

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044509**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.31**

(21) Номер заявки  
**202090568**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.06**

(51) Int. Cl. *A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)

---

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ, ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ КОПАНЛИСИБ  
ТВЕРДОЕ ВЕЩЕСТВО (ВАРИАНТЫ) И УСТРОЙСТВО, ЕГО СОДЕРЖАЩЕЕ**

---

(31) **17190117.6; 17207771.1**

(32) **2017.09.08; 2017.12.15**

(33) **EP**

(43) **2020.07.08**

(86) **PCT/EP2018/073965**

(87) **WO 2019/048527 2019.03.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE);  
БАЙЕР КОНСЬЮМЕР КЭР АГ (CH)**

(72) Изобретатель:  
**Фройндлиб Юлия, Якобс Тия (DE)**

(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) **WO-A1-2017134030**

---

(57) Изобретение относится к терапевтическому, лиофилизированному, содержащему копанлисиб твердому веществу, содержащему копанлисиб в терапевтически эффективном количестве, один или несколько регуляторов pH, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемобразующий агент, который представляет собой маннит, в котором указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45 60 или 80 мг копанлисиба или 68,4 мг. Настоящее изобретение относится также к устройству, которое представляет собой емкость, содержащую указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество.

---

**B1**

**044509**

**044509**

**B1**

Настоящее изобретение относится к

терапевтическому, лиофилизированному, содержащему копанлисиб твердому веществу содержащему: копанлисиб, в терапевтически эффективном количестве, один или несколько регуляторов pH, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемобразующий агент, который представляет собой маннит, в котором указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45 60 или 80 мг копанлисиба или 68,4 мг;

к устройству, которое представляет собой емкость, содержащую указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество.

Копанлисиб является новым внутривенным ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) I класса с ингибирующей киназу активностью, преимущественно против изоформ PI3K- $\alpha$  и PI3K-8, которые экспрессируются в злокачественных В-клетках. Путь PI3K участвует в росте клеток, выживании и метаболизме, и его дисрегуляция играет важную роль в неходжкинской лимфоме (НХЛ).

Копанлисиб проявляет широкий спектр активности против опухолей множества гистологических типов как *in vitro*, так и *in vivo*.

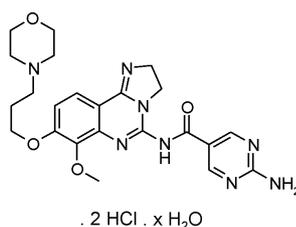
Копанлисиб может быть синтезирован в соответствии со способами, приведенными в международной патентной заявке PCT/EP2003/010377, опубликованной как WO 04/029055 A1 от 08 апреля, 2004, (которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки), на сс. 26 и далее.

Копанлисиб раскрыт в международной патентной заявке PCT/US 2007/024985, опубликованной как WO 2008/070150 A1 от 12 июня 2008 г., (которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки), как соединение из примера 13: 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид, который является свободным основанием. Свободное основание копанлисиба может быть синтезировано в соответствии со способами, приведенными в WO 2008/070150, сс. 9 и далее, и на сс. 42 и далее. Данные биологических испытаний для соединений формулы (I) приведены в WO 2008/070150 на сс. 101-107.

Дигидрохлорид копанлисиба, представляющий собой 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимид-азо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид, (который в дальнейшем обозначен как "дигидрохлорид копанлисиба"), раскрыт в международной патентной заявке PCT/EP2012/055600, опубликованной как WO 2012/136553 от 11 октября 2012 г., (которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки), как соединение из примеров 1 и 2: 2-амино-N-[7-метокси-8-(3-морфолин-4-илпропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид: его можно синтезировать в соответствии со способами, приведенными в указанных примерах 1 и 2.

Свободное основание копанлисиба и дигидрохлорид копанлисиба могут быть также синтезированы в соответствии со способами, опубликованными в международной патентной заявке PCT/EP2015/075789, опубликованной как WO 2016/071435 от 12 мая 2016 г., (которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки).

Дигидрохлорид копанлисиба существует в аморфной форме или в одной из трех кристаллических форм, которыми являются гидрат I, II и III



В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термин "копанлисиб" или "лекарственное вещество" относится к копанлисибу в форме свободного основания, или соли, такой как гидрохлорид, в частности моногидрохлорид или дигидрохлорид, или тозилат, например, указанная форма может существовать в виде гидрата, ангидрата или в аморфной форме.

Соединение, используемое в качестве лекарственного вещества в настоящем изобретении, представляет собой дигидрохлорид копанлисиба.

#### Конкретные технические проблемы, связанные с приготовлением копанлисиба

Копанлисиб проявляет повышенную растворимость в водных растворах при снижении pH, что, однако, связано с уменьшением стабильности и, кроме того, низкой локальной переносимостью данного потенциального состава.

Дигидрохлорид копанлисиба проявляет pH-зависимую растворимость: он легко растворяется в 0,1 М соляной кислоте, фосфатном буфере pH 1, фосфатном буфере pH 2, цитратном буфере pH 3. Он растворим в цитратном буфере pH 4. Он является очень слабо растворимым в цитратном буфере pH 5. Он практически нерастворим в фосфатном буфере pH 6 и фосфатном буфере pH 7.

Согласно определению ИЮПАК, растворимость представляет собой аналитическую композицию

насыщенного раствора, выраженную в пропорции указанного растворенного вещества в указанном растворителе.

Растворимость - это свойство твердого, жидкого или газообразного химического вещества, называемого растворенным веществом, растворяться в твердом, жидком или газообразном растворителе. Растворимость вещества в основном зависит от физических и химических свойств растворенного вещества и растворителя, а также от температуры, давления и pH раствора. Степень растворимости вещества в конкретном растворителе измеряется как концентрация насыщения, где добавление большего количества растворенного вещества не увеличивает концентрацию раствора и начинает осажать избыточное количество растворенного вещества. Растворимость вещества является свойством, полностью отличающимся от скорости растворения, которая зависит от того, насколько быстро оно растворяется.

При определенных условиях равновесная растворимость может быть превышена для получения так называемого перенасыщенного раствора, который является метастабильным.

Перенасыщенные растворы будут кристаллизоваться при определенных условиях (см. статью "Кристаллизация молекулярных систем из раствора: фазовые диаграммы, перенасыщение и другие основные концепции", *Chemical Society Reviews*, RSC Publishing. 43: 2286). В нормальном растворе, как только максимальное количество растворенного вещества растворено, добавление большего количества растворенного вещества приведет к тому, что растворенное вещество или выпадет в осадок, и/или растворенное вещество вообще не растворится (см. статью "Механизм образования осадка при самопроизвольной кристаллизации из перенасыщенных водных растворов"; *Chem. Review*. 83: 343-364. 2014). В некоторых случаях растворимость насыщенного раствора снижается за счет изменения температуры, давления или объема, но перенасыщенного состояния не происходит. В этих случаях растворенное вещество просто выпадает в осадок. Это связано с тем, что перенасыщенный раствор находится в состоянии более высокой энергии, чем насыщенный раствор.

Важно отметить, что растворимость распространяется на все области химии, геохимии, неорганической, физической, органической и биохимии. Во всех случаях это будет зависеть от физических условий (температуры, давления и концентрации), а также от энтальпии и энтропии, непосредственно связанных с соответствующими растворителями и растворенными веществами.

Традиционная лиофилизация является сложным процессом, требующим тщательной балансировки продукта, оборудования и технологий обработки (см. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 3(4). 2013). Помимо различных преимуществ лиофилизация также имеет много недостатков, таких как длительное время обработки, асептическая обработка, ограничения в отношении размера и объема наполнения подходящих емкостей и связанные с этим расходы. Поскольку лиофилизация представляет собой сложный процесс, то необходим определенный опыт и знания о критической температуре состава/температуре разрушения состава и параметрах сублимационной сушки. На структуру брикета лиофилизата и твердое состояние активных и неактивных ингредиентов влияют как состав, так и параметры обработки.

В конкретном случае копанлисиба необходимая терапевтическая доза копанлисиба растворима только в больших объемах разбавителя или при pH, которое плохо переносится при и после парентерального применения, т.е. во время и после введения. Парентеральные составы должны быть направлены на то, чтобы быть изотоническими и эугидрическими. Парентеральные составы должны иметь значение pH, которое соответствует физиологическому значению pH в месте нанесения или, в случае инфузий, физиологическому значению pH крови. Принимая во внимание буферную способность тканей, органов и крови человека, парентеральные составы небольшого объема со значениями pH 4-8 считаются весьма приемлемыми.

Как упоминалось выше, копанлисиб проявляет pH-зависимую растворимость и pH-зависимую нестабильность: копанлисиб показывает гидролитическую нестабильность в различных средах, таких как вода, буфер pH 7 и 0,1 М соляная кислота и 0,1 М раствор гидроксида натрия.

В целом, разложение данного активного фармацевтического ингредиента может происходить из-за химической нестабильности, что приводит к появлению нового химического объекта. Например, химическая нестабильность может быть результатом гидролиза и/или окисления. Разложение активных фармацевтических ингредиентов является нежелательным эффектом для фармацевтических применений. Эффективность или доступность препарата может резко измениться.

Активный фармацевтический ингредиент также может быть физически нестабильным. Физическая нестабильность раствора может быть результатом кристаллизации и/или осаждения, когда в растворе превышен предел растворимости/равновесие растворимости активного фармацевтического ингредиента, что может привести к образованию частиц. Образование частиц в фармацевтических препаратах для парентерального применения, в частности, делает композицию вредной для клинического использования.

Следовательно, содержащие копанлисиб нерасфасованные растворы, используемые для дальнейшей обработки должны демонстрировать достаточную физическую и химическую стабильность ("время выдержки") для обеспечения целостности состава. Готовые к применению растворы также должны демонстрировать достаточную физическую и химическую стабильность (стабильность при использовании), чтобы избежать вреда при окончательном введении пациенту.

Как известно в области приготовления фармацевтического состава, лиофилизация, также известная как сушка вымораживанием, представляет собой способ переработки жидкого продукта в сухой твердый продукт.

В общем, лиофилизация определяется как процесс стабилизации, при котором продукт замораживается с последующим удалением содержания воды сублимацией.

Полученный лиофилизированный продукт должен иметь приемлемую структуру брикета и достаточную стабильность ("срок годности"), короткое время регидратации/восстановления и достаточную стабильность при использовании при требуемой температуре. Одним из основных недостатков лиофилизированных продуктов является тот факт, что стабильность лекарственного средства зависит как от его физического состояния, так и от физического состояния всех компонентов.

Перед лиофилизацией данный активный фармацевтический ингредиент вместе с любыми эксципиентами, такими как объемобразующие агенты, регуляторы pH, криопротекторы, которые могут присутствовать, например, должен быть растворен в пригодном растворителе для образования раствора ("нерасфасованного раствора"). После сушки вымораживанием полученное сухое твердое вещество и вместе с ним активный ингредиент необходимо снова растворить в пригодном растворителе или растворителе для образования раствора ("восстановленного раствора"). Этот восстановленный раствор можно затем вводить пациенту непосредственно или после дальнейшего разведения.

В качестве предварительного условия для лиофилизации требуется небольшой объем наполнения флаконов, чтобы способствовать эффективному процессу лиофилизации. Следовательно, лиофилизация подходит только для активных ингредиентов, которые обеспечивают высокую растворимость в воде или низкую терапевтическую дозу, чтобы уменьшить количество флаконов на введение. Таким образом, в случае высоких терапевтических доз, например, 60 мг для копанлисиба, необходимое количество флаконов для введения зависит от растворимости лекарственного вещества.

Маннит широко используют в качестве объемобразующего агента для лиофилизированных продуктов. Было продемонстрировано, что во время лиофилизации маннит кристаллизуется в виде трех общих стабильных безводных полиморфных форм (т.е.  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\delta$ ) или в виде полугидрата маннита (см. "Механизм образования осадка при самопроизвольной кристаллизации из перенасыщенных водных растворов"; Chem. Review. 83: 343-364. 2014). Обычные стабильные безводные полиморфные формы маннита также можно назвать модификацией I (в дальнейшем обозначена как "мод. I" или " $\beta$ "), II (в дальнейшем обозначена как "мод. II" или " $\alpha$ ") и III (в дальнейшем обозначена как "мод. III" или " $\delta$ ") (см. Journal of Pharmaceutical Sciences, том 89, выпуск 4, апрель 2000, сс. 457-468. A. Burger, J.-O. Henck, S. Hetz, J. M. Rollinger, A. A. Weissnicht, H. Stöttner).

Одной из причин широкого использования маннита является его склонность к кристаллизации из замороженных водных растворов. Это свойство должно способствовать эффективной сублимационной сушке и физически стабильному фармацевтически привлекательному лиофилизированному твердому веществу.

В отличие от многих наполнителей (например, сорбита и дисахаридов), маннит имеет сильную тенденцию кристаллизоваться из замороженного водного раствора, как при охлаждении, так и при повторном нагревании. Феномен разрушения флакона является яркой иллюстрацией этой тенденции. Наблюдали, что маннит продолжает кристаллизоваться после сушки вымораживанием, особенно в результате воздействия тепла и влаги, что указывает на то, что процесс сушки вымораживанием может привести к получению частично аморфного и частично кристаллического материала (см. Yu и соавт., Journal of Pharmaceutical Sciences т. 88, № 2, февраль 1999).

Сообщалось о неблагоприятном воздействии маннита на стабильность лекарственных средств в виде лиофилизированных твердых веществ. У Herman и соавт. сообщили, что скорость гидролиза метилпреднизолона натрия сукцината в лиофилизированном твердом состоянии значительно выше, когда маннит используют в качестве объемобразующего агента по сравнению с аморфным наполнителем, таким как лактоза (см. Journal of Pharmaceutical Sciences том 87, № 8, август 1998). Эта нестабильность лекарственного средства в присутствии маннита была приписана, по меньшей мере частично, к продолжающейся кристаллизации маннита из системы, которая первоначально была только частично кристаллической. Хотя аморфный маннит может служить стабилизатором для активного фармацевтического ингредиента (API) (см. Izutsu и соавт., Chemical and Pharmaceutical Bulletin том 42, № 1, январь 1994, трудность поддержания маннита в аморфном состоянии во время лиофилизации делает маннит плохим выбором в качестве стабилизатора (см. Pikal, 2002. Freeze drying. In: Swarbrick, J., Boylan, J. (Eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York, сс. 1807-1833).

Все еще существует потребность в лучшем понимании физической химии сушки вымораживанием содержащих маннит составов, чтобы предвидеть и избегать неблагоприятных воздействий маннита на физическую и химическую стабильность лиофилизированного твердого вещества. Специалист в данной области должен понимать, что на физическое состояние маннита в лиофилизированном твердом веществе влияют как состав, так и параметры обработки.

Учитывая вышеизложенное, ввиду конкретных технических проблем, связанных с составлением

копанлисиба, задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить

фармацевтически приемлемый состав копанлисиба, который предотвращает химическую и физическую нестабильность;

стабильный водный раствор, содержащий копанлисиб, который подходит для прямого парентерального введения или дальнейшего разбавления;

стабильный состав, содержащий общую терапевтическую дозу копанлисиба максимально в 1 или 2 подходящих емкостях;

способ изготовления, который позволяет получить фармацевтически приемлемый состав копанлисиба для парентерального введения.

У заявителя имеются сведения, что такие составы, содержащие копанлисиб и такие производственные способы для изготовления содержащих копанлисиб составов, неизвестны.

Фармацевтически приемлемый состав копанлисиба, который предотвращает химическую и физическую нестабильность, может быть получен путем лиофилизации. Водный раствор, содержащий копанлисиб, который подходит для прямого парентерального введения или дальнейшего разбавления, требует рН, который является переносимым в месте введения и не нарушает физиологический рН крови. Что касается низкой растворимости копанлисиба при переносимом/физиологическом рН, то лиофилизация большого объема была бы необходима для покрытия общей терапевтической дозы. Поскольку лиофилизация емкостей большого объема неосуществима, то этот подход, как ожидается из уровня техники, приводит к лиофилизации множества емкостей для покрытия терапевтической дозы копанлисиба.

Следовательно, повышенная растворимость копанлисиба в водном растворе требуется для обеспечения возможности лиофилизации состава, содержащего общую терапевтическую дозу в 1 или 2 емкостях.

В свете конкретных технических проблем, связанных с составлением копанлисиба, непредвиденно и неожиданно было обнаружено, и это является основой настоящего изобретения, что был открыт способ изготовления, который приводит к получению водного нерасфасованного раствора копанлисиба, который обеспечивает повышенную растворимость лекарственного средства и пригоден для прямой лиофилизации.

Также неожиданно было обнаружено, что после восстановления лиофилизата был получен раствор, который показывает повышенную растворимость копанлисиба и который подходит для прямого применения или разбавления.

Кроме того, в основе настоящего изобретения также лежит неожиданное открытие того, что лиофилизат, содержащий копанлисиб, регулятор рН и объемообразующий агент предотвращает химическую и физическую нестабильность при длительном хранении.

В частности, было неожиданно обнаружено, что способ изготовления в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает водный содержащий копанлисиб нерасфасованный раствор и что процесс восстановления приводит даже к содержащему копанлисиб восстановленному раствору, который показывает повышенную растворимость в соответствующем растворителе, который в значительной степени находится выше ожидаемой растворимости в этом растворителе согласно данным растворимости копанлисиба (см. раздел "Примеры").

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что нерасфасованный раствор копанлисиба и восстановленный раствор не проявляют физической нестабильности (например, осаждения) и обеспечивают достаточное время выдержки и стабильность при использовании, несмотря на метастабильное состояние раствора: это очень неожиданно в свете известного уровня техники/общих знаний в данной области.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что нерасфасованный раствор копанлисиба не проявляет кристаллизации/осаждения при замораживании и отжиге во время способа лиофилизации, несмотря на метастабильное состояние раствора: это также очень неожиданно в свете известного уровня техники/общих знаний в данной области.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что состав лиофилизата, содержащий копанлисиб, регулятор рН и кристаллический объемообразующий агент предотвращает кристаллизацию фазы аморфного лекарственного вещества на кристаллическом объемообразующем агенте во время длительного хранения: это очень неожиданно в свете известного уровня техники/общих знаний в данной области.

Помимо этого неожиданно было обнаружено, что состав лиофилизата, содержащий копанлисиб, регулятор рН и кристаллический объемообразующий агент предотвращает кристаллизацию фазы аморфного лекарственного вещества на кристаллическом объемообразующем агенте при повышенных уровнях остаточной влаги состава лиофилизата: это очень непредвиденно в свете известного уровня техники/общих знаний в данной области из-за метастабильного состояния лекарственного вещества в составе.

Как описано выше, специалист в данной области не придет к выводу, что растворимость копанлисиба можно повышать и поддерживать в течение нескольких недель в виде нерасфасованного раствора и в виде восстановленного раствора, а также во время лиофилизации, включая замораживание и отжиг, без солибилизирующих или стабилизирующих агентов (например, эмульгаторов, полимеров).

Как описано выше, специалист в данной области не придет к выводу, что аморфное состояние копанлисиба, достигаемое во время лиофилизации, может физически поддерживаться в течение длительно-

го хранения, пока маннит присутствует в кристаллической форме.

Соответственно, настоящее изобретение относится к

терапевтическому, лиофилизированному, содержащему копанлисиб твердому веществу, содержащему копанлисиб, в терапевтически эффективном количестве, один или несколько регуляторов pH, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемобразующий агент, который представляет собой маннит, в котором указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45 60 или 80 мг копанлисиба или 68,4 мг;

к устройству, которое представляет собой емкость, содержащую указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество. Указанное терапевтическое, стабильное, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, может быть получено, благодаря способу получения стабильного, содержащего копанлисиб, водного нерасфасованного раствора, пригодного для лиофилизации и для терапевтического применения, (в дальнейшем обозначен как "способ изготовления"). Стабильный, содержащий копанлисиб, нерасфасованный раствор (в дальнейшем обозначен как "нерасфасованный раствор") повышенной растворимости, непосредственно подходит для лиофилизации;

способу лиофилизации указанного нерасфасованного раствора, (в дальнейшем обозначен как "способ лиофилизации").

Указанный стабильный, лиофилизированный, содержащий копанлисиб твердое вещество, представляет собой, в частности, порошок или брикету, в особенности содержит терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности, в одной запечатанной емкости (в дальнейшем обозначен как "лиофилизат") и может быть получено. В изобретении описан способ восстановления указанного лиофилизата, (в дальнейшем обозначен как "способ восстановления"). Стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб раствор повышенной растворимости пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, (в дальнейшем обозначен как "восстановленный раствор").

#### **Определения, используемые в настоящем тексте**

Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтический состав" или "состав" относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента, содержащегося в нем, быть эффективной, и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому вводят композицию.

Используемый в настоящей заявке термин "регулятор pH" относится, в частности, но не исключительно, к забуференному раствору, pH которого изменяется только незначительно после добавления кислотных или основных веществ. Забуференные растворы содержат смесь слабой кислоты и ее соответствующего основания, или слабого основания и его соответствующей кислоты, соответственно. Термин "буферный агент", используемый в настоящей заявке, относится к смеси одной или нескольких приведенных выше кислот и оснований. Регуляторы pH, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, представляют собой, например, буферы, такие как лимонная кислота или ее соль, уксусная кислота или ее соль, или фосфорная кислота или ее соль, или неорганическая кислота, такая как, например, соляная кислота, борная кислота, угольная кислота, бикарбоновая кислота или аминокислота или органическая кислота, такая как монокарбоновая, оксокарбоновая или поликарбоновая кислота, или основание, такое как, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия. В частности, буферный агент представляет собой лимонную кислоту и NaOH. Наиболее предпочтительно буферный агент содержит смесь лимонной кислоты и NaOH. В контексте настоящего изобретения термин "лимонная кислота" относится к безводной форме или ее гидрату или его соли, такой как цитрат натрия, например, если специально не указано иное.

Используемый в настоящей заявке термин "пригодный разбавитель/растворитель" относится, в частности, но не исключительно, к водному раствору хлорида натрия 0,9%, раствору глюкозы 5%, воде для инъекций, раствору Рингера, 5% маннита и т.д.

Используемый в настоящей заявке термин "лиофилизированный" означает, что композиция была лиофилизирована. Во время лиофилизации жидкий состав замораживают, а растворенные вещества отделяются от растворителя. Растворитель удаляют сублимацией (т.е., первичной сушкой) и затем десорбцией (т.е., вторичной сушкой). Лيوфилизация приводит к получению брикета или порошка, которые можно хранить в течение длительного периода времени. Перед введением лиофилизированная композиция восстанавливается в подходящем растворителе, в частности, в водном растворе хлорида натрия.

Используемый в настоящей заявке термин "восстановленный раствор/состав" относится к такой лиофилизированной композиции после добавления подходящего разбавителя.

Способы лиофилизации хорошо известны в данной области (например, см. Wang, International Journal of Pharmaceutics том 203, 2000). Лيوфилизированные композиции в соответствии с настоящим изобретением были получены различными способами лиофилизации, как описано в разделе Примеров ниже.

Используемый в настоящей заявке термин "фиксированная доза" относится к введению 60 мг копанлисиба.

Терапевтическое, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, может быть получено, благодаря получению нерасфасованного раствора.

Способ получения стабильного, содержащего копанлисиб, водного нерасфасованного раствора, пригодного для лиофилизации и для терапевтического применения, причем указанный нерасфасованный раствор содержит

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы, один или несколько регуляторов рН, в особенности буферный агент, который, в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, например, и объемообразующий агент, указанный нерасфасованный раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно), указанный способ включает в себя заправку подходящего сосуда водой для инъекций; перенесение копанлисиба в форме свободного основания или соли, такой как, например, гидрохлорид, в частности моногидрохлорид или дигидрохлорид, или тозилат, в указанный сосуд; обеспечение растворения указанного копанлисиба, необязательно путем перемешивания, например при рН между 2 и 3 (включительно), образуя таким способом содержащий копанлисиб раствор; добавление указанного буферного агента и указанного объемообразующего агента в указанный содержащий копанлисиб раствор; обеспечение растворения указанного буферного агента и указанного объемообразующего агента, необязательно, например, путем перемешивания; регулирование рН образовавшегося таким образом раствора до рН от 4 до 5 с помощью соответствующего количества раствора гидроксида натрия, тем самым образуя нерасфасованный раствор; фильтрацию указанного нерасфасованного раствора стерильным способом, обеспечивая таким образом стабильный содержащий копанлисиб, водный нерасфасованный раствор, пригодный для непосредственной лиофилизации и терапевтических применений; и заполнение образованного таким способом отфильтрованного нерасфасованного раствора в один или несколько флаконов.

Указанный копанлисиб, переносимый в указанный сосуд, представляет собой дигидрохлорид копанлисиба.

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ изготовления", а указанный нерасфасованный раствор в дальнейшем обозначен как "нерасфасованный раствор".

Указанный способ изготовления обеспечивает стабильный, содержащий копанлисиб водный нерасфасованный раствор, который дает повышенную растворимость копанлисиба, т.е. который содержит копанлисиб в концентрациях, которые достаточно высоки для прямой лиофилизации терапевтической дозы в одном или двух флаконах, в частности, одном флаконе, который имеет допустимый уровень рН и подходит для терапевтического применения.

С табильный, содержащий копанлисиб водный нерасфасованныйу раствор повышенной растворимости, который непосредственно подходит для лиофилизации, содержит

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы, один или несколько регуляторов рН, в особенности буферный агент, который, в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, например, гидроксид натрия и

объемообразующий агент,

указанный нерасфасованный раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно).

причем указанная терапевтическая доза составляет 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления терапевтическая доза составляет 60 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления регулятор рН представляет собой буферный агент.

В соответствии с вариантом осуществления буферный агент представляет собой лимонную кислоту и гидроксид натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит лимонную кислоту в количестве 0,18-18,5 мас./мас.%, в особенности 0,18-3,7 мас./мас.%, в частности, 0,37 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит гидроксид натрия в количестве 0-0,8 мас./мас.%, в особенности 0,3-0,5 мас./мас.%, в частности 0,4 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-0,8 мас./об.%, в особенности 0,3-0,5 мас./об.%, в частности 0,4 мас./об.%, указанного нерасфасованного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный объемообразующий агент представляет собой маннит.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный, содержащий копанлисиб раствор содержит маннит в количестве 3,0-23,1 мас./мас.%, в особенности 3,0-15,4 мас./мас.%, в частности 7,7 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит указанное свободное основание копанлисиба в количестве 0,5-15,2 мас./мас.%, в особенности 1,0-7,6 мас./мас.%, в частности 3,8 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления в указанном нерасфасованном содержащем копанлисиб растворе

указанная терапевтическая доза копанлисиба присутствует в количестве 3,8 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 0,37 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 0,4 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора и

указанный маннит присутствует в количестве 7,7 мас./мас.% от указанного нерасфасованного раствора,

указанный содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления в указанном нерасфасованном содержащем копанлисиб растворе:

указанная терапевтическая доза копанлисиба присутствует в количестве 68,4 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 6,6 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 7,2 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 136,8 мг,

указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно),

указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор имеет объем 1,71 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит копанлисиб в количестве 40 мг/мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит 68,4 мг копанлисиба в объеме 1,71 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор содержит 60 мг копанлисиба в объеме 1,5 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор дополнительно разбавляют пригодным разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор, в котором:

указанная терапевтическая доза копанлисиба присутствует в количестве 68,4 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 6,6 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 7,2 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 136,8 мг,

дополнительно разбавляют с разбавителем, который представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, в количестве 4,4 мл,

указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно),

указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор имеет объем 1,71 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор дополнительно разбавляют пригодным разбавителем, причем указанный пригодный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, в особенности в объеме 100 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный нерасфасованный содержащий копанлисиб раствор дополнительно разбавляют пригодным разбавителем, причем указанный пригодный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, в особенности в объеме 100 мл, который содержится в инфузионном мешке, в особенности сделанном из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП), поливинилхлорида (ПВХ) или этиленвинилацетата (ЭВА).

Указанный нерасфасованный раствор в дальнейшем упоминается как таковой.

Способ лиофилизации стабильного, содержащего копанлисиб, водного нерасфасованного раствора, пригодного для лиофилизации и для терапевтического применения, причем указанная композиция содержит

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы,

один или несколько регуляторов рН, в особенности буферный агент, который в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, например, гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанный нерасфасованный раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно), указанный способ лиофилизации включает в себя стадии замораживания, отжига, первичной и вторичной сушки;

таким образом указанный способ обеспечивает стабильное, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности, порошок или брикет, пригодное для разбавления и для терапевтического применения, причем указанное твердое вещество, в частности, порошок или брикет содержит:

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы,

один или несколько регуляторов рН, в особенности буферный агент, который в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, например, гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанное твердое вещество, в частности, порошок или брикет, имеет рН между 4 и 5 (включительно), при восстановлении подходящим разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

Указанный способ восстановления включает в себя

добавление к указанному стабильному лиофилизированному твердому веществу, в частности порошку, в пригодной емкости, в частности в герметичной емкости, в частности в инъекционном флаконе, в частности в инъекционном флаконе на 6 мл, разбавителем, таком как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор натрия раствор хлорида, в частности, 0,9% водный раствор хлорида натрия;

стабильное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, после восстановления в восстановленный раствор пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения.

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ лиофилизации". Указанный способ лиофилизации обеспечивает стабильное, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности, порошок или брикет, которое имеет приемлемую структуру брикета и короткое время восстановления.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к стабильному, лиофилизированному, содержащему копанлисиб твердому веществу, в частности порошку или брикету, пригодному для разбавления и для терапевтического применения, причем указанное твердое вещество, в частности, порошок или брикет содержит

копанлисиб, терапевтически эффективным количестве,

один или несколько регуляторов рН, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как, лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и

объемообразующий агент, который представляет собой маннит, указанное твердое вещество, в частности порошок или брикет, имеет, в частности, рН между 4 и 5 (включительно) при восстановлении подходящим разбавителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например и

указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления четвертого аспекта настоящего изобретения указанное терапевтически эффективное количество составляет 60 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения указанный буферный агент представляет собой лимонный буфер, который дает значение рН от 4 до 5 (включительно), в частности 5, при восстановлении подходящим разбавителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором указанное содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит лимонную кислоту в количестве 0,7-75 мас./мас.%, в особенности 1,5-30 мас./мас.%, в частности 2,98 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором указанное содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит гидроксид натрия в количестве 0-6 мас./мас.%, в особенности 3,3-4,0 мас./мас.%, в частности 3,7 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором указанное содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-6 мас./мас.%, в особенности 3,3-4,0 мас./мас.%, в частности 3,7 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором указанное содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит маннит в количестве 15,4-82,1 мас./мас.%, в особенности 30,8-82,1 мас./мас.%, в частности 61,6 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором

указанное содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит указанное свободное основание копанлисиба в количестве 7,7-92,4 мас./мас.%, в особенности 7,7-61,6 мас./мас.%, в частности 30,8 мас./мас.% от лиофилизированного содержащего копанлисиб твердого вещества.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения, в котором в указанном лиофилизированном, содержащем копанлисиб твердом веществе, в частности порошке или брикете

копанлисиб присутствует в количестве 30,8 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 2,98 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 3,7 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества и

указанный маннит присутствует в количестве 61,6 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества,

указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, при восстановлении подходящим разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения в указанном лиофилизированном, содержащем копанлисиб твердом веществе, в частности порошке или брикете

копанлисиб присутствует в количестве 30, 45 или 60 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 5,8 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 6,3 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 120 мг,

указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, при восстановлении подходящим разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения в указанном лиофилизированном, содержащем копанлисиб твердом веществе, в частности порошке или брикете

копанлисиб присутствует в количестве 80 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 7,7 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 8,4 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 160 мг,

указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, при восстановлении подходящим разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности, порошок или брикет, содержится в одной емкости, в особенности в запечатанной емкости, предпочтительно во флаконе для инъекций, более предпочтительно в 6 мл флаконе для инъекций.

В соответствии с вариантом осуществления первого аспекта настоящего изобретения указанное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит:

копанлисиб в терапевтически эффективном количестве 68,4 мг,

один или несколько регуляторов рН, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и

объемообразующий агент, который представляет собой маннит. Указанное твердое вещество, в частности, порошок или брикет, в дальнейшем обозначено как "лиофилизат".

Указанное стабильное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, содержит копанлисиб в аморфном твердом состоянии, которое показывает достаточную стабильность.

Кроме того, указанное стабильное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, обеспечивает длительное хранение в виде лиофилизированной композиции, то есть имеет длительный срок хранения, и после восстановления в виде стабильного восстановленного, содержащего копанлисиб раствора имеет достаточное время для применения после восстановления.

Соответственно, указанное стабильное лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, после восстановления в восстановленный раствор, пригодно для непосредственного терапевтического применения, или для дальнейшего разбавления с пригодным разба-

вителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например, и, в свою очередь, для дальнейшего терапевтического применения.

Для достижения физической стабильности во время и после процесса лиофилизации предлагаемая в изобретении жидкая композиция содержит объемобразующий агент. Объемобразующие агенты обычно применяют в уровне техники для придания структуры и веса "брикету", полученному в результате лиофилизации. Любой пригодный объемобразующий агент, известный в данной области, может быть использован в связи с лиофилизированной композицией в соответствии с изобретением. К пригодным объемобразующим агентам относят, например, маннит, декстран, циклодекстрины и глицин, трегалозу, сахарозу.

В дальнейшем стабильное, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество может быть восстановлено следующим способом.

Способ восстановления стабильного, лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, в частности, порошка или брикета, пригодного для разбавления и для терапевтического применения, причем указанное стабильное, лиофилизированное твердое вещество, в частности порошок, содержит

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы,  
один или несколько регуляторов pH, в особенности буферный агент, который в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, например, гидроксид натрия, и  
объемобразующий агент,  
указанное твердое вещество, в частности порошок или брикет, имеет pH между 4 и 5 (включительно) при восстановлении подходящим разбавителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например,

указанный способ восстановления включает в себя  
добавление к указанному стабильному, лиофилизированному твердому веществу, в частности порошку, в пригодной емкости, в особенности в запечатанной емкости, предпочтительно во флаконе для инъекций, более предпочтительно в 6 мл флаконе для инъекций, разбавителя, такого как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия;

таким образом указанный способ обеспечивает стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, пригодный для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, указанный восстановленный раствор содержит

копанлисиб, в особенности в количестве, подходящем в качестве терапевтической дозы,  
один или несколько регуляторов pH, в особенности буферный агент, который в частности, содержит слабую кислоту, такую как, например, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, например, гидроксид натрия, и

объемобразующий агент,  
указанный восстановленный раствор имеет pH между 4 и 5 (включительно).

Указанная терапевтическая доза составляет 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанная терапевтическая доза составляет 60 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанный буферный агент представляет собой лимонную кислоту и гидроксид натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит лимонную кислоту в количестве 0,08-15,0 мас./об.%, в особенности 0,15-3,0 мас./об.%, в частности 0,15 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит гидроксид натрия в количестве 0-0,3 мас./об.%, в особенности 0,14-0,18 мас./об.%, в частности, 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-0,3 мас./об.%, в особенности 0,14-0,18 мас./об.%, в частности 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

Указанный объемобразующий агент представляет собой маннит.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит маннит в количестве 1,5-24,0 мас./об.%, в особенности 1,5-16,0 мас./об.%, в частности 3,0 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный разбавитель представляет собой стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

В соответствии с вариантом осуществления полученный таким образом указанный восстановлен-

ный, содержащий копанлисиб раствор, содержит указанное свободное основание копанлисиба в количестве 0,5-16,0 мас./об.%, в особенности 1,0-8,0 мас./об.%, в частности 1,5 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления в указанном восстановленном, содержащем копанлисиб растворе, полученном указанным способом

указанная терапевтическая доза копанлисиба присутствует в количестве 1,5 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 0,15 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора, и

указанный маннит присутствует в количестве 3,0 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, указанный содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит копанлисиб в количестве 15 мг/мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит 68,4 мг копанлисиба в объеме 4,55 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержит 60 мг копанлисиба в объеме 4 мл.

В соответствии с вариантом осуществления в указанном восстановленном, содержащем копанлисиб растворе, полученном указанным способом:

копанлисиб присутствует в количестве 68,4 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 6,6 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 7,2 мг, и

указанный маннит присутствует в количестве 136,8 мг,

указанный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, присутствует в количестве 4,4 мл,

указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно),

указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор имеет объем 4,55 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержится в одной емкости, в особенности в запечатанной емкости, предпочтительно во флаконе для инъекций, более предпочтительно в 6 мл флаконе для инъекций.

Указанный стабильный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор имеет допустимый рН и пригоден для непосредственного терапевтического применения и/или для дальнейшего разбавления с пригодным разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, и, в свою очередь, для дальнейшего терапевтического применения.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, в дальнейшем разбавляют пригодным разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный пригодный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, в особенности в объеме 100 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор, полученный указанным способом, содержится в инфузионном мешке, в особенности сделанном из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП), поливинилхлорида (ПВХ) или этиленвинилацетата (ЭВА).

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ восстановления".

Полученный, указанным способом восстановления стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб раствор повышенной растворимости, пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, указанный восстановленный раствор содержит

копанлисиб, подходящий в качестве терапевтической дозы, в одной или двух емкостях, в особенности, в одной запечатанной емкости,

один или несколько регуляторов рН-буферный агент, который содержит слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанный восстановленный раствор был приготовлен с пригодным растворителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например,

указанный восстановленный раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно).

Указанная терапевтическая доза составляет 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанная терапевтическая доза составляет 60 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит лимонную кислоту в количестве 0,08-15,0 мас./об.%, в особенности 0,15-3,0 мас./об.%, в частности 0,15 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит гидроксид натрия в количестве 0-0,3 мас./об.%, в особенности 0,14-0,18 мас./об.%, в частности 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления шестого аспекта настоящего изобретения указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-0,3 мас./об.%, в особенности 0,14-0,18 мас./об.%, в частности 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

Указанный объемобразующий агент представляет собой маннит.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит маннит в количестве 1,5-24,0 мас./об.%, в особенности 1,5-16,0 мас./об.%, в частности 3,0 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления указанный разбавитель представляет собой стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит указанное свободное основание копанлисиба в количестве 0,5-16,0 мас./об.%, в особенности 1,0-8,0 мас./об.%, в частности 1,5 мас./об.% от указанного восстановленного раствора.

В соответствии с вариантом осуществления, в котором в указанном восстановленном, содержащем копанлисиб растворе

копанлисиб присутствует в количестве 1,5 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 0,15 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 0,16 мас./об.% от указанного восстановленного раствора и

указанный маннит присутствует в количестве 3,0 мас./об.% от указанного восстановленного раствора,

указанный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия,

указанный содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно).

В соответствии с вариантом осуществления, в котором в указанном восстановленном, содержащем копанлисиб растворе

копанлисиб присутствует в количестве 68,4 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 6,6 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 7,2 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 136,8 мг,

указанный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, присутствует в количестве 4,4 мл,

указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор имеет рН между 4 и 5 (включительно),

указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор имеет объем 4,55 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержится в одной емкости, в особенности в запечатанной емкости, предпочтительно во флаконе для инъекций, более предпочтительно в 6 мл флаконе для инъекций.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит копанлисиб в количестве 15 мг/мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит 60 мг копанлисиба, в особенности в объеме 4 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор дополнительно разбавляют пригодным разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия.

В соответствии с вариантом осуществления указанный пригодный разбавитель представляет собой 0,9% водный раствор хлорида натрия, в особенности в объеме 100 мл.

В соответствии с вариантом осуществления указанный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержится в инфузионном мешке, в особенности сделанном из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП), поливинилхлорида (ПВХ), или этиленвинилацетата (ЭВА).

Указанный стабильный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор содержит копанлисиб в

достаточно высоких концентрациях, т.е. что копанлисиб обладает повышенной растворимостью и имеет приемлемый уровень pH для его непосредственного терапевтического применения и/или для дальнейшего разбавления с пригодным разбавителем, таким как, например, стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, и, в свою очередь, для дальнейшего терапевтического применения. Указанный стабильный восстановленный, содержащий копанлисиб раствор обеспечивает достаточное время для применения после восстановления.

Указанный восстановленный раствор в дальнейшем обозначен как таковой.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения устройство, представляет собой емкость, содержащую лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, как указано выше.

В соответствии с вариантом осуществления второго аспекта настоящего изобретения устройство представляет собой запечатанную емкость, предпочтительно флакон для инъекций, более предпочтительно 6 мл флакон для инъекций.

### Экспериментальная часть

Пример 1. Способ получения стабильного, содержащего копанлисиб, водного нерасфасованного раствора, пригодного для лиофилизации и для терапевтического применения

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ изготовления", а полученный таким способом нерасфасованный раствор в дальнейшем обозначен как "нерасфасованный раствор".

Способ изготовления нерасфасованного раствора копанлисиба осуществляют следующим образом:

В производственный сосуд загружают воду для инъекций. Копанлисиб переносят в сосуд и растворяют при перемешивании при pH 2-3. Добавляют объемобразующий агент и буферный агент и растворяют при перемешивании. pH раствора доводят до pH 5,0 с помощью соответствующего количества раствора гидроксида натрия. После этого осуществляют стерильную фильтрацию нерасфасованного раствора и раствором наполняют флаконы.

Растворимость:

Таблица 1. Растворимость дигидрохлорида копанлисиба

| Растворитель          | Растворимость при 25 °C [мг/мл] | Описательный термин <sup>a</sup> |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Вода                  | $2.3 \cdot 10^2$                | легко растворимый                |
| 0,1 М соляная кислота | $1.9 \cdot 10^2$                | легко растворимый                |
| Буфер (фосфат) pH 1   | $5.1 \cdot 10^2$                | легко растворимый                |
| Буфер (фосфат) pH 2   | $2.5 \cdot 10^2$                | легко растворимый                |
| Буфер (цитрат) pH 3   | $2.5 \cdot 10^2$                | легко растворимый                |
| Буфер (цитрат) pH 4   | $2.5 \cdot 10^1$                | растворимый                      |
| Буфер (цитрат) pH 5   | $6.2 \cdot 10^{-1}$             | очень слабо растворимый          |
| Буфер (фосфат) pH 6   | $1 \cdot 10^{-3}$               | практически нерастворимый        |
| Буфер (фосфат) pH 7   | $< 1 \cdot 10^{-3}$             | практически нерастворимый        |

<sup>a</sup> в соответствии с Европейской Фармакопеей/Фармакопеей США

### Химическая стабильность в растворе

Различные водные растворы (0,05% копанлисиб; после добавления 50% 2-пропанола, [буферный раствор фильтровали через 0,5 мкм мембранный фильтр]) хранили при 25°C и 70°C в течение 24 ч и одной недели. Аналитический метод ВЭЖХ был разработан для определения проб и органических примесей копанлисиба, а также продуктов разложения.

Таблица 2. Результаты гидролитической стабильности копанлисиба

| Условия            | Внешний вид                      | Сумма продуктов разложения [площ.-%] | Макс. отдельн. продуктов разложения [площ.-%] |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>Вода:</b>       |                                  |                                      |   |
| Исходные           | слегка окрашенный раствор        | 2.79                                 | 0.25  |
| 24 ч., 25°C        | слегка окрашенный раствор        | 3.43                                 | 0.23  |
| 24 ч., 70°C        | слегка окрашенный раствор        | 58.00                                | 25.89   |
| 1 неделя, 25°C     | слегка окрашенный раствор        | 5.33                                 | 0,54  |
| 1 неделя, 70°C     | слегка окрашенный раствор        | 98.59                                | 45,44   |
| <b>Буфер pH 7:</b> |                                  |                                      |   |
| Исходные           | слегка окрашенный мутный раствор | 3.15                                 | 0.23  |
| 24 ч., 25°C        | слегка окрашенный мутный раствор | 3.22                                 | 0.20  |
| 24 ч., 70°C        | слегка окрашенный раствор        | 56,06                                | 23.25   |
| 1 неделя, 25°C     | слегка окрашенный мутный раствор | 4.85                                 | 0,82  |
| 1 неделя, 70°C     | слегка окрашенный раствор        | 97.65                                | 39.01   |
| <b>0,1 М HCl:</b>  |                                  |                                      |   |
| Исходные           | слегка окрашенный раствор        | 5.87                                 | 1.13  |
| 24 ч., 25°C        | слегка окрашенный раствор        | 8.75                                 | 1.90  |
| 24 ч., 70°C        | слегка окрашенный раствор        | 92,49                                | 22,82   |
| 1 неделя, 25°C     | слегка окрашенный раствор        | 24,27                                | 7,15  |
| 1 неделя, 70°C     | слегка окрашенный раствор        | 100,00                               | 25,48   |
| <b>0,1 М NaOH:</b> |                                  |                                      |   |
| Исходные           | слегка окрашенный раствор        | 30,72                                | 6.51  |
| 24 ч., 25°C        | слегка окрашенный раствор        | 45,40                                | 10,02   |
| 24 ч., 70°C        | слегка окрашенный раствор        | 99,88                                | 23,94   |
| 1 неделя, 25°C     | слегка окрашенный раствор        | 86,64                                | 22,03   |
| 1 неделя, 70°C     | слегка окрашенный раствор        | 99,90                                | 32,63   |

#### Физическая стабильность

Что касается необходимого времени выдержки нерасфасованного раствора в ходе способа изготовления, включая наполнение флаконов и замораживание раствора, химическая и физическая стабильность в растворе имеет принципиальное значение даже для разработки лиофилизата.

Восстановленные растворы также должны демонстрировать достаточную физическую и химическую стабильность (стабильность при использовании), чтобы избежать вреда при окончательном введении пациенту.

Химическая стабильность нерасфасованного раствора копанлисиба увеличивается с увеличением pH. В частности, образование основного продукта разложения аминоэтилтриоксохиназолинпирамида (в дальнейшем сокращенно обозначаемого как "АЕТQP") выявило четкую зависимость pH в исследуемом диапазоне от pH 3 до pH 6, демонстрируя более высокую стабильность при более высоком pH.

Тем не менее, при pH 6 осаждение нерасфасованного раствора дигидрохлорида копанлисиба было обнаружено визуально в стрессовых условиях. Следовательно, pH нерасфасованного раствора должен быть ниже pH 6.

На фиг. 1/4 представлено pH-зависимое образование АЕТQP в нерасфасованном растворе копанлисиба при 2-8°C, 25°C и 40°C.

На фиг. 2/4 представлена pH-зависимая стабильность нерасфасованного раствора копанлисиба.

#### Нерасфасованный раствор (40 мг/мл, свободное основание копанлисиба)

Исследования относительно физической стабильности нерасфасованного раствора копанлисиба проводили после заполнения флаконов. Визуальный осмотр проводили для флаконов, заполненных нерасфасованным раствором, приблизительно через 17 дней после начала производства и хранения при 2-8°C без каких-либо результатов. Дальнейшие исследования были выполнены позже, приблизительно через 3 недели после изготовления нерасфасованного раствора (табл. 3). Во время периода испытаний в течение дополнительных 14 дней при комнатной температуре или при хранении при 2-8°C осадков не наблюдали. Таким образом, нерасфасованный раствор копанлисиба, изготовленный в описанных условиях, включая стерильную фильтрацию и наполнение стеклянных флаконов, не проявил тенденции к осаждению в течение 5 недель после изготовления.

Таблица 3. Влияние температуры на физическую стабильность нерасфасованного раствора во флаконах (n=3), исследования начали прибл. через 3 недели после изготовления и хранения при 2-8°C (время выдержки нерасфасованного раствора)

| Наблюдения                              | 20°C               | 4°C                |
|---|--------------------|--------------------|
| Начало<br>(3 недели после изготовления) | прозрачный раствор | прозрачный раствор |
| 24 ч.                                   | прозрачный раствор | прозрачный раствор |
| 48 ч.                                   | прозрачный раствор | прозрачный раствор |
| 5 дней                                  | прозрачный раствор | прозрачный раствор |
| 7 дней                                  | прозрачный раствор | прозрачный раствор |
| 14 дней                                 | прозрачный раствор | прозрачный раствор |

Пример 2. Способ лиофилизации стабильного, содержащего копанлисиб, водного нерасфасованного раствора, пригодного для лиофилизации и для терапевтического применения

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ лиофилизации", лиофилизованное твердое вещество, в частности полученный таким образом порошок или брикет в дальнейшем обозначен как "лиофилизат" и стабильное лиофилизованное, содержащее копанлисиб твердое вещество, в частности порошок или брикет, пригодное для терапевтического применения, содержащее, среди прочего, терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности в одной запечатанной емкости, в дальнейшем обозначено как "готовый к восстановлению лиофилизат" или "лекарственный продукт".

#### Способ лиофилизации

Лиофилизация или сублимационная сушка является хорошо известным процессом стабилизации жидких составов. Типичный способ лиофилизации можно разделить на три стадии: замораживание, включая отжиг, первичную сушку и вторичную сушку.

Начальное замораживание жидкого состава приводит к превращению воды в лед и кристаллизации растворенных веществ. Дополнительная стадия отжига обеспечивает полную кристаллизацию растворенных веществ. Во время первичной сушки замороженный лед сублимируется под вакуумом. Остаточная влага выпаривается из матрицы во время вторичной сушки. Наконец, получают сухой и твердый брикет, содержащий растворенные вещества исходного раствора.

Способ лиофилизации был разработан в лабораторном масштабе (HOF, заводск. №: ком. 41239). Для производства лиофилизата в опытном и промышленном масштабе HOF, заводск. №: ком. до сих пор использовали 41041.

Таблица 4а. Номинальное наполнение и наполнение, включая переполнение и количество свободного основания копанлисиба и дигидрохлорида копанлисиба для дозы 60 мг

|   | Номинальное наполнение | Наполнение, включая переполнение |
|---|------------------------|----------------------------------|
| Копанлисиб свободное основание          | 60 мг                  | 68,4 мг                          |
| Дигидрохлорид копанлисиба               | 69,1 мг                | 78,8 мг                          |
| Объем нерасфасованного раствора/ флакон | 1,5 мл                 | 1,71 мл                          |
| Объем восстан. раствора /флакон         | 4.0 мл                 | 4,55 мл                          |

Параметры сублимационной сушки следующие:

Таблица 4b. Сравнение процессов сублимационной сушки, применяемых к лиофилизатам копанлисиба

|                                      | Процесс сублимационной сушки, применяемый к лиофилизату копанлисиба 80 мг | Начальный процесс сублимационной сушки, применяемый к лиофилизату копанлисиба 60 мг | Конечный процесс сублимационной сушки, применяемый к лиофилизату копанлисиба 60 мг |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Наполнение нерасфасованного раствора | Номинальное наполнение 2.0 мл плюс дополнительно 0,1 мл переполнения      | Номинальное наполнение 1,5 мл плюс дополнительно 0,07 мл или 0,21 мл переполнения   | Номинальное наполнение 1,5 мл плюс дополнительно 0,21 мл переполнения              |

|                 |   |   |   |
|-----------------|---|---|---|
| Вымораживание   | Линейное изменение до -45 °С, удержание в течение 2 ч.        | Линейное изменение до -45 °С, удержание в течение 1,5 ч.                                    | Линейное изменение до -45 °С, удержание в течение 1,5 ч.      |
| Отжиг           | -20 °С в течение 4 ч.   | -20 °С в течение 2 ч.   | -20 °С в течение 3,5 ч.                                       |
| Первичная сушка | Изотермическое удержание при -5 °С /100 мкбар в течение 23 ч. | Линейное изменение сушки с -45 °С до +30 °С с 0,08 °С/мин / 100 мкбар, длительность 15,6 ч. | Изотермическое удержание при +5 °С /110 мкбар в течение 14 ч. |
| Вторичная сушка | Линейное изменение до +40 °С, удержание в течение 8 ч.        | Линейное изменение до +35 °С, удержание в течение 6.2 ч.                                    | Линейное изменение до +35 °С, удержание в течение 4 ч.        |

Таблица 5. Конечный процесс, включая диапазоны

| Стадия               | Температура      | Давление     | Время    |
|----------------------|------------------|--------------|----------|
| Замораживание        | от -42 до -48 °С | атмосферное  | ≥ 1,5 ч. |
| Отжиг                | от -18 до -24 °С | атмосферное  | ≥ 3,0 ч. |
| Первичная сушка      | 1-9 °С           | 70–150 мкбар | ≥ 10 ч.  |
| Вторичная сушка      | 30-40 °С         | 70–150 мкбар | 3–8 ч.   |
| Хранение до выгрузки | 5-25 °С          | 70–150 мкбар | < 72 ч.  |

#### Определение растворимости

Растворимость дигидрохлорида копанлисиба определяли с использованием колбового метода путем перемешивания копанлисиба в растворителях, подлежащих испытанию, на водяной бане с термостатическим регулированием при 25°С в течение 19 ч. Суспензию центрифугировали перед анализом ВЭЖХ. Концентрацию контролировали с помощью ВЭЖХ по сравнению с внешним стандартом.

#### Определение pH

pH растворов копанлисиба определяют потенциометрически в соответствии с Евр. Фармакопеей.

#### Эксперимент со стабильностью при хранении

В ходе разработки лиофилизатов копанлисиба анализ физико-химического состояния лиофилизированного продукта подтвердил только кристаллические пики на основе маннита (присутствующего в модификации III) и не выявил признаков кристаллизации лекарственного вещества. Стресс-тестирование технических и клинических партий показало, что это поведение сохраняется в течение не менее 18 месяцев хранения при 30°С/75 % ОВ.

Таблица 6. Твердое состояние 60 мг лиофилизата копанлисиба для инъекций после стресс-тестирования

| № партии | Условия хранения          | Твердое состояние (ПРСА)                         |
|----------|---------------------------|--|
| Партия А | 18 месяцев, 30 °С/75 % ОВ | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| Партия В | 18 месяцев, 30 °С/75 % ОВ | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| Партия С | 12 месяцев, 30 °С/75 % ОВ | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |

Партии А, В и С имеют следующие количества компонентов, как показано ниже в табл. 6а.

Таблица 6а. Количества компонентов в Партиях А, В и С лиофилизата копанлисиба 60 мг

|                                  | Лиофилизат (мас./мас.%) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Копанлисиб (свободное основание) | 31                      |
| Маннит                           | 62                      |
| Лимонная кислота                 | 3                       |

Гидроксид натрия, который необходим для корректировки pH, содержится в необходимом количестве.

Также имеются партии лекарственных продуктов с дозой 80 мг, которые хранили при предполагаемых условиях хранения 2-8°С, а также при повышенных условиях 25°С/60 % ОВ, в которых было подтверждено, что аморфное состояние лекарственного вещества поддерживалось даже в течение 4 лет хранения (табл. 7).

Таблица 7. Твердое состояние лиофилизата копанлисиба 80 мг для инъекций после длительного тестирования

| № партии | Условия хранения          | Твердое состояние (пРСА)                            |
|----------|---------------------------|---|
| Партия D | 48 месяцев, 2-8 °С        | Маннит мод. III,<br>аморфное лекарственное вещество |
| Партия D | 48 месяцев, 25 °С/60 % ОВ | Маннит мод. III,<br>аморфное лекарственное вещество |
| Партия E | 37 месяцев, 2-8 °С        | Маннит мод. III,<br>аморфное лекарственное вещество |
| Партия E | 37 месяцев, 25 °С/60 % ОВ | Маннит мод. III,<br>аморфное лекарственное вещество |

Таким образом, можно подтвердить, что аморфное состояние лекарственного вещества, которое обеспечивает быстрое растворение при восстановлении, сохраняется на протяжении всего срока годности продукта.

Кроме того, остаточную влажность лиофилизата контролировали во время долгосрочных исследований стабильности. Результаты для состава 60 мг и 80 мг лиофилизата представлены в следующих таблицах. Относительно всех исследованных партий и условий содержание воды в лиофилизатах находилось в рамках указанного предела 2,0%. Исследования твердого состояния (пРСА) лиофилизата подтвердили аморфное состояние лекарственного вещества независимо от исследуемого содержания воды. Более того, маннит все еще присутствует в модификации III.

На фигуре представлена 3/4 рентгеновская порошковая дифрактограмма копанлисиба 60 мг для инъекций через 18 месяцев при 30°C и относительной влажности 75% (Партия А, см. табл. 6а).

В табл. 7а представлены соответствующие значения  $2\theta$  дифракционных пиков.

Для справки порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации III D-маннита (также известной как форма  $\delta$ ) представлена на фиг. 4/4. Дифрактограмму моделировали на основе монокристаллической рентгеновской структуры, опубликованной у Botez и соавт. 2003 (см. CE. Botez, P. W. Stephens, C. Nunes, R. Suryanarayanan, Powder Diff. (2003), 18, 214).

Таблица 7а. Значения  $2\theta$  дифракционных пиков копанлисиба 60 мг для инъекций после 18 месяцев хранения при 30°C и относительной влажности 75% (Партия А см. табл. 6а)

| Угол дифракции ( $2\theta$ , °) |
|---------------------------------|
| 9.7                             |
| 19.4                            |
| 19.8                            |
| 20,4                            |
| 21.1                            |
| 21.2                            |
| 22,1                            |
| 22.7                            |
| 24.7                            |
| 25.3                            |
| 27.9                            |
| 29.3                            |

Таблица 8. Результаты по остаточной влажности лиофилизата копанлисиба 60 мг через 12 месяцев

| № партии | Условия хранения | Остаточная влажность [%]<br>Спецификация макс. 2,0 % |            |
|----------|------------------|--|------------|
|          |                  | Начальная  | 12 месяцев |
| Партия А | 30 °С/75 % ОВ    | 0,6  | 0,9        |
|          | 2-8°С            |  | 0,5        |
| Партия В | 30 °С/75 % ОВ    | 0,6  | 0,9        |
|          | 25 °С/75 % ОВ    |  | 0,8        |
|          | 2-8°С            |  | 0,6        |
| Партия F | 25 °С/60 % ОВ    | 0,5  | 0,8        |

Таблица 9. Результаты по остаточной влажности лиофилизата копанлисиба 80 мг через 36 месяцев

| № партии | Условия хранения | Остаточная влажность [%]<br>Спецификация макс. 2,0 % |            |
|----------|------------------|--|------------|
|          |                  | Начальная  | 36 месяцев |
| Партия G | 25 °С/60 % ОВ    | 0,7  | 1,5        |
|          | 2-8 °С           |  | 1,0        |
| Партия D | 25 °С/75 % ОВ    | 1,1  | 1,7        |
|          | 2-8 °С           |  | 1,1        |
| Партия E | 25 °С/60 % ОВ    | 1,0  | н.о.       |
|          | 2-8 °С           |  | 0,9        |

Поскольку не было обнаружено изменений в аморфном состоянии лекарственного вещества в лиофилизате, было проведено следующее стресс-тестирование влажности с лиофилизатом копанлисиба 60 мг для инъекций (табл. 10). Крышка и пробка с флаконов с лиофилизатом копанлисиба были удалены, а флаконы хранили при 25°С/60% ОВ до 48 ч, чтобы увеличить содержание воды в лиофилизате. Остаточную влажность определяли титрованием по Карлу-Фишеру. Равновесие 3,5% влажности достигается после 24 ч открытого хранения.

Тем не менее, изменения в аморфной фазе состава не были обнаружены с помощью пРСА до 3,5% остаточной влажности и 48 ч открытого хранения, что демонстрирует очень низкую тенденцию к кристаллизации аморфной фазы.

Таблица 10. Влияние остаточной влаги на твердое состояние лиофилизата копанлисиба 60 мг для инъекций (партия К)

| Открытое хранение в климатической камере [ч.] | Остаточная вода после открытого хранения [%] | Твердое состояние (пРСА)                         |
|---|--|--|
| 0   | 0,4  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 0,5   | 0,8  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 1   | 1,4  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 1,5   | 1,6  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 2   | 1,7  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 3   | 2,4  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 4   | 3,0  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 24  | 3,6  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |
| 48  | 3,5  | Маннит мод. III, аморфное лекарственное вещество |

Пример 3. Способ восстановления стабильного, лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, в частности порошка или брикета, пригодного для разбавления и для терапевтического применения.

Указанный способ в дальнейшем обозначен как "способ восстановления", а полученный таким способом стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб раствор повышенной растворимости, пригодный для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, в дальнейшем обозначен как "восстановленный раствор".

**Восстановленный (15 мг/мл, копанлисиб, свободное основание) и разбавленный раствор (0,56 мг/мл, копанлисиб, свободное основание)**

Лиофилизаты, изготовленные в лаборатории, были восстановлены без снятия пробки водным раствором хлорида натрия 0,9%, с получением раствора 15 мг/мл свободного основания копанлисиба.

По результатам нерасфасованного раствора копанлисиба влияние температуры было исследовано также для восстановленного раствора (табл. 11).

Таблица 11. Влияние температуры на физическую стабильность восстановленного раствора (15 мг/мл свободное основание копанлисиба), партия Н (стабильность при применении восстановленного раствора)

| Наблюдения | 20°C<br>флакон № I | 4°C<br>флакон № III |
|------------|--------------------|---------------------|
| Начало     | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |
| 1 день     | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |
| 2 дня      | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |
| 5 дней     | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |
| 6 дней     | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |
| 7 дней     | прозрачный раствор | прозрачный раствор  |

Пример 4. Копанлисиб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной индолентной В-клеточной лимфомой

Способы:

Приемлемыми были пациенты с индолентной В-клеточной неходжкинской лимфомой (4 подтипов: фолликулярная (ФЛ), маргинальной зоны (ЛМЗ), мелкоклеточная лимфоцитарная (МЛЛ) и лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема (ЛПЛ-МВ)) и рецидив после, или рефрактерная к  $\geq 2$  предыдущим линиям лечения. Предыдущее лечение должно было включать ритуксимаб и алкилирующий агент. Копанлисиб (60 мг, в.в.) вводили периодически в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. Первичной конечной точкой была объективная скорость ответной реакции опухоли (ООР), оцененная по независимому радиологическому обзору (Cheson и соавт., JCO 20:579, 2007).

Результаты:

Популяция для полного анализа включала в себя 142 пациента, из которых 141 пациент имел индолентную лимфому (ФЛ/ЛМЗ/МЛЛ/ЛПЛ-МВ: 104/23/8/6). На момент первичного анализа средняя продолжительность лечения составляла 22 недели (диапазон 1-105); 46 пациентов остались на лечении. Наиболее распространенными побочными эффектами (ПЭ), связанными с лечением (все степени/степень 3+), были преходящая гипергликемия (49%/40%) и гипертония (29%/23%). Другие представляющие интерес ПЭ включали в себя нейтропению (25%/19%), диарею (18%/4%), легочную инфекцию (14%/11%), пневмонит (7%/1,4%) и колит (0,7%/0,7%). Перфорацию толстой кишки не наблюдали. Были две несмертельных оппортунистические инфекции. Представляющая интерес лабораторная токсичность представляла собой, главным образом, степень 1, включая аланинаминотрансферазу (23% все степени /19% степень 1) и аспаратаминотрансферазу (28%/25%). Было 6 смертей, 3 из которых были связаны с копанлисибом: легочная инфекция, дыхательная недостаточность и тромбоэмболические осложнения.

Общая ответная реакция (ООР) составила 59,2%, включая 12,0% полного ответа (ПО) и 47,2% частичного ответа (ЧО), со стабильным заболеванием у 29,6% пациентов и прогрессирующим заболеванием у 2,1% пациентов. В субпопуляции ФЛ ООР составила 58,7%, включая 14,4% ПО и 44,2% ЧО. В субпопуляции ЛМЗ ООР составила 69,6%, включая 8,7% ПО и 60,9% ЧО. Расчетная медианная продолжительность ответа Каплана-Мейера (КМ) в популяции для полного анализа составила 687 дней (диапазон 0-687) и 370 дней (диапазон 0-687) в субпопуляции ФЛ. Расчёт КМ медианного PFS составил 340 дней (диапазон 0-736). Медиана общей выживаемости еще не достигнута.

Выводы:

Лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной индолентной В-клеточной лимфомой посредством копанлисиба приводило к длительным опухолевым ответным реакциям. Введение копанлисиба имело управляемый профиль безопасности, с низкими показателями тяжелой печеночной энзимопатии, диареи или воспалительных явлений, а также низким уровнем оппортунистических инфекций, смертельных инфекций или других смертельных серьезных нежелательных явлений.

Стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб, раствор повышенной растворимости, пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, указанный восстановленный раствор содержит

терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности в одной запечатанной емкости,

один или несколько регуляторов pH-буферный агент, который содержит слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как, гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанный восстановленный раствор был приготовлен с пригодным растворителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например

указанный восстановленный раствор имеет pH между 4 и 5 (включительно), может быть использован для лечения или профилактики рака, в особенности неходжкинской лимфомы (НХЛ), такой как 1-й линии, 2-й линии или до 9 предшествующих лечений, рецидивирующей, рефрактерной, индолентной НХЛ, в частности, фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ),

лимфоплазмочитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема (ЛПЛ-МВ) или агрессивной НХЛ, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (МКЛ), периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) в виде монотерапии или в сочетании с одним или несколькими иммунотерапевтическими, химиотерапевтическими или иммунохимиотерапевтическими противораковыми средствами.

В соответствии с вариантом осуществления указанный содержащий копанлисиб раствор определен в любом из аспектов, описанных выше.

Стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб, раствор повышенной растворимости, пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, указанный восстановленный раствор содержит

терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности, в одной запечатанной емкости,

один или несколько регуляторов pH- буферный агент, который, содержит слабую кислоту, такую как, лимонная кислота, и сильное основание, такое как, гидроксид натрия и

объемообразующий агент,

указанный восстановленный раствор был приготовлен с пригодным растворителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия,

например, указанный восстановленный раствор имеет pH между 4 и 5 (включительно),

может быть использован для лечения или профилактики рака, в особенности неходжкинской лимфомы (НХЛ), такой как 1-й линии, 2-й линии или до 9 предшествующих лечений, рецидивирующей, рефрактерной, индолентной НХЛ, в частности фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфоплазмочитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема (ЛПЛ-МВ) или агрессивной НХЛ, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (МКЛ), периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), в виде монотерапии или в сочетании с одним или несколькими иммунотерапевтическими, химиотерапевтическими или иммуно-химиотерапевтическими противораковыми средствами.

Стабильный, восстановленный, содержащий копанлисиб, раствор повышенной растворимости пригоден для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, указанный восстановленный раствор содержит

терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности в одной запечатанной емкости,

один или несколько регуляторов pH-буферный агент, который содержит слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, например гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанный восстановленный раствор был приготовлен с пригодным растворителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например указанный восстановленный раствор имеет pH между 4 и 5 (включительно),

для получения лекарственного средства для лечения или профилактики рака, в особенности неходжкинской лимфомы (НХЛ), такой как 1-й линии, 2-й линии или до 9 предшествующих лечений, рецидивирующей, рефрактерной, индолентной НХЛ, в частности, фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ),

лимфоплазмочитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема (ЛПЛ-МВ) или агрессивной НХЛ, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (МКЛ), периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), в виде монотерапии или в сочетании с одним или несколькими иммунотерапевтическими, химиотерапевтическими или иммуно-химиотерапевтическими противораковыми средствами.

Указанный раствор может быть использован в способе лечения или профилактики рака, в особенности неходжкинской лимфомы (НХЛ), такой как 1-й линии, 2-й линии или до 9 предшествующих лечений, рецидивирующей, рефрактерной, индолентной НХЛ, в частности, фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфоплазмочитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема (ЛПЛ-МВ) или агрессивной НХЛ, в частности, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (МКЛ), периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), трансформированной лимфомы (ТЛ) или хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у субъекта, включающего в себя введение указанному субъекту стабильного, восстановленного, содержащего копанлисиб раствора повышенной растворимости, пригодного для дальнейшего разбавления и для терапевтического применения, причем указанный восстановленный раствор содержит

терапевтическую дозу копанлисиба в одной или двух емкостях, в особенности в одной запечатанной емкости,

один или несколько регуляторов pH-буферный агент, который содержит слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как, гидроксид натрия, и

объемообразующий агент,

указанный восстановленный раствор был приготовлен с пригодным растворителем, таким как стерильная вода для инъекций или стерильный водный раствор хлорида натрия, в особенности 0,9% водный раствор хлорида натрия, например указанный восстановленный раствор имеет pH между 4 и 5 (включительно),

в виде монотерапии или в сочетании с одним или несколькими иммунотерапевтическими, химиотерапевтическими или иммунохимиотерапевтическими противораковыми средствами.

Указанный содержащий копанлисиб раствор определен в любом из аспектов, описанных выше.

Указанный содержащий копанлисиб раствор содержит 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанный, содержащий копанлисиб раствор содержит 60 мг копанлисиба.

В соответствии с вариантом осуществления указанное применение указанного, содержащего копанлисиб раствора осуществляют путем введения фиксированной дозы 60 мг копанлисиба пациенту в виде 1-часовой внутривенной инфузии в дни 1, 8 и 15 из 28-дневного цикла лечения по интервальному графику (три недели введения и одна неделя перерыв).

В соответствии с вариантом осуществления указанный, содержащий копанлисиб раствор вводят в комбинации с химиотерапевтическим противораковым средством, в частности, химиотерапевтическим противораковым средством, выбранным из группы, включающей в себя

13II-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, безилезомаб, белиностаг, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфат, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, кризантаспаза, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидия хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиния ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, эндостагин, энцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус, эксеместан, фазозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвезтрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидаза, глутоксим, GM-CSF, гозерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (1231), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохоллин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрия, лизурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метиросин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, осаратумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикадон, оксиметолон, озогомицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна паладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностаг, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси ПЭГ-эпоэтин

бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, порфимер натрия, пралатрексад, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмо-стим, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелейкин, технеций (99 mTc) нофетумомаб мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tug3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипто-релин, траметиниб, трюфосфамид, тромбозептин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, ворино-стат, ворозол, стеклянные микрошарики иттрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновая кислота, зорубицин.

Указанное выше введение осуществляют перорально или парентерально. Для копанлисиба паренте-ральные пути введения являются более предпочтительными. Способы парентеральной доставки вклю-чают в себя местное, внутриартериальное (непосредственно в опухоль), внутримышечное, подкожное, интрамедуллярное, интратекальное, интравентрикулярное, внутривенное, внутрибрюшинное или интра-назальное введение. В дополнение к активным ингредиентам эти фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие наполнители и вспомога-тельные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Более подробную информацию о методах приготовления и введе-ния можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Изд. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Составы в соответствии с изобретением могут быть введены с использованием инъектора, насоса, шприца или любых других устройств/инфузионных устройств, известных в данной области, а также под действием силы тяжести. Игла или катетер могут быть использованы для введения составов настоящего изобретения в организм пациента посредством определенных парентеральных путей.

Фармацевтические композиции, пригодные для применения, включают композиции, в которых ак-тивные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения намеченной цели, то есть для лечения конкретного заболевания. Определение эффективной дозы находится в пределах компетен-ции специалистов в данной области.

Для копанлисиба терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена либо в ана-лизах на клеточных культурах, например, в опухолевых клетках, либо в моделях на животных, обычно на мышах, кроликах, собаках, свиньях или обезьянах. Животную модель также используют для достижения желаемого диапазона концентраций и пути введения. Затем такая информация может быть использована для определения приемлемых доз и путей введения людям.

Содержащие копанлисиб композиции составлены так, чтобы они были приемлемы для терапевти-ческого применения. Понятие "терапевтическое применение" относится к лечению, включающему вве-дение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества копанлисиба. Поня-тие "терапевтически эффективное количество" при этом определяется как количество копанлисиба, ко-торое является достаточным количеством для того, чтобы вызвать гибель опухолевых клеток в результа-те апоптоза и ингибирования пролиферации линии первичных злокачественных В-клеток либо в виде однократной дозы, либо в соответствии с режимом многократных доз, отдельно или в сочетании с дру-гими средствами, что приводит к облегчению неблагоприятного состояния, но все же это количество является токсикологически приемлемым. Субъект может представлять собой человека или животное, отличающееся от человека (например, кролик, крыса, мышь, собака, обезьяна или другой примат низше-го порядка).

Точная дозировка может быть выбрана отдельным врачом с учетом пациента, подлежащего лече-нию. Дозировку и введение подбирают таким образом, чтобы обеспечить достаточные уровни активного компонента или поддерживать желаемый эффект. Дополнительные факторы, которые могут быть приня-ты во внимание, включают в себя тяжесть болезненного состояния, например размер и местоположение опухоли; возраст, вес и пол пациента; режим питания, время и частоту приема, комбинацию(ии) лекарст-венных средств, чувствительность к реакции и толерантность/ответ на терапию.

Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить, например, каждые 3-4 дня, раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые три недели, в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретного состава.

В соответствии с настоящим изобретением содержащие копанлисиб композиции могут быть введены пациенту в виде фиксированной дозы 30, 45, 60 или 80 мг копанлисиба в виде 1-часовой внутривенной инфузии в дни 1, 8 и 15 из 28-дневного цикла лечения по интервальному графику (три недели введения и одна неделя перерыв).

В соответствии с настоящим изобретением содержащие копанлисиб композиции вводят пациенту в виде фиксированной дозы 60 мг копанлисиба в виде 1-часовой внутривенной инфузии в дни 1, 8 и 15 из 28-дневного цикла лечения по интервальному графику (три недели введения и одна неделя перерыв).

В соответствии с третьим аспектом настоящее изобретение включает в себя

Пункт 1. Терапевтическое, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, содержащее

копанлисиб, в терапевтически эффективном количестве,

один или несколько регуляторов pH, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемобразующий агент, который представляет собой маннит,

в котором указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45 60 или 80 мг копанлисиба.

Пункт 2. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по п.1, которое содержит лимонную кислоту в количестве 0,7-75 мас./мас.%, в особенности 1,5-30 мас./мас.%, в частности 2,98 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

Пункт 3. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по п.1 или 2, которое содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-6 мас./мас.%, в особенности 3,3-4,0 мас./мас.%, в частности 3,7 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

Пункт 4. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-3, которое содержит маннит в количестве 15,4-82,1 мас./мас.%, в особенности 30,8-82,1 мас./мас.%, в частности 61,6 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

Пункт 5. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп. 1-4, которое содержит копанлисиб в количестве 7,7-92,4 мас./мас.%, в особенности 7,7-61,6 мас./мас.%, в частности, 30,8 мас./мас.% от лиофилизированного содержащего копанлисиб твердого вещества.

Пункт 6. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-5, в котором

копанлисиб присутствует в количестве 30,8 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 2,98 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 3,7 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, и

указанный маннит присутствует в количестве 61,6 мас./мас.%, от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.

Пункт 7. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-6, в котором

копанлисиб присутствует в количестве 30, 45 или 60 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 5,8 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 6,3 мг и

указанный маннит присутствует в количестве 120 мг.

Пункт 8. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп. 1-6, в котором:

копанлисиб присутствует в количестве 80 мг,

указанная лимонная кислота присутствует в количестве 7,7 мг,

указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 8,4 мг, и

указанный маннит присутствует в количестве 160 мг.

Пункт 9. Терапевтическое, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, содержащее

копанлисиб в терапевтически эффективном количестве 68,4 мг,

один или несколько регуляторов pH, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и

объемобразующий агент, который представляет собой маннит. Пункт 10. Лيوфилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество

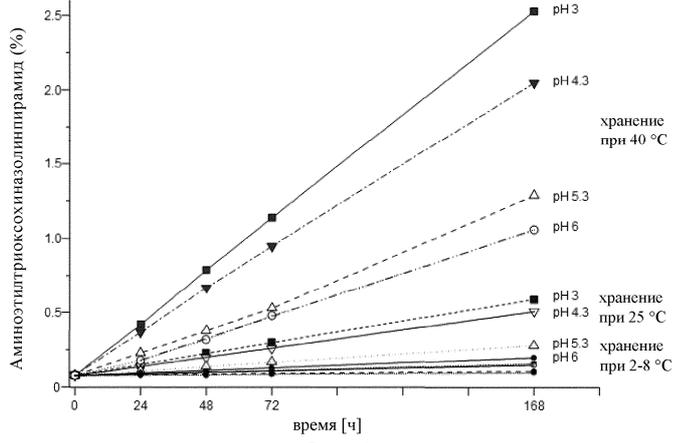
по любому из пп. 1-9, который представляет собой порошок или брикет.

Пункт 11. Устройство, которое представляет собой емкость, содержащую лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-10.

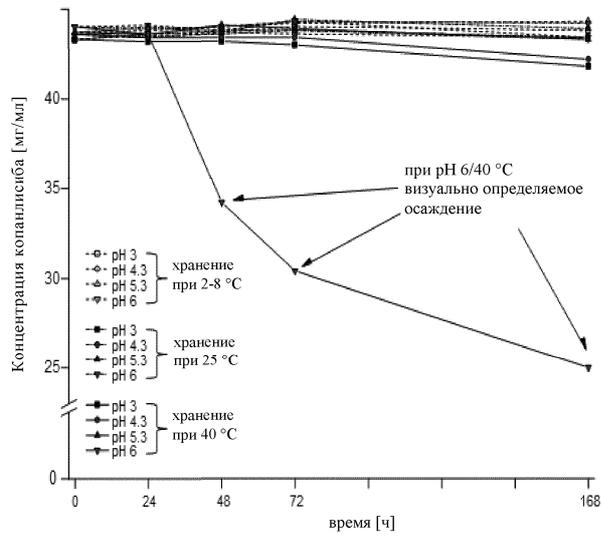
Пункт 12. Устройство по п.11, которое представляет собой запечатанную емкость, предпочтительно флакон для инъекций, более предпочтительно 6 мл флакон для инъекций.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

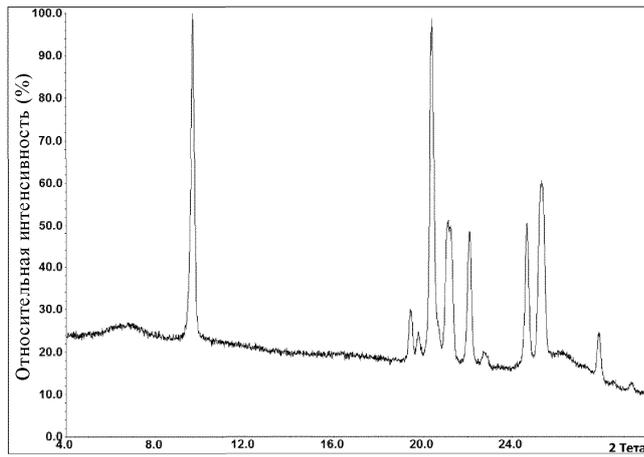
1. Терапевтическое, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, содержащее копанлисиб в терапевтически эффективном количестве, один или несколько регуляторов рН, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемообразующий агент, который представляет собой маннит, в котором указанное терапевтически эффективное количество составляет 30, 45 60 или 80 мг копанлисиба.
2. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по п.1, которое содержит лимонную кислоту в количестве 0,7-75 мас./мас.%, в особенности 1,5-30 мас./мас.%, в частности 2,98 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.
3. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по п.1 или 2, которое содержит гидроксид натрия в количестве 0,01-6 мас./мас.%, в особенности 3,3-4,0 мас./мас.%, в частности 3,7 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.
4. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-3, которое содержит маннит в количестве 15,4-82,1 мас./мас.%, в особенности 30,8-82,1 мас./мас.%, в частности 61,6 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.
5. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-4, которое содержит копанлисиб в количестве 7,7-92,4 мас./мас.%, в особенности 7,7-61,6 мас./мас.%, в частности 30,8 мас./мас.% от лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.
6. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-5, в котором копанлисиб присутствует в количестве 30,8 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, указанная лимонная кислота присутствует в количестве 2,98 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 3,7 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества, и указанный маннит присутствует в количестве 61,6 мас./мас.% от указанного лиофилизированного, содержащего копанлисиб твердого вещества.
7. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-6, в котором копанлисиб присутствует в количестве 30, 45 или 60 мг, указанная лимонная кислота присутствует в количестве 5,8 мг, указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 6,3 мг и указанный маннит присутствует в количестве 120 мг.
8. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-6, в котором копанлисиб присутствует в количестве 80 мг, указанная лимонная кислота присутствует в количестве 7,7 мг, указанный гидроксид натрия присутствует в количестве 8,4 мг и указанный маннит присутствует в количестве 160 мг.
9. Терапевтическое, лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество, содержащее копанлисиб в терапевтически эффективном количестве 68,4 мг, один или несколько регуляторов рН, представляющий собой буферный агент, содержащий слабую кислоту, такую как лимонная кислота, и сильное основание, такое как гидроксид натрия, и объемообразующий агент, который представляет собой маннит.
10. Лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-9, которое представляет собой порошок или брикет.
11. Устройство, которое представляет собой емкость, содержащую лиофилизированное, содержащее копанлисиб твердое вещество по любому из пп.1-10.
12. Устройство по п.11, которое представляет собой запечатанную емкость, предпочтительно флакон для инъекций, более предпочтительно 6 мл флакон для инъекций.



Фиг. 1

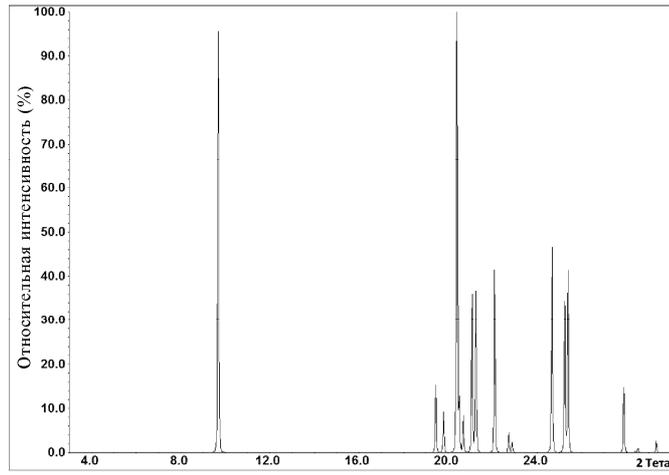


Фиг. 2



Фиг. 3

044509



Фиг. 4

