

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044714**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.09.26**

(21) Номер заявки  
**202191144**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.10.30**

(51) Int. Cl. **A61K 47/40** (2006.01)  
**A61K 47/69** (2017.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

---

(54) **СОСТАВ ИНГИБИТОРА VCL-2 НА ОСНОВЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНА**

---

(31) **62/753,164**

(32) **2018.10.31**

(33) **US**

(43) **2021.09.27**

(86) **PCT/EP2019/079644**

(87) **WO 2020/089286 2020.05.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);  
НОВАРТИС АГ (CH)**

(72) Изобретатель:  
**Шман Каролина, Чан Тхю Тхюи, Пеан  
Жан-Манюэль, Шанрион Майя (FR)**

(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) US-A1-2015031673  
Fusun Acartürk ET AL.: "CYCLODEXTRINS  
AS BIOAVAILABILITY ENHANCERS" In:  
"Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and  
Biomedicine: Current and Future Industrial  
Applications", 28 March 2011 (2011-03-28), John  
Wiley & Sons, Inc., XP055666311, pages 45-64,  
DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470926819.ch3>, the  
whole document, table 2

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, обозначаемый в настоящем изобретении как 'Соединение А', или его фармацевтически приемлемую соль, и циклодекстрин. Более специфически, изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей Соединение А и циклодекстрин, и фармацевтической композиции для парентерального введения, приготовленной путем растворения этой твердой фармацевтической композиции. Кроме того, изобретение относится к применению таких композиций для лечения злокачественного новообразования.

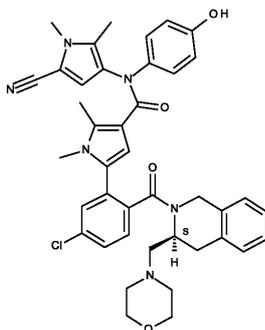
**044714**  
**B1**

**044714**  
**B1**

### Предпосылки создания изобретения

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, обозначаемый в настоящей заявке как 'Соединение А', или его фармацевтически приемлемую соль, и циклодекстрин. Более специфически, изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей соединение А и циклодекстрин, и фармацевтической композиции для парентерального введения, приготовленной путем растворения этой твердой фармацевтической композиции. Кроме того, изобретение относится к применению таких композиций для лечения злокачественного новообразования. "Соединение А", как используется в настоящей заявке, необязательно включает его фармацевтически приемлемые соли.

Структура соединения А представляет собой



5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид.

Приготовление соединения А, его применение в качестве ингибитора Vcl-2 для лечения злокачественного новообразования и его фармацевтические составы, описаны в WO 2015/011400, содержание которой включено путем ссылки. Приготовление специфически раскрыто в примере 386 заявки WO 2015/011400 в форме соли - гидрохлорида.

Соединение А имеет ограниченную растворимость в воде для всего диапазона рН (<0,01 мг/мл для свободного основания и 1,4 мг/мл для соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при рН=2,5), включая физиологически релевантные значения рН. Для обеспечения безопасного и эффективного введения соединения А, и для проявления необходимых терапевтических эффектов, соединение А должно быть растворено при более высокой концентрации, чем его растворимость в воде.

Существуют различные пути растворения плохо растворимых соединений для парентерального введения. Обычными подходами являются оптимизация значения рН или применение соразтворителей (например, PEG300, PEG400, пропиленгликоль, или этанол). Если эти подходы невозможны, независимо от причин, то можно рассматривать применение поверхностно-активных веществ (например, Tween® 80 или Kolliphor™ ELP). Тем не менее, эти типы поверхностно-активных веществ часто связаны с неблагоприятными явлениями и не всегда пригодны для растворения представляющих интерес соединений при целевых концентрациях. Циклодекстрины хорошо известны в качестве солюбилизующих агентов, но с ограничениями, поскольку они не являются эффективными растворителями для всех соединений.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции, которая подходяще может использоваться для растворения и парентеральной доставки соединения А при целевых концентрациях для предоставления клинической эффективности. В особенности, существует необходимость обеспечения фармацевтической композиции для соединения А, которая является безопасной и эффективной. Дальнейшими задачами являются обеспечение композиции, которая является стабильной в релевантных условиях и контейнерах, что предоставляет возможность введения подходящей дозы соединения А в течение разумно необходимого интервала времени. Согласно дальнейшей задаче композицию можно будет приготовить надежным и устойчивым процессом для приготовления парентеральных дозированных форм.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую соединение А и циклодекстрин, подходящую для парентерального введения пациентам. В особенности, такое введение осуществляют путем внутривенной инъекции или инфузии. Изобретение также обеспечивает твердую композицию на основе циклодекстрина, которая может быть растворена в одном или нескольких растворителях незадолго до введения пациенту, для обеспечения композиции, подходящей для парентерального введения. Предпочтительно твердая композиция на основе циклодекстрина в соответствии с изобретением помещена в водный раствор. В фармацевтической композиции, приготовленной таким образом, соединение А растворено с помощью циклодекстрина.

Предпочтительно изобретение обеспечивает композицию, содержащую соединение А, которое имеет оптимальную физическую стабильность; например, предотвращено осаждение компонентов, когда

твердая композиция помещена в водный раствор и дополнительно растворена в растворе глюкозы и когда полученную фармацевтическую композицию инъецируют в плазму.

Предпочтительно изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию на основе циклодекстрина, содержащую соединение А, которая является химически и физически стабильной. При высоких концентрациях циклодекстрина, хорошо известно, что комплексы лекарственное средство/циклодекстрин имеют тенденцию к образованию крупных и видимых частиц (Saokham и др., Molecules 2018 23, стр. 1161). Эти твердые микрочастицы безусловно препятствуют процессу стерилизующей фильтрации. Чрезвычайно интересным является тот факт, что растворы лекарственное средство/циклодекстрин в соответствии с изобретением остаются совершенно прозрачными и легко могут быть отфильтрованы через фильтр 0,2 мкм.

Предпочтительно изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, имеющую приемлемое время восстановления в растворителях для инъекций (более предпочтительно в воде для инъекций), и, следовательно, предоставляя возможность легкого применения для приготовления фармацевтической композиции, которая будет доставляться парентерально.

Предпочтительно изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию на основе циклодекстрина, которая предоставляет возможность быстрой солиubilизации и хорошего распределения соединения А после внутривенного введения.

В целом, изобретение раскрывает в настоящей заявке возможность эффективного введения соединения А пациентам, несмотря на сложные физико-химические характеристики соединения А.

#### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 представлена эффективность соединения А в составе на основе циклодекстрина после в/в введения в дозе 15 и 40 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель RS4;11 привитым самкам SCID мышей.

На фиг. 2 представлена переносимость соединения А в составе на основе циклодекстрина после в/в введения в дозе 15 и 40 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель RS4;11 привитым самкам SCID мышей. Потерю веса тела измеряли относительно времени после лечения.

#### **Подробное описание изобретения**

"Соединение А" обозначает 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид.

"Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" обозначает, что 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид представлен в форме соли - гидросульфата.

"Свободная молекула" и "свободное основание" используются взаимозаменяемо в настоящей заявке и относятся к соединению А, когда оно не находится в форме соли.

Циклодекстрин, описанный в настоящей заявке, представляет собой природный или дериватизированный циклодекстрин. Природные циклодекстрины включают три хорошо известных промышленно вырабатываемых (главный и второстепенный) циклических олигосахарида. Наиболее распространенными природными циклодекстринами являются α, β и γ, состоящие из 6, 7 и 8 глюкопиранозных единиц. Дериватизированные циклодекстрины включают гидроксиалкилированные циклодекстрины, выбранные из группы, включающей гидроксиэтил циклодекстрин, гидроксипропил циклодекстрин и гидроксипропил циклодекстрин. В предпочтительном варианте осуществления циклодекстрин представляет собой сам β-циклодекстрин или его производные. Производные в настоящей заявке обозначают β-циклодекстрины, имеющие различные заместители, включая метил-β-циклодекстрин, этил-β-циклодекстрин, (2-гидроксипропил)-β-циклодекстрин, (3-гидроксипропил)-β-циклодекстрин, (2-гидроксиэтил)-β-циклодекстрин, карбоксиметил-β-циклодекстрин, карбоксиметил-этил-β-циклодекстрин, диэтил-β-циклодекстрин, диметил-β-циклодекстрин, триметил-β-циклодекстрин, глюкозил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, мальтозил-β-циклодекстрин, случайно метилированный-β-циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, 2-селен-мостиновый β-циклодекстрин, и 2-теллур-мостиновый β-циклодекстрин. Кроме β-циклодекстрина, в настоящем изобретении можно применять 2-гидроксипропил-γ-циклодекстрин. Дериватизированные циклодекстрины также включают полимеризованные циклодекстрины, которые представляют собой высокомолекулярные соединения, либо растворимые в воде или нерастворимые. Примерами полимеризованных циклодекстринов являются растворимый анионный β-циклодекстриновый полимер, растворимый γ-циклодекстриновый полимер, и эпихлоргидриновый β-циклодекстриновый полимер.

"α-циклодекстрин", "β-циклодекстрин" и "γ-циклодекстрин" также называются "альфадекс", "бетадекс", и "гаммадекс" соответственно.

"HP-β-циклодекстрин" также называется "гидроксипропил-β-циклодекстрин" или "2-гидроксипропил-β-циклодекстрин" или "гидроксипропилбетадекс". В особенности, HP-β-циклодекстрин представлен на рынке следующими торговыми наименованиями: Cavitron™ W7HP7 (типичная степень заме-

щения: 6,0-8,0; приблизительный молекулярный вес: 1520), Cavitron™ W7HP5 (типичная степень замещения: 4,1-5,1; приблизительный молекулярный вес: 1410), Kleptose™ HPB или Kleptose™ HP.

"SBE-β-циклодекстрин" также называется как "натрий сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина" или "бетадекс натрий сульфобутиловый эфир". В особенности, SBE-β-циклодекстрин представлен на рынке следующими торговыми наименованиями: Dexsolve™ или Captisol™.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящей заявке, в особенности представляет собой фармацевтическую композицию на основе циклодекстрина. 'Фармацевтическая композиция на основе циклодекстрина' обозначает композицию, содержащую циклодекстрин, которая является подходящей для фармацевтического введения.

"TPGS" обозначает d-α-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат или токоферсолан. Он представляет собой водорастворимую форму витамина E (α-токоферол).

"Агент, регулирующий тоничность", обозначает фармацевтически приемлемое соединение, которое может быть добавлено к препарату для придания изотоничности с плазмой человека. Агенты, регулирующие тоничность, включают, например, декстрозу, глюкозу, маннит, сахарозу, лактозу, трегалозу, глицерин и NaCl, в особенности сахарозу или глицерин, более предпочтительно сахароза. Тоничность представляет собой "эффективную осмоляльность" и равна сумме концентраций растворенных веществ, которые имеют способность проявлять осмотическую силу через мембрану. Парентеральные составы должны быть изотоничными по отношению к плазме крови. Агенты, регулирующие тоничность, хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники.

"Буфер" используется для предотвращения изменений значения pH раствора, и подходящие примеры хорошо известны специалисту, занимающемуся приготовлением составов, в данной области техники.

"Контейнер" обозначает ампулу или флакон с резиновой пробкой и крышкой, одно- или двухкамерный шприц, инфузионный мешок или сосуд, изготовленный из полимерных материалов или стекла, подходящий для хранения композиций для парентерального введения. Он также включает любой флакон для удерживания жидкостей.

Как используется в настоящей заявке, термин "растворитель" представляет собой растворитель, используемый для восстановления фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, используя в качестве исходной твердую фармацевтическую композицию. Твердая фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой лиофилизат. В предпочтительном варианте растворитель представляет собой воду. В контексте настоящего изобретения используемая вода представляет собой воду для инъекций.

Как используется в настоящей заявке, термин "содержащий" обозначает "включающий" и не предназначен для исключения присутствия любого дополнительного компонента, если из контекста не является очевидным обратное, например, когда компоненты совместно равны 100%.

Как используется в настоящей заявке, термин "лечить", "лечение" или "терапия" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте осуществления, к ослаблению заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" или "терапия" относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут не отличаться пациентов. В еще другом варианте осуществления "лечить", "лечение" или "терапия" относится к модуляции заболевания или нарушения, либо физически, (например, стабилизация различного симптома), физиологически, (например, стабилизация физического параметра), или обоих.

Как используется в настоящей заявке, "терапевтически эффективное количество композиции" обозначает эффективное количество композиции в соответствии с изобретением, содержащее эффективную дозу активного начала для обеспечения терапевтического преимущества для пациента. Доза соединения А, вводимого в соответствии с изобретением, составляет от 5 до 1000 мг (выражаемая в виде свободного основания).

Смешивания "незادолго до введения пациенту" обозначает вплоть до трех дней до, в особенности вплоть до 24 ч до, и, например, вплоть до 6 ч до введения пациенту.

#### **Варианты осуществления изобретения**

Ниже представлены различные варианты осуществления изобретения.

Е1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая соединение А, которое представляет собой 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и циклодекстрин.

Е2. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с Е1, где соединение А представлено в форме соли - гидрохлорида.

Е3. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с Е1, где соединение А представлено в форме соли - гидросульфата.

Е4. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления Е1-Е3, где циклодекстрин представляет собой натриевую соль сульфобутилового эфира β-

циклодекстрина (SBE- $\beta$ -циклодекстрин) или гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HP- $\beta$ -циклодекстрин).

E5. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с E4, где сульфобутиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина выбирают из Dexsolve™ и Captisol™.

E6. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с E1-E3, где циклодекстрин представляет собой HP- $\beta$ -циклодекстрин, более предпочтительно Cavitron™ W7HP7, Cavitron™ W7HP5, Kleptose™ HPB или Kleptose™ HP.

E7. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с E6, где молярное соотношение между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет по меньшей мере 5:1. В другом варианте осуществления, соотношение вес./вес. между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет по меньшей мере 10:1 для твердых фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.

E8. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с E7, где молярное соотношение между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет 5:1. В другом варианте осуществления, соотношение вес/вес между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет 10:1 для твердых фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.

E9. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E6-E8, где HP- $\beta$ -циклодекстрин представляет собой Cavitron™W7HP5.

E10. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E6-E8, где HP- $\beta$ -циклодекстрин представляет собой Kleptose™HPB.

E11. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E10, которая дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. В другом варианте осуществления, фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой поверхностно-активное вещество.

E12. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E10, содержащая по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых наполнителей, выбранных из глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы и сорбита.

E13. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E1-E12, которая представляет собой лиофилизат.

E14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение А, которое представляет собой 5-(5-хлор-2-[[[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил]-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль, циклодекстрин и один или несколько растворителей. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

E15. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14 где растворитель представляет собой водный буфер или воду, и более предпочтительно воду.

E16. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14 или E15, где Соединение А представлено в форме соли - гидрохлорида.

E17. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14 или E15, где Соединение А представлено в форме соли - гидросульфата.

E18. Фармацевтическая композиция в соответствии с E17, имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,8 и 3,2, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,9 до 3,1.

E19. Фармацевтическая композиция в соответствии с E17 имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5.

E20. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E19, где циклодекстрин представляет собой натриевую соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина (SBE- $\beta$ -циклодекстрин) или гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HP- $\beta$ -циклодекстрин).

E21. Фармацевтическая композиция в соответствии с E20, где сульфобутиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина выбирают из Dexsolve™ и Captisol™.

E22. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E19, где циклодекстрин представляет собой HP- $\beta$ -циклодекстрин, более предпочтительно Cavitron™ W7HP7, Cavitron™ W7HP5, Kleptose™ HPB или Kleptose™ HP.

E23. Фармацевтическая композиция в соответствии с E22, где молярное соотношение между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет по меньшей мере 5:1. В другом варианте осуществления, соотношение вес/вес между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет по меньшей мере 10:1 для фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.

E24. Фармацевтическая композиция в соответствии с E23, где молярное соотношение между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет 5:1. В другом варианте осуществления, соотношение вес/вес между HP- $\beta$ -циклодекстрином и соединением А составляет 10:1 для фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.

E25. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E22-E24,

где HP-β-циклодекстрин представляет собой Cavitron™ W7HP5.

E26. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E22-E24, где HP-β-циклодекстрин представляет собой Kleptose™ HPB.

E27. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E22-E26, имеющая концентрацию, содержащую от 50 до 300 мг/мл HP-β-циклодекстрина.

E28. Фармацевтическая композиция в соответствии с E27, имеющая концентрацию 200 мг/мл HP-β-циклодекстрина.

E29. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E22-E26 имеющая концентрацию 20 мг/мл соединения А, свободное основание.

E30. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E29, которая дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность.

E31. Фармацевтическая композиция в соответствии с E30, где агент, регулирующий тоничность, выбирают из глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы и сорбита.

E32. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" Cavitron™ W7HP5, и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,8 и 3,2, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,9 до 3,1. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит воду.

E33. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" и Cavitron™ W7HP5, и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5. В другом варианте осуществления, растворитель, используемый в фармацевтической композиции, представляет собой воду.

E34. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5 и воду, и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5, где молярное соотношение между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет по меньшей мере 5:1.

E35. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5 и воду, и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5, где молярное соотношение между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет 5:1.

E36. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5 и воду и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5, где соотношение вес./вес. между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет по меньшей мере 10:1.

E37. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5 и воду и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 2,5 до 3,5, где соотношение вес./вес. между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет 10:1.

E38. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 3,3 до 4,4.

E39. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 3,3 до 4,4, где молярное соотношение между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет по меньшей мере 5:1.

E40. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 3,3 до 4,4, где молярное соотношение между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет 5:1.

E41. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 3,3 до 4,4, где соотношение вес./вес. между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет по меньшей мере 10:1.

E42. Фармацевтическая композиция в соответствии с E14, содержащая "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>", Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу и имеющая значение pH, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение pH находится в диапазоне от 3,3 до 4,4, где соотношение вес./вес. между Cavitron™ W7HP5 и соединением А (свободное основание) составляет 10:1.

E43. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E42, для парентерального введения.

E44. Фармацевтическая композиция в соответствии с E43, для инфузии или внутривенной инъекции.

E45. Способ приготовления фармацевтической композиции в соответствии с E14, подходящей для парентерального введения, включающий растворение твердой фармацевтической композиции, как определено в E1-E13, в растворителе, более предпочтительно в воде.

E46. Способ в соответствии с E45, включающий дополнительную стадию разведения с применением инфузионного раствора, более предпочтительно раствора 5% глюкозы.

E47. Способ в соответствии с E45 или E46, где растворение происходит непосредственно перед введением пациенту.

E48. Способ модуляции активности Vcl-2 рецептора у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E44.

E49. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E44.

E50. Способ в соответствии с E49, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, например, неходжкинской В-клеточной лимфомы и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, меланом, злокачественных болезней крови, например миелодиспластического синдрома, миелом, например множественной миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

E51. Способ в соответствии с E50, где злокачественное новообразование выбирают из неходжкинской В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, хронических лимфоидных лейкозов и острого миелоидного лейкоза, более предпочтительно неходжкинской В-клеточной лимфомы, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

E52. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления E48-E51, где композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E36, вводят один раз в неделю.

E53. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E44 для применения в качестве лекарственного средства.

E54. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с E53, где указанное применение предназначено для лечения злокачественного новообразования, в особенности, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, например, неходжкинской В-клеточной лимфомы и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, меланом, злокачественных болезней крови, например, миелодиспластического синдрома, миелом, например, множественной миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

E55. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления E54, где указанное злокачественное новообразование выбирают из неходжкинской В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, хронических лимфоидных лейкозов и острого миелоидного лейкоза, более предпочтительно неходжкинской В-клеточной лимфомы, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

E56. Применение твердой фармацевтической композиции в соответствии с любым из E1-E13, для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

E57. Применение в соответствии с E56, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, например неходжкинской В-клеточной лимфомы и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, меланом, злокачественных болезней крови, например, миелодиспластического синдрома, миелом, например множественной миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких, в особенности неходжкинской В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, хронических лимфоидных лейкозов и острого миелоидного лейкоза, и более предпочтительно неходжкинской В-клеточной лимфомы, множественной миеломы и острого миелоидного лейкоза.

E58. Комбинация, содержащая

фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вариантов осуществления E14-E44 и один или несколько терапевтически активных агентов для одновременного, последовательного или раздельного применения.

Благоприятно в предпочтительном варианте осуществления согласно изобретению обеспечивается

лиофилизат, содержащий соединение А и Cavitron™ W7HP5, который может быть растворен в растворителе, предпочтительно воде, незадолго до введения для получения прозрачной композиции. В другом варианте осуществления, предварительный раствор может быть разведен раствором глюкозы 5%. В особенности, это достигается путем переноса фармацевтической композиции, содержащей соединение А и Cavitron™ W7HP5, как описано в настоящей заявке, в мешок 250 мл глюкозы.

Приготовление твердой фармацевтической композиции в соответствии с изобретением может включать этап доведения значения pH исходного раствора перед высушиванием. В особенности, значение pH раствора доводят путем добавления по каплям, либо раствора HCl или раствора NaOH, в зависимости от концентрации соединения А, содержащегося в исходном растворе.

Пример 1. Исследования растворимости соединения А в различных носителях для приготовления состава, подходящего для парентерального пути

Задачей данных исследований было определение растворимости при насыщении соединения А с целью приготовления инъекционного раствора, характеризующегося концентрацией активного компонента, являющейся достаточно высокой для удовлетворения терапевтических потребностей введения у людей. В особенности, необходимо иметь доступный носитель, который предоставляет возможность достижения высоких суточно вводимых доз активного компонента, принимая во внимание допустимые суточные дозы для самого носителя. В особенности, допустимая суточная доза для HP-β-циклодекстрина достигает 320 мг/кг/сутки.

Растворимость "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" исследовали в различных средах, включая цитратный буфер (pH = 2; 50 мМ), ацетатный буфер (pH = 4; 50 мМ) и фосфатный буфер (pH = 6-7,4; 67,7 мМ);

циклодекстрины типа сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин (SBE-β-циклодекстрин) или гидроксипропил β-циклодекстрин (HP-β-циклодекстрин); более точно протестированный SBE-β-циклодекстрин представляет собой Dexsolve™, выпускаемый на рынке Cyclolab, в то время как протестированные HP-β-циклодекстрины представляют собой Cavitron™ W7HP7 и Cavitron™ W7HP5, выпускаемые на рынке Wacker; Kleptose™ HP и Kleptose™ HPB, выпускаемые на рынке Roquette; поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 80 и Kolliphor™ ELP;

смесь PEG400/этанол/0,9% NaCl (40/10/50).

Приготовление сред, содержащих различные носители, подвергаемые тестированию:

(I) 20% по весу раствора циклодекстрина.

5 г исследуемого циклодекстрина (Dexsolve™, Cavitron™ W7HP7, Cavitron™ W7HP5, Kleptose™ HP или Kleptose™ HPB) взвешивали в 20 мл мерной колбы. Добавляли приблизительно 15 мл воды и все полученное количество подвергали магнитному перемешиванию. Затем объем доводили вплоть до 25 мл путем добавления воды. Все полученное количество помещали под магнитное перемешивание в течение 10 мин.

(II) 2% по весу растворов поверхностно-активных веществ.

1 г исследуемого поверхностно-активного вещества взвешивали в 50 мл мерной колбы. После этого объем доводили до 50 мл с помощью 0,9% раствора NaCl. Все полученное количество помещали под магнитное перемешивание в течение 1 ч.

(III) PEG/этанол/0,9% раствор NaCl (40/10/50) об./об./об.

Брали 20 мл PEG 400, 5 мл этанола и 25 мл NaCl. Все количество помещали в 100 мл коническую колбу Эрленмейера и магнитно перемешивали в течение 30 мин.

#### **Испытание на растворимость**

Приблизительно 340 мг "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" взвешивали в пробирке объемом 5 мл. После этого добавляли 3 мл среды, содержащей носитель, подлежащий тестированию. Затем все полученное количество помещали под магнитное перемешивание в течение 2 или 24 ч. Таким образом полученную суспензию или раствор пропускали через фильтр 0,2 мкм (PVDF мембрана -Millipore) перед анализом с помощью ВЭЖХ. Дополнительно, исследовали присутствие продуктов разложения соединения А в образцах, которые хранили в течение 72 ч при температуре окружающей среды.

## Результаты

Носитель	Растворимость через 2 ч (мг/мл)	Растворимость через 24 ч (мг/мл)
Вода	2,87	1,56
Абсолютный этанол	1,06	1,13
PEG 400	11,67	11,22
2% Полисорбат 80	2,30	1,96
2% Kolliphor™ ELP	2,08	1,74
Cavitron™ W7HP7	17,87	21,15
Cavitron™ W7HP5	25,20	30,22
Kleptose™ HPB	-	30-31
Kleptose™ HP	-	25-26
Dexsolve™	23,45	23,15
Цитратный буфер	0,24	0,25
Ацетатный буфер	0,20	0,18
Фосфатный буфер	0,21	0,52
PEG400/EtOH/0,9% NaCl	10,33	10,75

## Вывод:

5 носителей, которые позволяли существенное растворение соединения А, представляют собой: Cavitron™ W7HP5 ≈ Kleptose™ HPB > Kleptose™ HP ≈ Dexsolve™ ≈ Cavitron™ W7HP7 > PEG400 > PEG400/EtOH/0,9% NaCl (40/10/50). Растворимости в этих средах находятся в диапазоне от 10 до 30 мг/мл после перемешивания в течение 24 ч. Cavitron™ W7HP5 и Kleptose™ HPB представляют собой наиболее эффективный носитель для солюбилизации соединения А и предоставляет возможность приготовления растворов с достаточным содержанием активного компонента для парентерального введения людям. В особенности, растворы, в которых молярное соотношение между HP-β-циклодекстрином и соединением А составляет 5:1, являются компромиссным решением между содержанием действующего вещества и содержанием HP-β-циклодекстрина в соответствии с допустимой суточной дозой. Более высокие соотношения также являются приемлемыми в пределах допустимой суточной дозы.

Растворимости, полученные после перемешивания в течение 2 ч, были величинами того же порядка. Не было обнаружено существенного количества (>0,1%) продукта разложения или побочного продукта в образцах.

Пример 2. Исследования растворимости соединения А в HP-β-циклодекстрине в зависимости от значения pH

**Исследование 1, используя в качестве исходного вещества соединение А, HCl.**

Растворимость соединения А, HCl исследовали в присутствии HP-β-циклодекстрина в зависимости от значения pH с помощью различных буферов (ацетат pH = 4 и фосфат pH = 7,4).

Приготовление сред, содержащих различные носители, подвергаемые тестированию:

(I) Ацетатный буфер pH 4.

0,75 г натрия ацетата тригидрат ( $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) вносили в мерную колбу объемом 250 мл. Добавляли 3,5 мл 2 н. раствора уксусной кислоты (приготовленного из ледяной уксусной кислоты). После этого объем доводили до 250 мл с помощью 0,9% раствора NaCl, и затем все количество перемешивали. После этого значение pH доводили до 4 с помощью 1 н. раствора HCl.

(II) Фосфатный буфер pH 7,4.

2,075 г калия дигидрофосфата ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) и 0,238 г натрия дигидрофосфата ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) растворяли в 100 мл воды. Все количество перемешивали до завершения солюбилизации. После этого объем доводили до 250 мл с помощью 0,9% раствора NaCl. Значение pH доводили до желательного значения (7,4) с помощью 1 н. раствора гидроксида натрия.

(III) 20% по весу раствора циклодекстрина.

2 г исследуемого циклодекстрина (Cavitron™ W7HP5) взвешивали в 10 мл мерной колбы. После этого объем доводили до 10 мл с помощью смеси вода/0,9% NaCl (80/20) или раствора ацетатного или фосфатного буфера, в зависимости от желательного значения pH.

**Исследование максимальной растворимости**

Взвешивали приблизительно 10 мг Соединения А, HCl. Затем перемешивали 1 мл среды, содержащей носитель, подлежащий тестированию, т.е. Cavitron™ W7HP5 без доведения значения pH, Cavitron™ W7HP5 доведенное до pH = 4 или Cavitron™ W7HP5 доведенное до pH = 7,4. После этого все количество помещали под магнитное перемешивание. Затем добавляли 5 мг соединения А, HCl. Операцию повторяли, если соединение солюбилизировалось. Смесь перемешивали в течение 24 ч. Суспензию затем пропускали через 0,45 мкм фильтр перед анализом с помощью ВЭЖХ хроматографии.

## Результаты

Носитель	Растворимость через 24 ч (мг/мл)
Cavitron™ W7HP5 pH=3,8, то есть pH не корректировали	24,59
Cavitron™ W7HP5 pH=4	12,99
Cavitron™ W7HP5 pH=7,4	1,69

Исследование 2, используя в качестве исходного вещества соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Растворимость "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" исследовали в присутствии HP-β-циклодекстрина в зависимости от значения pH.

Приготовление 20% мас./об. раствора циклодекстрина (200 мг/мл). 10 г исследуемого циклодекстрина (Cavitron™ W7HP5) помещали в мерную колбу объемом 50 мл. Затем добавляли 40 мл воды. Все количество помещали под магнитное перемешивание. После этого объем доводили водой до 50 мл.

**Испытание на растворимость**

Взвешивали приблизительно 856,7 мг 'Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'. Затем добавляли 30 мл среды, содержащей носитель, подвергаемый тестированию, т.е. Cavitron™ W7HP5. Все полученное количество помещали под магнитное перемешивание в течение 24 ч. Суспензию затем пропускали через фильтр 0,2 мкм (PALL - PES мембрана - диаметр 25 мм) перед анализом с помощью ВЭЖХ.

В других исследованиях, после этого модифицировали значение pH раствора с помощью 0,1 н. раствора NaOH до достижения значения 4 и 8,8, перед осуществлением анализа с помощью ВЭЖХ хроматографии.

## Результаты

Носитель	pH	Растворимость через 24 ч (мг/мл)
Cavitron™ W7HP5	1,86 (без корректировки)	21,6
Cavitron™ W7HP5 + 0,1N NaOH	4,01	17,09
Cavitron™ W7HP5 + 0,1N NaOH	8,8	0,99

Визуально наблюдали осадок от pH 3,2.

Вывод:

Эти результаты подтверждают, что соединение А эффективно растворяется с помощью Cavitron™ W7HP5. Растворимость существенным образом зависит от значения pH раствора. Для 'Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>', осаждение наблюдали от pH 3,2 и оно становилось более заметным при повышении значений pH. Это критическое значение pH зависит от параметров процесса. Осуществляли дальнейшие эксперименты с оптимизированным комплексообразованием и процессами растворения для определения точного значения pH, при котором происходит осаждение. Это исследование подробно представлено в примере 9.

Пример 3. Исследование феномена осаждения соединения А, приготовленного в различных носителях, при разведении в плазме собак

Задачей этого исследования была оценка возможности осаждения соединения А, приготовленного в HP-β-циклодекстрине (т.е. Cavitron™ W7HP5) или в смеси PEG400/EtOH/0,9% NaCl (в присутствии или отсутствии TPGS) в плазме собак.

Тестировали следующие 7 составов:

3 мг/мл соединения А в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5 раствора в смеси вода/0,9% NaCl (70/30),

6 мг/мл соединения А в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5 раствора в смеси вода/0,9% NaCl (70/30),

3 мг/мл соединения А в среде, полученной путем растворения в 5% растворе глюкозы для инфузии (G5 раствор) раствора, содержащего дозу 20 мг/мл соединения А в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5 раствора в смеси вода/NaCl (70/30),

3 мг/мл соединения А в смеси PEG400/EtOH/0,9% NaCl (40/10/50),

6 мг/мл соединения А в смеси PEG400/EtOH/0,9% NaCl (40/10/50),

3 мг/мл соединения А в смеси PEG400/EtOH/0,9% NaCl/TPGS (40/10/49,5/0,5),

6 мг/мл соединения А в смеси PEG400/EtOH/0,9% NaCl/TPGS (40/10/49,5/0,5).

Тестировали два протокола добавления составов к плазме:

10 мкл/мин в течение 15 мин при 37°C,

7,5 мкл/мин в течение 10 мин при 37°C.

Приготовление сред, содержащих различные носители, подвергаемые тестированию:

(I) 200 мг/мл циклодекстринов.

Взвешивали 4 г Cavitron™ W7HP5 в мерную колбу объемом 20 мл. Добавляли приблизительно 15

мл смеси вода /0,9% NaCl (70/30) об./об. Все количество помещали под магнитное перемешивание до полного растворения компонентов. Объем среды довели до 20 мл путем добавления необходимых количеств воды/0,9% NaCl и все количество магнитно перемешивали в течение 10 мин.

(II) PEG400/EtOH/0,9% раствора NaCl.

Брали 8 мл PEG 400, 2 мл этанола и 10 мл 0,9% NaCl. Вносили их в коническую колбу Эрленмейера объемом 25 мл и все количество помещали под магнитное перемешивание в течение 1 ч.

(III) PEG/EtOH/0,9% раствора NaCl/TPGS.

Брали 8 мл PEG 400, 2 мл этанола и 9,9 мл 0,9% NaCl. Вносили их в коническую колбу Эрленмейера объемом 25 мл и все количество помещали под магнитное перемешивание в течение 1 ч. Взвешивали 100 мг TPGS и добавляли его к вышеуказанной смеси. Магнитно перемешивали в течение 16 ч.

(IV) Приготовление смесей для испытания на растворимость. Взвешивали желательное количество "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" (X мг). Добавляли 5 мл среды, подлежащей тестированию (Cavitron™ W7HP5, PEG/EtOH/0,9% раствора NaCl, PEG/EtOH/0,9% раствора NaCl/TPGS). Помещали среду, полученную таким образом, под магнитное перемешивание при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Следует отметить, что для приготовления 20 мг/мл раствора соединения А в циклодекстрине необходимо нагреть среду при 60°C в течение 2 ч. В тех случаях, когда растворы основаны на циклодекстрине, необходимо довести значение pH до 3. Пропускали растворы, полученные таким образом, через фильтр 0,2 мкм (PVDF мембрана - Millipore).

'Соединение А, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ' (X мг)	Теоретическая концентрация (мг/мл)
17,04	3
34,09	6
113,6	20

Для раствора, приготовленного при концентрации 20 мг/мл, затем осуществляли растворение в G5 растворе для получения конечной концентрации 3 мг/мл.

#### Растворение в плазме & результаты

Помещали 1,0 мл плазмы в сосуд подходящего объема. Помещали сосуд в печь, установленную на 37°C. После этого

добавляли при 10 мкл/мин каждого раствора, подлежащего тестированию, в течение 15 мин или добавляли при 7,5 мкл/мин каждого раствора, подлежащего тестированию, в течение 10 мин.

Перемешивали вручную после добавления раствора, затем предоставляли смеси возможность отстояться.

Растворы, полученные таким образом, пропускали через фильтр 0,2 мкм (PVDF мембрана - Millipore).

Для 7 тестируемых составов значение pH, измеренное после растворения в плазме, находилось в интервале от 7,5 до 8.

Растворы Соединения А (концентрация, выраженная для свободного основания)	Внешний вид среды после добавления к собачьей плазме	
	10 мкл/мин в течение 15 мин	7,5 мкл/мин в течение 10 мин
3 мг/мл в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5	нет осаднения	нет осаднения
6 мг/мл в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5	осаждение, наблюдаемое через 8 мин	нет осаднения
3 мг/мл в 200 мг/мл Cavitron™ W7HP5 in G5	нет осаднения	нет осаднения
3 мг/мл в смеси PEG 400/EtOH/0,9% NaCl	немедленное осаждение	немедленное осаждение
6 мг/мл в смеси PEG 400/EtOH/0,9% NaCl	немедленное осаждение	немедленное осаждение
3 мг/мл в смеси PEG 400/EtOH/0,9% NaCl/TPGS	осаждение	осаждение
6 мг/мл в смеси PEG 400/EtOH/0,9% NaCl/TPGS	осаждение	осаждение

Независимо от применяемого протокола добавления, осаднение наблюдали для всех следующих образцов:

PEG/EtOH/0,9% NaCl 3 и 6 мг/мл

PEG/EtOH/0,9% NaCl/TPGS 3 и 6 мг/мл

Это осаднение немедленно происходит в образцах без TPGS и появляется немного позже в тех, которые содержат TPGS.

Осаднение наблюдали в течение времени от 8 мин с протоколом добавления при 10 мкл/мин в течение 15 мин с раствором Cavitron™ W7HP5, содержащим дозу 6 мг/мл активного компонента.

Визуально не наблюдали осаднения для других тестируемых образцов, в которых соединение А приготовлено в Cavitron™ W7HP5.

Пример 4. Исследование физической стабильности лиофилизатов, приготовленных из соединения А и НР-β-циклодекстрина, в присутствии или отсутствии других наполнителей

Приготовление 20% растворов циклодекстрина, содержащих дозу 20 мг/мл соединения А, при отсутствии или в присутствии глюкозы.

В колбу объемом 100 мл, вносили 20 г Cavitron™ W7HP5 и 2,26 г "Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>". Все количество нагревали при 60°C при интенсивном магнитном перемешивании до полной солюбилизации компонентов смеси. Предоставляли возможность вернуться до температуры окружающей среды, переносили в химический стакан и затем измеряли значение рН. Доводили значение рН до 3 с помощью 0,5 н. раствора NaOH. В случае целесообразности, добавляли 1,2 г безводной глюкозы.

Объем доводили водой до 100 мл. Затем проверяли значение рН и осмоляльность. Полученный раствор фильтровали через целлюлозный шприцевый фильтр. После этого растворы, полученные таким образом (с или без глюкозы), лиофилизировали.

Приготовление 20% растворов циклодекстрина, содержащих дозу 15 мг/мл соединения А, при отсутствии или в присутствии различных сахаров, включая глюкозу, маннит, сахарозу, трегалозу и сорбит.

В колбу объемом 100 мл, вносили 20 г Cavitron™ W7HP5 и 1,70 г "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>". Все количество нагревали при 60°C при интенсивном магнитном перемешивании до полной солюбилизации компонентов смеси. Предоставляли возможность вернуться до температуры окружающей среды, переносили в химический стакан и затем измеряли значение рН. Доводили значение рН до 4,0 с помощью 1,0 н. раствора NaOH. В случае целесообразности, добавляли 1,0 или 2,0 г безводной глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы или сорбита. Объем доводили водой до 100 мл. Затем проверяли значение рН и осмоляльность. Полученный раствор фильтровали через целлюлозный шприцевый фильтр. После этого растворы, полученные таким образом (с или без глюкозы), лиофилизировали.

#### Результаты

Осмоляльность растворов, содержащих в интервале от 10 до 20 мг/мл глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы или сорбита, составляет больше, чем 400 мОсм/кг, в то время как растворов без глюкозы равна приблизительно 300 мОсм/кг. Факт исключения глюкозы из составов существенно уменьшает осмоляльность. Тем не менее, осмоляльность растворов без глюкозы является приемлемой для парентерального введения.

Полученные лиофилизаты, с и без глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы или сорбита имеют очень хорошие физические свойства, а именно хороший вид материала и приемлемое время восстановления.

#### Выводы

В данном исследовании было показано, что присутствие глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы или сорбита, не является существенно важным для приготовления лиофилизатов, что предоставляет возможность преодолеть риски деградации, связанные с этим наполнителем. Дополнительные тесты в присутствии 5% глюкозы или 5% маннита в растворах, содержащих дозу 20 мг/мл соединения А и 200 мг/мл НР-β-циклодекстрина, не приводили к улучшению физических свойств лиофилизатов.

Пример 5. Приготовление лиофилизатов соединения А, солюбилизированных в НР-β-циклодекстрине, во флаконах объемом 20 мл.

Лиофилизаты приготавливали во флаконах объемом 20 мл, в которых будет возможно восстанавливать раствор для введения парентеральным путем. Их получали путем лиофилизации 20% раствора Cavitron™ W7HP5, содержащего дозу 20 мг/мл соединения А (свободное основание).

#### Процедура

В реактор объемом 5 л, взвешивали 1500 г воды. При магнитном перемешивании, создавали вихрь и затем вливали в 600 г Cavitron™ W7HP5. Среду перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока циклодекстрин полностью не солюбилизировался, и добавляли 68,16 г "Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" и нагревали раствор не более чем до 60°C. Помещали суспензию под магнитное перемешивание в течение нескольких часов и затем предоставляли возможность среде вернуться до температуры ниже 30°C. Измеряли значение рН раствора, полученного таким образом, затем доводили его до рН 3,0 с помощью 0,5М раствора NaOH, который вливали медленно. Объем раствора доводили до 3 л путем добавления воды, осуществляя при этом магнитное перемешивание.

Раствор, полученный таким образом, пропускали через фильтр 0,2 мкм. Флаконы объемом 20 мл заполняли отфильтрованным раствором таким образом, что каждый флакон содержал по меньшей мере 150 мг соединения А (выраженного в виде свободного основания) и образцы подвергали стадии лиофилизации.

Полученный лиофилизат предназначен для применения для приготовления фармацевтической композиции для парентерального введения. В дальнейших экспериментах было показано, что значение рН фармацевтических композиций, содержащих дозу 20 мг/мл соединения А, после восстановления в воде, используя в качестве исходного продукта вышеописанный лиофилизат, главным образом идентично значению рН раствора, наблюдаемому перед стадией лиофилизации, т.е. находится в диапазоне от 2,9 до 3,1. Следовательно, спецификация значения рН для лекарственного продукта должна быть установлена в диапазоне от 2,5 до 3,5.

Пример 6. Стабильность растворов соединения А при разведении в 250 мл 5% раствора глюкозы (G5)

Задачей данного исследования было определение значения рН при 7 различных концентрациях соединения А, солюбилизированного в Cavitron™ W7H5 и разведенного в мешке 250 мл глюкозы 5% (G5 раствор), и затем осуществляли визуальную проверку, чтобы исключить наличие осадения при различных тестируемых концентрациях (12, 25, 50, 100, 250, 500 мг и 1 г активного компонента в 250 мл G5). Соединение А использовали в форме соли - гидросульфата. Также контролировали контаминацию растворов невидимыми частицами путем исследования методом светотени.

#### Процедура

Приготавливали маточный раствор, содержащий дозу 200 мг/мл Cavitron™ W7H5 и 20 мг/мл соединения А (выраженное для свободного основания) путем растворения лиофилизата, как описано в примере 5, в необходимом количестве воды. После этого раствор, полученный таким образом, разводили с помощью 5% раствора глюкозы (G5).

Измеряли значение рН полученных растворов и наблюдали за внешним видом растворов. Значение рН повышали, используя 0,01 н. раствор NaOH до тех пор, пока не наблюдали осадения.

#### Результаты

Значение рН G5 раствора находилось в диапазоне от 3,02 до 4,353.

мг Соединения А в 250 мл G5	рН	Внешний вид раствора через 15 мин	рН осадения (путем исследования методом светотени)	рН осадения (путем визуального наблюдения)
12	3,7-4,310	прозрачный	5,4	8,609
25	3,9-4,240	прозрачный	4,8	5,220
50	3,8-4,158	прозрачный	4,5	5,143
100	3,8-4,033	прозрачный	4,3	4,872
250	3,7 -3,809	прозрачный	4,1	4,388
500	3,5-3,613	прозрачный	4,0	4,378
1000	3,3-3,401	прозрачный	4,0	4,254

Растворы соединения А, солюбилизированные с помощью раствора Cavitron™ W7H5, не осаждались при разведении в G5 растворе при концентрациях в диапазоне от 12 до 1000 мг/250 мл G5 раствора. Следовательно, соединение А, как приготовлено в виде состава в настоящем изобретении, может быть восстановлено в воде и разведено в мешке 250 мл глюкозы 5% в широком диапазоне концентраций перед введением парентеральным путем.

Кроме того, были проведены исследования физической стабильности в динамике (24, 48 и 72 ч) на растворах, полученных выше. В особенности, эти исследования включают количество частиц тестируемых растворов в соответствии с методом, описанным в Европейской Фармакопее 2.9.19. Тесты 1.В (т.е. определение количества частиц, невидимых невооруженным глазом, путем светоблокировки).

Также проводили исследования химической стабильности в динамике (24, 48 и 72 ч) для обеспечения стабильности продукта при лабораторном освещении (1500 люкс) и различных температурных режимах (температура окружающей среды, 5°C). Эти исследования включают в особенности измерения количества активного компонента и продуктов разложения. Тестировали фармацевтические композиции соединения А, солюбилизированные с помощью раствора Cavitron™ W7H5, разведенного в G5 растворе, для следующих концентраций: 12 мг/250 мл, 20 мг/250 мл и 1000 мг/250 мл G5 раствора. Не было обнаружено продуктов существенного химического разложения при всех тестируемых условиях в течение 72 ч. Кроме того, процент частиц, невидимых невооруженным глазом, обнаруженных с использованием метода светоблокировки, находилось в соответствии с требованиями Европейской Фармакопее 2.9.19. В заключение следует отметить, что вышеописанные фармацевтические композиции стабильны в релевантных условиях и контейнерах для обеспечения введения подходящей дозы соединения А в течение целесообразного временного диапазона.

Пример 7. Эффективность соединения А, приготовленного в HP-β-циклодекстрине, на модели RS4;11 ксенотрансплантата у мышей, используя схему внутривенного введения один раз в неделю

Терапевтический эффект в условиях *in vivo* соединения А, приготовленного в растворе, содержащем 20% HP-β-циклодекстрина мас./об., определяли на модели RS4;11 после внутривенного введения.

#### Материалы и методы

RS4;11 Клеточную линию, полученную от ATCC, подкожно инъецировали самкам SCID мышей, поставляемых Charles River. Когда опухоли достигали подходящего объема опухоли, мышей рандомизировали, используя программное обеспечение Easy stat. Соединение А (15 или 40 мг/кг, выраженное в виде свободного основания) инъецировали в/в один раз в неделю в течение двух недель.

#### Приготовление растворов для инъекций

В колбу объемом 100 мл, вносили 20 г Cavitron™ W7HP5 и добавляли приблизительно 75 мл раствора вода/0,9% NaCl (70/30, об./об.). Перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем, объем раствора доводили до 100 мл путем добавления предыдущего раствора воду/0,9% NaCl, в то время как поддерживали магнитное перемешивание. Взвешивали необходимое количество "Соединения

А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" и растворяли его с предыдущим раствором 20% мас./об. Cavitron™ W7H5. Все количество нагревали при 60°C при интенсивном магнитном перемешивании до полной солубилизации компонентов смеси. Осуществляли измерение значений pH раствора. Доводили значение pH до 3 путем добавления по каплям, либо HCl 0,1 н. или NaOH 0,1 н., в зависимости от концентрации соединения А. Перемешивали смесь по меньшей мере в течение 1 ч. Полученный раствор фильтровали через фильтр 0,2 мкм. Приготавливали 20% мас./об. раствора Cavitron™ W7H5, содержащего дозу 4 мг/мл соединения, согласно этой процедуре. Также приготавливали второй раствор, содержащий дозу 1,5 мг/мл соединения А, путем дополнительного разведения предыдущего раствора с помощью 20% раствора мас./об. Cavitron™ W7H5.

За мышами осуществляли наблюдение относительно развития опухоли и веса тела три раза в неделю и размер опухоли измеряли, используя электронные циркули. Объем опухоли оценивали путем измерения минимального и максимального диаметров опухоли, используя формулу: (минимальный диаметр) (максимальный диаметр)/2. В последний день, при котором еще все контрольные животные присутствовали в исследовании, рассчитывали ингибирование роста опухоли, используя формулу:

$$\left( 1 - \frac{\text{Медиана (DTV при Dx в леченной группе)}}{\text{Медиана (DTV при Dx в контр. группе)}} \right) \times 100$$

где "DTV (дельта объема опухоли) при Dx" рассчитывали следующим образом: TV при Dx - TV при рандомизации контрольной TV обозначает "Объем опухоли".

Мышей умертвляли при первом измерении, для которого объем опухоли превышал 2000 мм<sup>3</sup> или ухудшении здоровья животного. Все эксперименты осуществляли в соответствии с законодательством Франции, действующим с 2018 г. SCID мышей содержали в соответствии с правилами, принятыми в учреждении.

### Результаты

Было продемонстрировано, что Соединение А, приготовленное в 20% HP-β-растворе циклодекстрина и которое вводили внутривенно один раз в неделю в течение 2 недель, имеет противоопухолевую активность в дозе 15 мг/кг и 40 мг/кг на RS4;11 привитых самках SCID мышей (фиг. 1). После окончания исследования, в день 21, ингибирование роста опухоли составляло 57,83% при дозе 15 мг/кг и 75,52% при дозе 40 мг/кг, с экспозицией 20463 нг.ч/мл и 46509 нг.ч/мл соответственно. C<sub>max</sub> повышала дозу пропорционально от 14692 нг/мл до 23290 нг/мл (табл. 1).

Таблица 1. ФК параметры, измеренные для RS4;11 привитых самок SCID мышей, после одного в/в лечения с применением 'Соединения А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>', приготовленного в 20 % HP-β-растворе циклодекстрина в дозе 15 и 40 мг/кг

Доза Соединения А (в/в введение)	15 мг/кг	40 мг/кг
C <sub>0</sub> (нг/мл)	14692	23290
C <sub>last</sub> (нг/мл)	58,4	457
t <sub>last</sub> (ч)	6	6
t <sub>1/2, z</sub> (ч)	0,760	1,10
AUC <sub>t</sub> (нг.ч/мл)	20399	45782
AUC (нг.ч/мл)	20463	46509
AUC <sub>t</sub> /Доза	1360	1145

"AUC<sub>t</sub>" соответствует площади под кривой наблюдаемой концентрацией в крови относительно времени введения до последней точки.

Не было обнаружено клинически релевантной потери веса тела вследствие лечения (фиг. 2) в течение исследования и мыши не имели никаких других клинических признаков, включая некроз для большинства мышей. В заключение следует отметить, что на основании изменения веса тела обе схемы дозирования препарата циклодекстрина характеризуются хорошей переносимостью.

Пример 8. Протокол клинического исследования

Осуществляли А фазу I, без контроля плацебо, нерандомизированного, несравнительного, многоцентрового клинического испытания для оценки соединения А, вводимого внутривенно, у пациентов с рецидивирующим или устойчивым острым миелоидным лейкозом, неходжкинской лимфомой или множественной миеломой. В исследование было включено приблизительно 60 пациентов. Это исследование было разделено на две части: первая часть для повышения дозы, вторая часть для применения максимально переносимой дозы, определённой в ходе этапа повышения доз.

### Первичные цели

Определение профиля безопасности (включая дозолIMITИРУЮЩУЮ токсичность (DLT) и максимально переносимую дозу (MTD) и переносимость соединения А у пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML), неходжкинской лимфомой (NHL) или множественной миеломы (MM) и рекомендация дозы для II фазы (RP2D) в соответствии с безопасностью, ФК и предварительными результатами эффективности.

### Вторичные цели

Определить фармакокинетический (ФК) профиль соединения А в плазме и в моче.

Оценить предварительную противоопухолевую активность соединения А, используя подходящие

критерии ответа для каждой оцениваемой популяции (AML, NHL, MM).

#### **Тестируемое лекарственное средство**

Соединение А будут вводить путем в/в инфузии через центральный или периферический венозный катетер.

Раствор для инфузии готовили с применением флаконов объемом 20 мл, содержащих 150 мг соединения А (выраженного в виде свободного основания), приготовленного с НР-β-циклодекстрином, как описано в примере 5.

Длительность инфузии, на основании предварительных данных безопасности и ФК, можно адаптировать.

#### **Методология распределения дозы**

Байесовскую иерархическую модель (ВНМ), в комбинации со всеми показаниями и под руководством метода контроля избыточной дозы (EWOC), использовали для управления повышением дозы и оценки MTD на основе проявления DLT во время Цикла 1.

Альтернативно, адаптивную байесовскую регрессионную логистическую модель (BLRM), под руководством метода контроля избыточной дозы (EWOC), использовали для предоставления рекомендаций относительно доз на основе проявления DLT во время Цикла 1 и оценки MTD/RP2D для соединения А, вводимого в качестве однокомпонентного средства.

#### **Период лечения**

Период лечения был запланирован до прогрессирования заболевания. Пациенты могут прекратить лечение с применением исследуемого лекарственного средства ранее вследствие неприемлемой токсичности и/или лечение прекращают по инициативе исследователя или пациента.

Пример 9. Исследование значения pH осаждения соединения А путем добавления NaOH к раствору НР-β-циклодекстрина

Задачей этого исследования было определить значение pH осаждения соединения А (гидросульфатная соль) из раствора НР-β-циклодекстрина для лучшего понимания риска осаждения и выбора значения pH для лекарственного продукта.

#### **Приготовление раствора, содержащего НР-β-циклодекстрин и соединение А**

Взвешивали 10 г Cavitron™ W7H5 в колбе объемом 50 мл. Добавляли 26 г воды и затем солюбилизировали Cavitron™ W7H5 при магнитном взбалтывании. Осторожно добавляли 1,14 г Соединения А при магнитном взбалтывании и затем добавляли 6,5 мл воды. Солюбилизировали соединение А, используя магнитное взбалтывание при 60°C. После полной солюбилизации, раствор охлаждали при комнатной температуре, затем промывали верхние края колбы с помощью 0,5 мл воды. Общее количество добавленной воды составляли 35 мл.

#### **Доведение pH, используя 0,5М раствор NaOH**

Медленно добавляли 0,5М раствор NaOH при непрерывном взбалтывании (на каждой стадии добавления добавляли 100 мкл) вплоть до визуального наблюдения осаждения. Эксперимент осуществляли в двух повторах. Осажденное твердое вещество отделяли и высушивали для анализа с помощью RMN, XRPD, XRF и ВЭЖХ.

#### **Результаты**

Осаждение лекарственного средства наблюдали при pH 4,27. Объем добавленного NaOH соответствовал 5% объема конечного нерасфасованного раствора при достижении pH 3,0 и соответствовал 6% объема конечного нерасфасованного раствора при достижении pH 4,27.

На основании этого результата значение pH фармацевтической композиции может быть повышено до 4,3.

Результаты ЯМР и XRPD продемонстрировали, что соединение А осаждается в виде свободного основания в аморфной форме в присутствии НР-β-циклодекстрина при молярном соотношении 1:1,4. Результаты ВЭЖХ подтвердили, осадок состоял на 25% мас./мас. Соединения А без присутствия дополнительных примесей, что согласуется с соотношением соединения А:НР-β-циклодекстрин, обнаруженным с помощью ЯМР.

#### **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая Соединение А, которое представляет собой 5-(5-хлор-2-[[[3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил]фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и гидроксипропил-β-циклодекстрин (НР-β-циклодекстрин).

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где Соединение А представлено в форме соли - гидрохлорида.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, где Соединение А представлено в форме соли - гидросульфата.

4. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3, где молярное соотношение между НР-β-циклодекстрином и Соединением А составляет по меньшей мере 5:1.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.4, где молярное соотношение между НР-β-циклодекстрином и соединением А составляет 5:1.
6. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-5, где НР-β-циклодекстрин представляет собой Cavitron™ W7HP5.
7. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-5, где НР-β-циклодекстрин представляет собой Kleptose™ НРВ.
8. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-7, которая дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.
9. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-7, содержащая по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых наполнителей, выбранных из глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы и сорбита.
10. Твердая фармацевтическая композиция по одному из пп.1-9, которая представляет собой лиофилизат.
11. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение А, которое представляет собой 5-(5-хлор-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль, гидроксипропил-β-циклодекстрин (НР-β-циклодекстрин) и растворитель, где растворитель представляет собой водный буфер или воду.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, где соединение А представлено в форме соли - гидрохлорида.
13. Фармацевтическая композиция по п.11, где соединение А представлено в форме соли - гидросульфата.
14. Фармацевтическая композиция по п.13, имеющая значение рН, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение рН находится в диапазоне от 2,5 до 3,5.
15. Фармацевтическая композиция по одному из пп.11-14, где НР-β-циклодекстрин представляет собой Cavitron™ W7HP5 или Kleptose™ НРВ.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, где молярное соотношение между НР-β-циклодекстрином и соединением А составляет по меньшей мере 5:1.
17. Фармацевтическая композиция по п.16, где молярное соотношение между НР-β-циклодекстрином и соединением А составляет 5:1.
18. Фармацевтическая композиция по п.15, где НР-β-циклодекстрин представляет собой Cavitron™ W7HP5.
19. Фармацевтическая композиция по п.15, где НР-β-циклодекстрин представляет собой Kleptose™ НРВ.
20. Фармацевтическая композиция по одному из пп.11-19, имеющая концентрацию 200 мг/мл НР-β-циклодекстрина.
21. Фармацевтическая композиция по одному из пп.11-20, имеющая концентрацию 20 мг/мл соединения А, свободное основание.
22. Фармацевтическая композиция по одному из пп.11-21, которая дополнительно содержит агент, регулирующий тоничность.
23. Фармацевтическая композиция по п.22, где агент, регулирующий тоничность, выбирают из глюкозы, маннита, сахарозы, трегалозы и сорбита.
24. Фармацевтическая композиция по п.11, содержащая 'Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>', Cavitron™ W7HP5, и имеющая значение рН, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,3, более предпочтительно значение рН находится в диапазоне от 2,5 до 3,5.
25. Фармацевтическая композиция по п.11, содержащая 'Соединение А, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>', Cavitron™ W7HP5, воду и глюкозу, и имеющая значение рН, находящееся в диапазоне от 2,5 до 4,4, более предпочтительно значение рН находится в диапазоне от 3,3 до 4,4.
26. Фармацевтическая композиция по одному из пп.11-25 для парентерального введения.
27. Фармацевтическая композиция по п.26 для инфузии или внутривенной инъекции.
28. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.11, подходящей для парентерального введения, включающий растворение твердой фармацевтической композиции, как определено в пп.1-10, в воде.
29. Способ по п.28, включающий дополнительную стадию растворения с раствором 5% глюкозы.
30. Способ по п.28 или 29, где растворение происходит непосредственно перед введением пациенту.
31. Способ ингибирования активности Vcl-2 рецептора у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по одному из пп.11-27.
32. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по одному из пп.11-27.
33. Способ по п.32, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейко-

зов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

34. Способ по п.32, где злокачественное новообразование выбирают из неходжкинской В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, хронических лимфоидных лейкозов и острого миелоидного лейкоза.

35. Способ по одному из пп.31-34, где композицию по одному из пп.10-24 вводят один раз в неделю.

36. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.11-27 для приготовления лекарственного средства.

37. Применение по п.36, где указанное применение предназначено для лечения злокачественного новообразования, в особенности, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, например, неходжкинской В-клеточной лимфомы и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, меланом, злокачественных болезней крови, например миелодиспластического синдрома, миелом, например множественной миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

38. Применение твердой фармацевтической композиции по одному из пп.1-10 для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

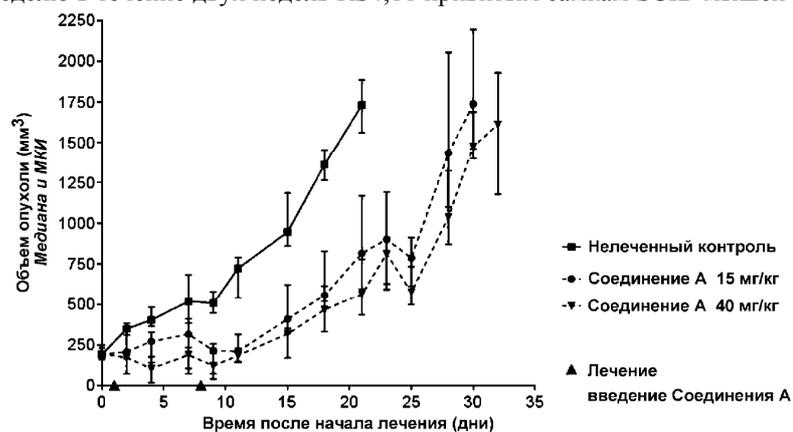
39. Применение по п.38, где злокачественное новообразование выбирают из злокачественных новообразований мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронических лимфоидных лейкозов, рака ободочной и прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, например неходжкинской В-клеточной лимфомы и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, меланом, злокачественных болезней крови, например, миелодиспластического синдрома, миелом, например множественной миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких, в особенности неходжкинской В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, хронических лимфоидных лейкозов и острого миелоидного лейкоза.

40. Фармацевтическая комбинация, содержащая

фармацевтическую композицию по одному из пп.11-27 и

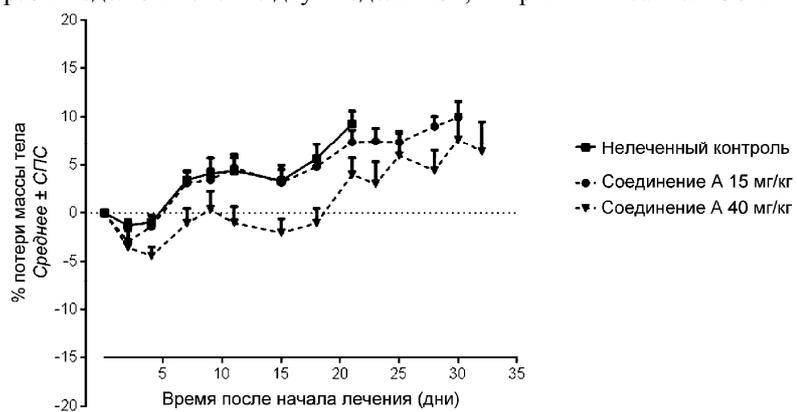
один или несколько других противораковых агентов для одновременного, последовательного или раздельного применения.

Эффективность Соединения А в составе на основе циклодекстрина после в/в введения в дозе 15 и 40 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель RS4;11 привитым самкам SCID мышей



Фиг. 1

Переносимость Соединения А в составе на основе циклодекстрина после в/в введения в дозе 15 и 40 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель RS4;11 привитым самкам SCID мышей



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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