7631-86-9	0.250	0.50	1.00
Масса (таблетка без оболочки)	50.0	100.0	200.0
Плёночное покрытие (готовая к использованию коммерчески доступная система покрытий Opadry Темно-красный 14F150002)			
Гипромеллоза 15 сП	1.5750	2.10	3.60
Макрогол (Полиэтиленгликоль 3350)	0.5250	0.70	1.20
Оксид железа красный	0.3675	0.49	0.84
Диоксид титана	0.1575	0.21	0.36
Масса (плёночное покрытие)	2.6250	3.50	6.00
Масса (таблетка, покрытая оболочкой)	52.6	103.5	206.0

а) Микронизация

ВАУ 1895344 микронизировали в струйной мельнице после дезагломерации в лопастной ситовой мельнице (размер ячейки 1,6 мм) диаметром 200 мм в промышленном масштабе. Параметры измельчения: скорость подачи 3-6 кг/ч и давление измельчения 3-6 бар.

б) Сухое гранулирование и смешивание

2 кг микронизированного ВАУ 1895344, 4,061 кг микrokристаллической целлюлозы, 3,169 кг высушенного распылением моногидрата лактозы и 0,2 кг кроскармеллозы натрия смешивали в подходящем оборудовании. Затем добавляли 0.07 кг стеарата магния и дополнительно смешивали в подходящем оборудовании. Смесь уплотняли валиком с использованием Gerteis Mini-Pactor (сила прессы: 9.0 кН/см; ширина зазора 2.0 мм; скорость прижимного валика: 2.5 об/мин; скорость гранулятора: 70 об/мин). Ленты, полученные валковым уплотнением, гранулировали с помощью 20 ячеечного (840 микрон) экрана. После этого 0.22 кг микrokристаллической целлюлозы, 0.2 кг кроскармеллозы натрия и 0.05 кг безводного коллоидного диоксида кремния смешивали с гранулой. В заключение, 0.03 кг стеарата магния добавляли в конечную смесь. Стадии смешивания осуществляли в подходящем смесителе.

в) Таблетирование

Смесь стадии б) спрессовывали на ротационном таблеточном прессе в таблетки, содержащие 10, 20

и 40 мг ВАУ1895344.

d) Нанесение плёночного покрытия

Коммерчески доступный Opadry™ 14F150002 темно-красный объединяли с очищенной водой с получением однородной покрывающей суспензии, которую распыляли на таблетки с помощью устройства для нанесения покрытия с перфорированным барабаном.

Состав примера 1 также изготавливали в другом, то есть в большем масштабе. Соотношение ингредиентов и принцип работы оборудования были такими же.

1.2 Свойства таблеток

Таблица 1. Исследование высвобождения соединения формулы (I) в % от общей массы композиции.

	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Таблетка А	78 %	87 %	91 %	92 %
Таблетка В	79 %	92 %	96 %	98 %
Таблетка С	72 %	88 %	92 %	95 %

Каждое значение представляет собой среднее из 6 отдельных результатов. Прибор USP 2 (прибор с лопастью), 900 мл цитратного буфера, рН 3,5, 50 об/мин (таблетка А и В), 55 об/мин (таблетка С).

Таблетка с немедленным высвобождением которая содержит ВАУ1895344 (содержание лекарственного средства 33 %)

2.1 Композиция ВАУ 1895344, 40 мг таблетка, покрытая оболочкой (содержание лекарственного средства 33%)

Композиция	Таблетка 40 мг [мг]
Лекарственное вещество	
ВАУ 1895344 микронизированный	40.0
Композиция	Таблетка 40 мг [мг]
Ядро таблетки	
Целлюлоза, микрокристаллическая (Avicel® PH102)	42.9
Моногидрат лактозы, измельченный (не высушенный распылением)	31.2
Кроскармеллоза натрия	4.8
Стеарат магния	1.2
Масса (таблетка без оболочки)	120.0
Гипромеллоза 15 сП	2.2
Макрогол (Полиэтиленгликоль 3350)	0.7
Оксид железа красный	0.5
Диоксид титана	0.2
Масса (плёночное покрытие)	3.6
Масса (таблетка, покрытая оболочкой)	123.6

a) Микронизация

ВАУ1895344 микронизировали в струйной мельнице после дезагломерации в лопастной ситовой мельнице (размер ячейки 1.6 мм) диаметром 200 мм в промышленном масштабе. Параметры измельчения: скорость подачи 3-6 кг/ч и давление измельчения 3-6 бар.

b) Сухое гранулирование и смешивание

666 г микронизированного ВАУ1895344, 264 г микрокристаллической целлюлозы, 519 г измельченного моногидрата лактозы и 40 г кроскармеллозы натрия смешивали в подходящем оборудовании. Затем добавляли 14 г стеарата магния и дополнительно смешивали в подходящем оборудовании. Смесь уплотняли валиком. Ленты, полученные валковым уплотнением, гранулировали с помощью ячеечного экрана. После этого 450 г микрокристаллической целлюлозы и 40 г кроскармеллозы натрия смешивали с гранулой. В заключение 6 г стеарата магния добавляли в конечную смесь. Стадии смешивания осуществляли в подходящем смесителе.

c) Таблетирование

Смесь стадии b) спрессовывали на одноштамповом прессе для таблетирования в таблетки, содержащие 40 мг ВАУ1895344. Во время прессования наблюдались серьезные проблемы с потоком смеси. Смесь уплотняли в загрузочной воронке, и поэтому она не текла в матрицу роторного таблеточного пресса. Следовательно, сжатие этого состава было невозможным.

d) Нанесение плёночного покрытия

Поскольку производство таблеток не было успешным, эту стадию производства не проводили.

Пример 2.

Первое испытание на людях перорального ингибитора АТР ВАУ 1895344 на пациентах с запущенными солидными опухолями.

Методы:

Пациентов с прогрессирующими метастатическими солидными опухолями, устойчивыми или невосприимчивыми к стандартному лечению, с дефектами DDR и без них, лечили с помощью BAY 1895344, BID, с режимом 3 дня приёма/4 дня перерыва непрерывно в 3-недельных циклах (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03188965).

Результаты:

18 пациентов были распределены в 6 когорты (5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг и 80 мг), включая пациентов с колоректальным раком (4), раком молочной железы (3), раком предстательной железы (2) и раком яичников (2). Среднее значение количества предшествующих курсов лечения составляло 5. О дозоограничивающей токсичности (DLT) в когортах, получавших 5-40 мг препарата, не сообщалось. Наблюдалось 2/3 DLT в когорте, получавшей 80 мг препарата (нейтропения 4 степени [G4]; нейтропения G4 и тромбоцитопения G4) и 2/7 DLT - в когорте, получавшей 60 мг препарата (нейтропения G4; усталость G2). Режим с 40 мг BID, 3 приёма/4 перерыва, был определен как максимально переносимая доза (MTD). Наиболее частые побочные эффекты, возникающие при лечении, включали анемию, нейтропению, тошноту и утомляемость. Фармакокинетика оказалась пропорциональной дозе с фармакодинамическим анализом, показывающим модуляцию pH2AX и/или pKAP1 в парных биопсиях опухоли при воздействиях, связанных с доклинической противоопухолевой активностью. У 13 пациентов с дефектами DDR и без них, получавших лечение при уровне дозы ≥ 40 мг BID, частота объективного ответа (ORR) составляла 30.7%, включая 2/2 пациентов в когорте, получавшей 40 мг препарата (рак аппендикса и уротелиальный рак), 1/8 пациентов в когорте, получавшей 60 мг препарата (рак молочной железы), и 1/3 пациентов в когорте, получавшей 80 мг препарата (рак эндометрия). Примечательно, что у этих 4 отвечающих на терапию пациентов происходила потеря экспрессии белка ATM и/или мутация ATM со средней продолжительностью лечения 347 дней (диапазон 293 д. - 364 д.). Пациент с BRCA1-мутантным олапариб-резистентным раком яичников (60 мг) имел ответ CA125 и SD > 10 месяцев. Еще 41 пациент был зачислен в открытые расширенные когорты с раком с дефектами DDR (рак простаты, рак молочной железы, гинекологический рак, колоректальный рак) или с потерей белка ATM (все желающие) с наблюдаемыми ответами.

Выводы: ингибитор ATR BAY 1895344 может переноситься в биологически активных дозах с противоопухолевой активностью против рака с определенными дефектами DDR, включая потерю белка ATM.

Пример 3.

Таблетка с немедленным высвобождением, которая содержит BAY 1895344 (содержание лекарственного средства 20%)

Композиция BAY 1895344, 60 и 80 мг таблетки, покрытые оболочкой (содержание лекарственного средства 20%)

Композиция	Таблетка 60 мг [мг]	Таблетка 80 мг [мг]
Лекарственное вещество		
BAY 1895344 микронизированный	60.00	80.00
Ядро таблетки		
Целлюлоза, микрокристаллическая (Avicel® PH102)	128.43	171.24
Моногидрат лактозы, высушенный распылением (SuperTab®11SD)	95.07	126.76
Кроскармеллоза натрия	12.00	16.00
Стеарат магния	3.00	4.00
Коллоидный диоксид кремния CAS-номера: 112945-52-5 и 7631-86-9	1.50	2.00
Масса (таблетка без оболочки)	300.0	400.0
Плёночное покрытие (готовая к использованию коммерчески доступная система покрытий Opadry Темно-красный 14F150002)		
Гипромеллоза 15 cП	5.40	7.20
Макрогол (Полиэтиленгликоль 3350)	1.80	2.40
Оксид железа красный	1.26	1.68
Диоксид титана	0.54	0.72
Масса (плёночное покрытие)	9.00	12.00
Масса (таблетка, покрытая оболочкой)	309.0	412.0

а) Микронизация

ВАУ 1895344 микронизировали в струйной мельнице после дезагломерации в лопастной ситовой мельнице (размер ячейки 1.6 мм) диаметром 200 мм в промышленном масштабе. Параметры измельчения: скорость подачи 3-6 кг/ч и давление измельчения 3-6 бар.

б) Сухое гранулирование и смешивание

2 кг микронизированного ВАУ 1895344, 4.061 кг микрокристаллической целлюлозы, 3.169 кг высушенного распылением моногидрата лактозы и 0.2 кг кроскармеллозы натрия смешивали в подходящем оборудовании. Затем добавляли 0.07 кг стеарата магния и дополнительно смешивали в подходящем оборудовании. Смесь уплотняли валиком с использованием Gerteis Mini-Pactor (сила прессы: 9.0 кН/см; ширина зазора 2.0 мм; скорость прижимного валика: 2.5 об/мин; скорость гранулятора: 70 об/мин). Ленты, полученные валковым уплотнением, гранулировали с помощью 20 ячеечного (840 микрон) экрана. После этого 0.22 кг микрокристаллической целлюлозы, 0.2 кг кроскармеллозы натрия и 0.05 кг безводного коллоидного диоксида кремния смешивали с гранулой. В заключение 0.03 кг стеарата магния добавляли в конечную смесь. Стадии смешивания осуществляли в подходящем смесителе.

в) Таблетирование

Смесь стадии б) спрессовывали на ротационном таблеточном прессе в таблетки, содержащие 60 и 80 мг ВАУ 1895344.

д) Нанесение плёночного покрытия

Коммерчески доступный Opadry™ 14F150002 темно-красный объединяли с очищенной водой с получением однородной покрывающей суспензии, которую распыляли на таблетки с помощью устройства для нанесения покрытия с перфорированным барабаном.

Пример 4.

Таблетка с немедленным высвобождением, которая содержит ВАУ 1895344 (содержание лекарственного средства 20%)

Композиция ВАУ 1895344, 40 мг таблетки, покрытые оболочкой (20% содержание лекарственного средства) с разными количествами стеарата магния.

Композиция	Таблетка D 40 мг Общее количество стеарата магния 1.1 % (масс./масс.) [мг]	Таблетка E 40 мг Общее количество стеарата магния 1.3 % (масс./масс.) [мг]	Таблетка F 40 мг Общее количество стеарата магния 1.5 % (масс./масс.) [мг]
Лекарственное вещество			
ВАУ 1895344 микронизированный	40.00	40.00	40.00
Ядро таблетки			
Целлюлоза, микрокристаллическая (Avicel® PH102)	85.42	85.02	84.62
Моногидрат лактозы, высушенный распылением (SuperTab®11SD)	63.38	63.38	63.38
Кроскармеллоза натрия	8.00	8.00	8.00
Стеарат магния	2.20	2.60	3.00
Коллоидный диоксид кремния CAS-номера: 112945-52-5 и 7631-86-9	1.00	1.00	1.00
Масса (таблетка без оболочки)	200.0	200.0	200.0
Плёночное покрытие (готовая к использованию коммерчески доступная система покрытий Opadry Темно-красный 14F150002)			
Гипромеллоза 15 сП	3.60	3.60	3.60
Макрогол (Полиэтиленгликоль 3350)	1.20	1.20	1.20
Оксид железа красный	0.84	0.84	0.84
Диоксид титана	0.36	0.36	0.36
Масса (плёночное покрытие)	6.00	6.00	6.00
Масса (таблетка, покрытая оболочкой)	206.0	206.0	206.0

а) Микронизация

ВАУ 1895344 микронизировали в струйной мельнице после дезагломерации в лопастной ситовой мельнице (размер ячейки 1.6 мм) диаметром 200 мм в промышленном масштабе. Параметры измельчения: скорость подачи 3-6 кг/ч и давление измельчения 3-6 бар.

б) Сухое гранулирование и смешивание

2 кг микронизированного ВАУ 1895344, 4.061 кг микрокристаллической целлюлозы, 3.169 кг высушенного распылением моногидрата лактозы и 0.2 кг кроскармеллозы натрия смешивали в подходящем оборудовании. Затем добавляли 0.07 кг стеарата магния и дополнительно смешивали в подходящем оборудовании. Смесь уплотняли валиком с использованием Gerteis Mini-Pactor (сила пресса: 9.0 кН/см; ширина зазора 2.0 мм; скорость прижимного валика: 2.5 об/мин; скорость гранулятора: 70 об/мин). Ленты, полученные валковым уплотнением, гранулировали с помощью 20 ячеечного (840 микрон) экрана. После этого 0.22 кг микрокристаллической целлюлозы, 0.2 кг кроскармеллозы натрия и 0.05 кг безводного коллоидного диоксида кремния смешивали с гранулой. В заключение 0.04 кг (таблетка D)/0.06 кг (таблетка E)/0.08 кг (таблетка F) стеарата магния добавляли в конечную смесь. Стадии смешивания осуществляли в подходящем смесителе.

в) Таблетирование

Смесь стадии б) спрессовывали на ротационном таблеточном прессе в таблетки, содержащие 10, 20 и 40 мг ВАУ 1895344.

г) Нанесение плёночного покрытия

Коммерчески доступный Opadry™ 14F150002 темно-красный объединяли с очищенной водой с получением однородной покрывающей суспензии, которую распыляли на таблетки с помощью устройства для нанесения покрытия с перфорированным барабаном.

По сравнению с таблетками примера 1, таблетки примера 4 были улучшены для рельефного тиснения.

Пример 5.

Жидкий рабочий состав, который содержит ВАУ 1895344 (1 и 4 мг/мл)

Композиция ВАУ 1895344, 1 и 4 мг/мл жидкие рабочие составы:

Композиция	Раствор 1 мг/мл [г]	Раствор 4 мг/мл [г]
Лекарственное вещество		
ВАУ 1895344 микронизированный	0.040	0.160
Вспомогательные вещества		
Лимонная кислота, безводная	0.800	0.800
Сукралоза	0.040	0.040
1н. гидроксид натрия	q.s. (установление значения рН на рН 1.9-2.7)	q.s. (установление значения рН на рН 1.9-2.7)
Вода для инъекций	39.420	39.420

а) Микронизация

ВАУ 1895344 микронизировали в струйной мельнице после дезагломерации в лопастной ситовой мельнице (размер ячейки 1.6 мм) диаметром 200 мм в промышленном масштабе. Параметры измельчения: скорость подачи 3-6 кг/ч и давление измельчения 3-6 бар.

б) Изготовление раствора

ВАУ 1895344 суспендировали в частичном количестве воды для инъекций при перемешивании (концентрация лекарственного вещества). Безводную лимонную кислоту и сукралозу растворяли в оставшейся воде для инъекций при комнатной температуре (основной раствор).

Концентрат лекарственного вещества ВАУ 1895344 добавляли к основному раствору и растворяли при перемешивании. Установка значения рН с помощью смеси 1 н. гидроксид натрия/безводная лимонная кислота была необходима только тогда, когда значение рН не находилось в пределах определенного диапазона рН 1,9-2,7. Раствор фильтровали перед розливом в бутылки.

Пример 6.

Первое испытание перорального ингибитора АТР ВАУ 1895344 на людях у пациентов с запущенными солидными опухолями - результаты исследования NCT 03188965

Эффективность:

Большинство пациентов, получавших лечение, находились на режиме лечения и с дозой МТД. (40 мг ВІD 3 дня приёма/4 дня перерыва, n=134), n=20 пациентов лечили разными дозами, но по одинаковому режиму (3 дня приёма/4 дня перерыва), и n=8 пациентов принимали альтернативную дозу и находились на режиме 60 мг ВІD и 80 мг ВІD 3 дня приёма/ 11 дней перерыва (4 недели в перерасчёте на цикл).

В начале периода повышения дозы (часть А) пациенты получали жидкий рабочий состав (LSF), описанный в примере 5. На более поздних стадиях периода повышения дозы пациентов переводили с LSF на таблетки (см. Пример 1, пункт 1.1. , таблетки с содержанием лекарственного средства 20%). Во время этапа лечения с применением максимально переносимой дозы некоторые пациенты были переве-

дены с LSF на таблетки, но большинство лечили только таблетками.

При дозе MTD (40 мг BID) и режиме лечения (3 дня приёма/4 дня перерыва) n=134:

Некоторые пациенты были предварительно отобраны по дефектам DDR (в части B), а некоторые - нет (в части A). У них было несколько признаков опухоли, включая когорты, не зависящие от потери белка ATM (включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, холангиокарциному желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, колоректальный рак, плоскоклеточный рак языка), и другие когорты с типами опухолей, такими как рак яичников, эндометрия, шейки матки, молочной железы, аппендикса, уротелиальный рак, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, холангиокарцинома и колоректальный рак.

Дефекты DDR были проанализированы с использованием FoundationONE® CDx от Foundation Medicine Inc., США, для выявления вредных мутаций (далее сокращенно "mut", например, "ATMmut", "BRCA1mut", "BRCA2mut" и т. д.) одного или нескольких следующих генов: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, FANCA, MSH2, MRE11A, PALB2, RAD51, ATRX, CDK12, CHEK1, PARP1, POLD1, XRCC2, и/или ARID1A.

Пациенты/показания с потерей белка ATM, идентифицированные методом ИНС, далее также называются "ATMloss".

Ответы определялись как полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или длительное стабильное заболевание (SD), что означает стабильное заболевание длительностью 4 месяца или более (= SD ≥4 мес).

Было 5 пациентов с PR на режиме лечения и с уровнем дозы MTD (40 мг BID 3 дня приёма/4 дня перерыва), все с задокументированными дефектами DDR (в частности, 2 ATMloss, 1 ATMmut, 1 BRCA1mut и 1 BRCA2mut), по показаниям, включающим уротелиальную карциному собирательного протока, рак аппендикса, яичников, пищевода и рак молочной железы.

Было 22 пациента с длительным SD (SD≥4 мес), которые были распределены следующим образом: колоректальный рак (6 пациентов), рак яичников (5), рак молочной железы (4), рак эндометрия (3), кастрационно-резистентный рак предстательной железы (2), рак желудка (1) и рак поджелудочной железы (1).

18 (81,8%) из них имели дефект DDR, в том числе 5 пациентов с ATMloss, 4 с ATMmut, 1 с ATMloss и ATMmut, 5 с BRCA1mut (все вышеперечисленные с дополнительными дефектами DDR или без них), 1 с вредной мутацией PALB2 ("PALB2mut"), но без ATMloss/mut, без BRCA1mut и без BRCA2mut, и, наконец, у 2 из этих 18 пациентов была обнаружена вредная мутация ARID 1A ("ARID1Amut"), но не было одновременных ATMloss/mut, BRCA1mut и BRCA2mut.

У 3 из 22 пациентов не было дефекта DDR при ретроспективном тестировании, а для 1 из 22 пациентов не было данных о дефектах DDR.

При уровнях доз, отличных от 40 мг BID, но при таком же режиме лечения (3 дня приёма/4 дня перерыва) n=20:

Пациенты не были предварительно отобраны в отношении дефектов DDR (в основном часть A) и были распределены вразброс по различным показаниям опухоли, включая колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких и гепатоцеллюлярную карциному.

Было 5 отвечающих на терапию пациентов (то же самое определение, что и выше). У 2 из них (40%) был PR и рак молочной железы и эндометрия, оба с ATMloss и ATMmut. Оставшиеся 3 пациента имели длительное SD≥4 мес. и были с раком яичников (BRCA1mut), гепатоцеллюлярной карциномой (данные о дефектах DDR отсутствуют = N/A) и колоректальным раком (N/A).

Для всех уровней доз (5 мг BID - 80 мг BID), протестированных по режиму 3 дня приёма/4 дня перерыва, было выявлено 7 PR, охватывающих 6 показаний: уротелиальный рак собирательного протока, рак аппендикса, рак яичника, потеря белка ATM в пищеводе (сокращенно "пищеводный ATMloss"), рак эндометрия (по 1 пациенту с каждым показанием) и рак молочной железы (2 пациента). У других было длительное стабильное заболевание (SD≥4 мес.) со следующими показаниями: колоректальный рак (7), рак яичников (6), рак молочной железы (4), рак эндометрия (3), кастрационно-резистентный рак предстательной железы (2), рак желудка (1), гепатоцеллюлярная карцинома (1) и рак поджелудочной железы (1).

Пациенты, которые получали дозы 5 мг BID и 10 мг BID, не имели никакого ответа (без PR и без SD≥4 мес.).

Биомаркер

Все 7 упомянутых выше PR имели дефекты DDR (2 ATMloss и ATMmut + 2 ATMloss + 1 ATMmut + 1 BRCA1mut + 1 BRCA2mut), тогда как 19 из 25 SD≥4 мес. имели дефекты DDR (5 пациентов с ATMloss, 4 с ATMmut и 1 с ATMloss и ATMmut, 6 с BRCA1mut, 1 с PALB2mut, 2 с ARID1Amut), 3 из 25 были N/A, и 3 из 25 пациентов не имели дефектов DDR.

15 Пациентов из 32 отвечающих на терапию пациентов (включая PR и SD≥4, как описано выше) имели ATMmut и/или ATMloss. У 11 пациентов из 32 отвечающих на терапию пациентов не было ни потери белка ATM, ни вредной мутации гена ATM. 3 Пациента из 32 отвечающих на терапию пациентов не имели дефекта DDR, а 3 из 32 отвечающих на терапию пациентов имели неизвестный мутационный ста-

тус (N/A).

При альтернативном режиме лечения, часть А.1: каждые из 60 мг BID и 80 мг BID при режиме 3 дня приёма/11 дней перерыва:

В настоящее время существует 2 уровня дозы при этой продолжительной эскалационной терапии.

Уровень первой дозы составляет 60 мг BID при режиме 3 дня приёма/11 дней перерыва, где лечили 6 пациентов, с холангиокарциномой (1 пациент), с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (2) и колоректальным раком (3). 4 из 6 пациентов имеют известные дефекты DDR (3 пациента с ATMloss и 1 с ATMmut и ATMloss), но все пациенты соответствуют критериям включения в отношении потери белка ATM и/или ATMmut. На данный момент идентифицирован 1 отвечающий на терапию пациент с холангиокарциномой с SD \geq 4 мес.

Уровень второй дозы составляет 80 мг BID при режиме 3 дня приёма/11 дней перерыва, где на тот момент лечили 5 пациентов. У одного пациента отмечали стабильное заболевание с уменьшением размера опухоли на -11% при лечении в течение 56 дней (момент времени для первой оценки эффективности), которое продолжалось.

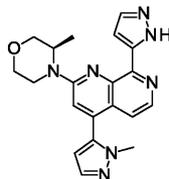
До сих пор не наблюдалась DLT (DLT = дозоограничивающая токсичность) для обоих уровней доз (60 мг BID и 80 мг BID).

Заключение

В целом, совокупная доклиническая и клиническая информация указывает на многообещающую противораковую активность и управляемый профиль риска ВАУ 1895344, поддерживая благоприятную оценку риска соединения в показаниях с нереализованной медицинской потребностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-8-(1H-пиразол-5-ил)-1,7 нафтиридина формулы (I)



(I)

для лечения гиперпролиферативного заболевания, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве

60 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва, или 70 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва, или 80 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

2. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве 60 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

3. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве 70 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

4. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводят в количестве 80 мг дважды в день и режим дозирования представляет собой 3 дня приёма/11 дней перерыва.

5. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводится в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве 60 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

6. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводится в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве 70 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

7. Применение по п.1, которое отличается тем, что указанное соединение формулы (I) вводится в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве 80 мг и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

8. Применение по любому из пп.1-7, которое отличается тем, что указанное гиперпролиферативное заболевание выбрано из псориаза, келоидов и других гиперплазий кожи, доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), солидных опухолей, таких как рак молочной железы, дыхательных путей, мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы, и их отдаленных метастаз.

9. Применение по п.8, которое отличается тем, что указанные солидные опухоли представляют собой рак молочной железы.

10. Применение по п.8, которое отличается тем, что указанные солидные опухоли представляют собой рак репродуктивных органов.

11. Применение по п.10, которое отличается тем, что указанный рак репродуктивных органов представляет собой рак женских репродуктивных органов.

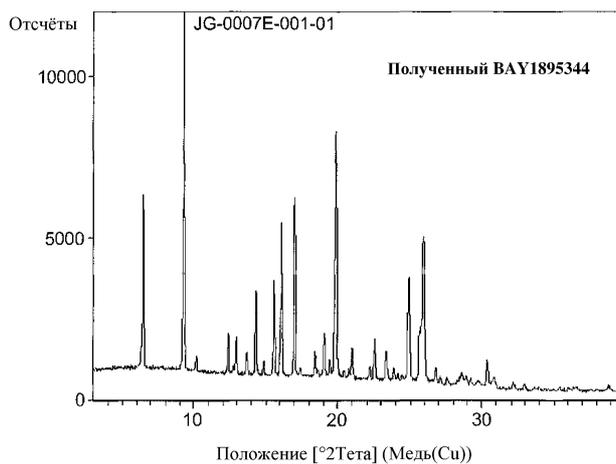
12. Применение по п.11, которое отличается тем, что указанный рак женских репродуктивных органов выбран из рака эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркомы матки.

13. Применение по п.10, которое отличается тем, что указанный рак репродуктивных органов представляет собой рак мужских репродуктивных органов.

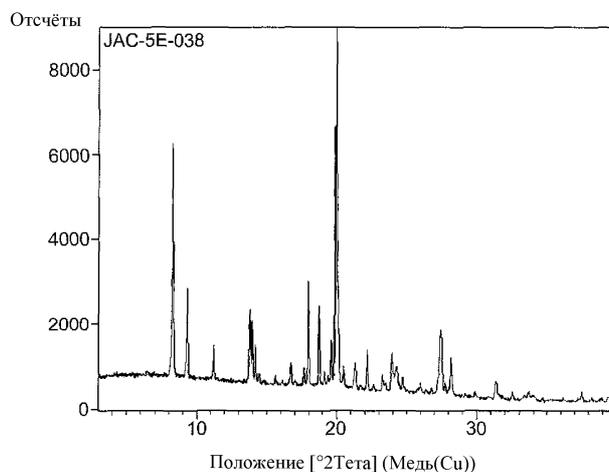
14. Применение по п.13, которое отличается тем, что указанный рак мужских репродуктивных органов выбран из рака простаты и яичек.

15. Применение по п.8, которое отличается тем, что указанные солидные опухоли представляют собой рак мочевыводящих путей.

16. Применение по п.15, которое отличается тем, что указанный рак мочевыводящих путей выбран из рака мочевого пузыря, полового члена, почек, почечной лоханки, мочеточника, уретры, и папиллярного рака почки человека.



Фиг. 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма Формы А соединения формулы (I)



Фиг. 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма Формы В соединения формулы (I)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2