

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046628**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)

(21) Номер заявки
202291639

(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ СОСТАВЫ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/965,738**

(56) US-A1-2013123266
WO-A1-2015010107

(32) **2020.01.24**

(33) **US**

(43) **2022.10.12**

(86) **PCT/US2021/014642**

(87) **WO 2021/150912 2021.07.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТВАРДИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Алибхан Имран, Де Ачавал София,
Ланжевен Беверли К., Чжоу Тянь (US)**

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, составам и (например, пероральным) лекарственным формам, содержащим соединение формулы (I). В конкретных случаях такие композиции содержат эмульгатор, солюбилизатор, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество и антиоксидант. В некоторых случаях такие композиции полезны для лечения фиброза, рака и/или хронического воспаления.

B1

046628

046628

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/965738, поданной 24 января 2020, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники настоящего изобретения

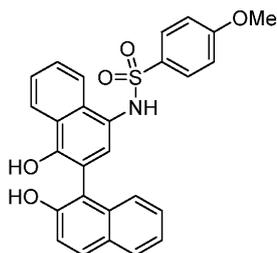
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтическим композициям и применениям, таким как для лечения рака, фиброза или хронического воспаления.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Несмотря на большие успехи, достигнутые в лечении рака, достижение излечения рака остается трудным. В последние годы достижения в области химии составов расширили спектр терапевтических соединений, которые можно использовать для лечения рака.

Сущность настоящего изобретения

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



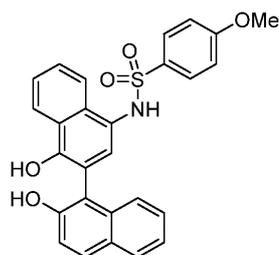
(I)

как например, для применения для лечения рака, фиброза или хронического воспаления. Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I). В общих случаях соединения формулы (I) имеют низкую растворимость и очень сложно поддаются составлению в используемую при практическом применении и применимую форму. Например, в некоторых случаях, составы, такие как содержащие комбинацию Labrasol® и PEG400 (60:40), требуют трудного поддающегося контролю количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов даже при введении умеренных доз. В определенных случаях настоящее изобретение относится к композициям и составам, способным обеспечивать хорошую растворимость соединения формулы (I) и/или снижение количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов при терапиях, предусматривающих соединение формулы (I).

Хотя соединение формулы (I) в общем рассматривают как весьма нерастворимое (подобно "кирпичной пыли"), в определенных случаях композиции и составы, раскрытые в настоящем документе, способны обеспечить высокую загрузку соединения формулы (I), хорошую способность к солюбилизации соединения формулы (I), хорошую способность обеспечения высокой биодоступности соединения формулы (I), хорошую стабильность (например, химическую и/или физическую стабильность) и/или снижение количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов для индивидуумов, получающих терапию, предусматривающую введение соединения формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, состав или пероральная лекарственная форма, раскрытые в настоящем документе, содержат в дополнение к соединению формулы (I) любое подходящее вспомогательное вещество или комбинацию вспомогательных веществ. Согласно определенным вариантам осуществления состав (например, его вспомогательное вещество или комбинацию вспомогательных веществ) является подходящим для обеспечения хорошей растворимости соединения формулы (I), хорошей физической стабильности (например, хорошей растворимости и/или дисперсии соединения формулы (I)), хорошей химической стабильности соединения формулы (I), хорошей (например, пероральной) биодоступности соединения формулы (I), и/или желаемого или терапевтического эффекта, с управляемым (например, менее 25 единиц дозирования в день или другое количество, описанное в настоящем документе) или сниженным количеством принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов (например, в отношении двухкомпонентных систем вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе), и/или приемлемого профиля токсичности (например, профиль желудочно-кишечной токсичности, как например, благодаря по меньшей мере частично низким или сниженным уровням вспомогательного вещества (вспомогательных веществ), присутствующего (присутствующих) в композициях и составах, раскрытых в настоящем документе, относительно альтернативных составов).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, составам и пероральным лекарственным формам, содержащим (например, терапевтически эффективное) количество соединения формулы (I):

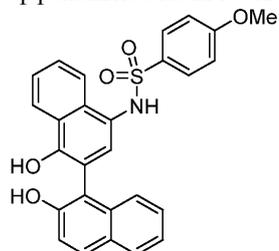


(I)

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам применения соединения формулы (I) или композиции, состава или пероральной лекарственной формы, содержащих соединение формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления такими способами являются способы обеспечения терапевтического эффекта, такого как лечение заболевания или нарушения, опосредованного STAT3, рака, фиброза или хронического воспаления (например, с управляемым или сниженным количеством принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов). Согласно некоторым вариантам осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, предусматривают введение соединения формулы (I) или его композиции, состава или пероральной лекарственной формы, как например, для достижения определенного фармакокинетического профиля, такого как описано в настоящем документе.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5),

с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5 (например, от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4, например, приблизительно 1:3),

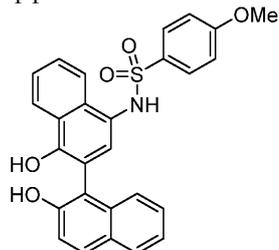
д) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:1), и

ф) (например, необязательный) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1 (например, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, например, приблизительно 20:1).

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7,

с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:20 (например,

от приблизительно 1:11 до приблизительно 1:16),

d) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:12 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:15 до приблизительно 1:17),

e) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5),

f) (например, необязательный) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, приблизительно 5:1).

Согласно определенным вариантам осуществления композиция представляет собой самоэмульгирующуюся дисперсию лекарственного средства (SEDD) или является ее частью. Согласно определенным вариантам осуществления композиция представляет собой состав для заполнения капсулы. Согласно определенным вариантам осуществления композиция дополнительно содержит оболочку капсулы.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 50 мг/г (например, по меньшей мере 60 мг/г, по меньшей мере 70 мг/г, по меньшей мере 80 мг/г или по меньшей мере 90 мг/г) (например, за исключением массы оболочки капсулы). Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 60 мг/мл (например, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл или по меньшей мере 100 мг/мл) (например, за исключением объема оболочки капсулы). Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 60 мас.% (например, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или по меньшей мере 95 мас.%) соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор представляет собой глицеридный эмульгатор. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор содержит необязательно полиглицозилированный (полиглицозилированные) моно-, ди- и/или триглицерид (моно-, ди- и/или триглицериды) со средней и/или длинной цепью.

Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор представляет собой полиоксильное касторовое масло или витамин Е полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS).

Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль (PEG) имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 200 до приблизительно 1000 (например, от приблизительно 500 до приблизительно 700 или от приблизительно 550 до приблизительно 650 или приблизительно 600).

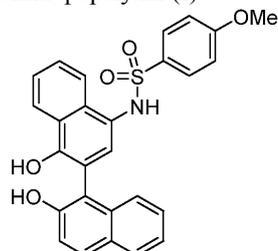
Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат (например, полисорбат 20).

Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой витамин Е. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой аскорбилпальмитат. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой триэтилцитрат. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой лимонную кислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления композиция дополнительно содержит соразработитель (например, Transcutol®).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит:

a) по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

b) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5),

c) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5 (например, от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4, например, приблизительно 1:3),

d) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом

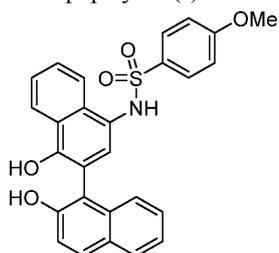
соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:2), и

ф) (например, необязательный) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1 (например, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, например, приблизительно 20:1).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит:

а) по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7,

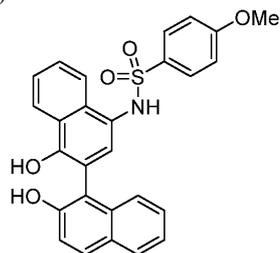
с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:11 до приблизительно 1:16),

д) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:12 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:15 до приблизительно 1:17),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5),

ф) (например, необязательный) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, приблизительно 5:1).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

Согласно определенным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма дополнительно содержит капсулу. Согласно определенным вариантам осуществления композиция полностью находится внутри капсулы. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 00 или менее.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит эмульгатор (например, глицерид). Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5). Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит солюбилизатор. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5 (например, от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4, например,

приблизительно 1:3). Согласно определенным вариантам осуществления солибулизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солибулизатора от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:11 до приблизительно 1:16).

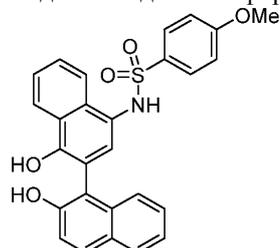
Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит полиэтиленгликоль (PEG). Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4). Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:12 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:15 до приблизительно 1:17).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:2). Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит антиоксидант. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1 (например, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, например, приблизительно 20:1). Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, приблизительно 5:1).

Согласно определенным вариантам осуществления композиция является такой как желателно согласно любому из описанных ранее вариантов осуществления.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза, рака или хронического воспаления у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение индивидууму высокой дозы соединения формулы (I):



(I)

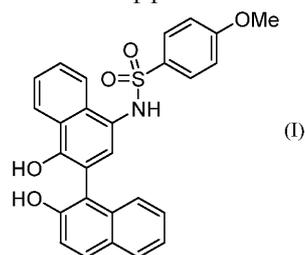
причем высокая доза соединения формулы (I) предусматривает введение по меньшей мере 15 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму.

Согласно определенным вариантам осуществления введение соединения формулы (I) предусматривает введение любой фармацевтической композиции, состава или пероральной лекарственной формы, описанных в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) в любой подходящей дозе. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при любом подходящем количестве пероральных лекарственных форм в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 50 пероральных лекарственных форм в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 25 пероральных лекарственных форм в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 15 пероральных лекарственных форм в день.

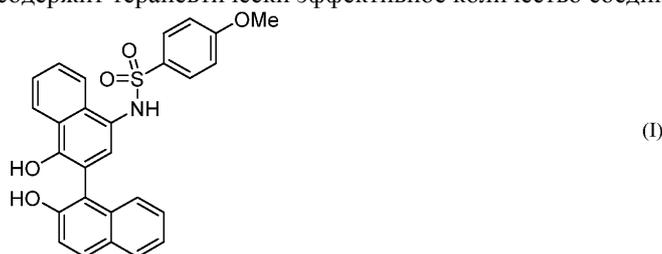
Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 0,3 пероральных лекарственных форм на 1 кг массы индивидуума в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 0,35 пероральных лекарственных форм на 1 кг массы индивидуума в день. Например, при массе индивидуума 75 кг, количество пероральных лекарственных форм, вводимых в день, не должно превышать приблизительно 26 (т.е., 0,35 пероральных лекарственных форм на 1 кг массы * 75 кг массы = 26,25 пероральных лекарственных форм).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза, рака или хронического воспаления у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введе-

ние индивидууму множества пероральных лекарственных форм, причем множество пероральных лекарственных форм вместе содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза, рака или хронического воспаления у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение индивидууму множества пероральных лекарственных форм, причем множество пероральных лекарственных форм вместе содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



причем множество пероральных лекарственных форм содержит не более 0,35 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума в день (например, в среднем или максимально).

Согласно некоторым вариантам осуществления любое подходящее (например, терапевтически эффективное) количество соединения формулы (I) вводят индивидууму, как например, индивидууму, нуждающемуся в этом. Согласно определенным вариантам осуществления количество соединения формулы (I) варьируется в зависимости от заболевания, подлежащего лечению. Например, в некоторых случаях, при терапиях рака полезны более высокие дозы по сравнению с заболеваниями фиброза или хронического воспаления. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 1 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно конкретным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 2 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно более конкретным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 5 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 10 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 15 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 20 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 25 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 30 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму.

Согласно определенным вариантам осуществления рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак печени, рак легких, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак кожи, рак почки, рак яичек, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак желудочно-кишечного тракта, метастатическую меланому, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак костей, рак селезенки, рак желчного пузыря, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак анального канала, рак предстательной железы, множественную миелому, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, рестеноз, миелодиспластический синдром, лейкоз, лимфому или острый миелоидный лейкоз. Согласно некоторым вариантам осуществления, рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак печени, рак легких, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легких или эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления, рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак головы и шеи, рак легких, рак печени, рак молочной железы, рак яичников, рак толстой кишки, множественную миелому, лейкоз или рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкозом является острый миелоидный лейкоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления хроническое воспаление, подлежащее лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой воспалительную болезнь кишечника (IBD), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, астму, анафилаксию, раковую кахексию, кахексию при хроническом заболевании почек, неалкогольный стеатогепатит (NASH), псориаз, увеит, склерит, рассеянный

склероз или панкреатит. Согласно некоторым вариантам осуществления хроническое воспаление, подлежащее лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой воспалительную болезнь кишечника (IBD), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, астму, анафилаксию, раковую кахексию, кахексию при хроническом заболевании почек или неалкогольный стеатогепатит (NASH). Согласно некоторым вариантам осуществления анафилаксия включает анафилактический шок.

Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (или дермальный фиброз), фиброз миокарда, цирроз, фиброз легких, фиброз костного мозга, фиброз кишечника, фиброз поджелудочной железы, артрофиброз, фиброз печени, фиброз ретроперитонеального пространства, ренальный фиброз, миелофиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит, системную склеродермию (включая диффузную системную склеродермию или ограниченную системную склеродермию), эндомиокардиальный фиброз, инфаркт миокарда, предсердный фиброз, средостенный фиброз, массивный прогрессирующий фиброз, нефрогенный системный фиброз, келоид, артрофиброз, адгезивный капсулит или кистозный фиброз. Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (склеродермию), фиброз миокарда, цирроз, фиброз легких, фиброз костного мозга, фиброз кишечника, фиброз поджелудочной железы, артрофиброз, фиброз печени, фиброз ретроперитонеального пространства, миелофиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит или системную склеродермию. Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (склеродермию), фиброз миокарда, цирроз или фиброз легких.

Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз после воздействия определенных лекарственных средств, таких как химиотерапия, фиброз в результате воздействия окружающей среды или других токсинов или аллергенов, фиброз, возникающий после ишемического/реперфузионного повреждения, такого как инфаркт миокарда или гипотензия, фиброз, возникающий после облучения, фиброз в результате гепатита, вызванного алкоголем, токсинами, лекарственными средствами или инфекциями, первичный билиарный цирроз, фиброз после вирусных инфекций, поражающих сердце, печень или легкие, и/или идиопатический ретроперитонеальный фиброз.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения мышечной атрофии, мышечной слабости или кахексии. Мышечная слабость, и/или мышечная атрофия, и/или кахексия могут иметь неизвестную причину или могут быть связаны с основным заболеванием. Основное состояние может быть катаболическим состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления основным заболеванием, связанным с кахексией, является по меньшей мере почечная недостаточность, рак, СПИД, ВИЧ-инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких (включая эмфизема), рассеянный склероз, сердечная недостаточность с застойными явлениями, туберкулез, семейная амилоидная полинейропатия, акродиния, гормональная недостаточность, метаболический ацидоз, инфекционное заболевание, хронический панкреатит, аутоиммунное нарушение, глютеиновая болезнь, болезнь Крона, нарушение баланса электролитов, болезнь Аддисона, сепсис, ожоги, травма, лихорадка, перелом трубчатой кости, гипертириозидизм, пролонгированная стероидная терапия, хирургическое вмешательство, трансплантат костного мозга, атипичная пневмония, бруцеллез, эндокардит, гепатит В, абсцесс легкого, мастоцитоз, паранеопластический синдром, нодозный полиартериит, саркоидоз, системная красная волчанка, миозит, полимиозит, дематомиозит, ревматические заболевания, аутоиммунное заболевание, болезнь соединительной ткани, висцеральный лейшманиоз, пролонгированный постельный режим и/или пристрастие к наркотикам, таким как амфетамин, опиаты или барбитураты.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения, профилактики или снижения риска или тяжести аллергической реакции. Согласно некоторым вариантам осуществления аллергическая реакция индуцируется после воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой аллерген (например, молоко, бобовые, моллюски, орехи, яйца, рыба, соя и пшеница), аллерген окружающей среды или сезонный аллерген (например, пыльца или плесень), аллерген яда (например, осы, пчелы, муравья, шершня, складчатокрылой осы или змеи), лекарственный аллерген (например, анестетики, р-лактамы антибиотики, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, химиотерапия, вакцина, протамин или растительные препараты) или латекс. Согласно некоторым вариантам осуществления, аллергическая реакция представляет собой анафилаксию, анафилактический шок, аллергический ринит, крапивницу, пищевую аллергию, лекарственную аллергию, аллергию на перепончатокрылых, бронхиальный спазм, астму или экзему.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения вирусной инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления вирусной инфекцией является хроническая вирусная инфекция. Согласно некоторым вариантам осуществления хроническая вирусная инфекция представляет собой СПИД, ВИЧ-инфекцию, инфекцию гепатита В, инфекцию вируса гепатита С или инфекцию вируса Эпштейна-Барр.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения реакций "трансплантат против хозяина", легочного лимфангиолейомиоматоза, кардиомиопатии Шагаса, возрастной дегенерации желтого пятна, амилоидоза, аст-

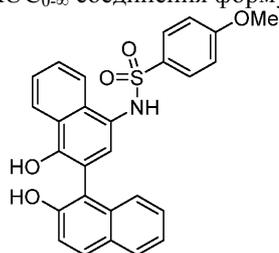
роглиоза при болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных заболеваний или семейной амилоидной полинейропатии.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения нейродегенеративного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой индуцированную химиотерапией периферическую невропатию, диабетическую невропатию или химический мозг.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения или снижения риска или тяжести резистентности к инсулину. Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину является результатом основного состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину связана с мышцами индивидуума, подлежащего лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину вызывается у индивидуума любой причиной, такой как повышенный уровень свободных жирных кислот в крови, ожирение, избыточный вес, наличие висцерального жира, высокое потребление фруктозы, воспаление, отсутствие активности, дисбактериоз кишечной микробиоты и/или наследственная предрасположенность. Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения или снижения риска или тяжести заболеваний, связанных с резистентностью к инсулину или которые являются осложнениями резистентности к инсулину, по меньшей мере частично, таких как сильно высокий уровень сахара в крови, серьезный низкий уровень сахара в крови, инфаркт, инсульт, заболевание почек (включая хроническое, например, хроническое заболевание почек (CKD)), проблемы с глазами, рак, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), болезнь поликистозных яичников (PCOS), метаболический синдром, диабет или болезнь Альцгеймера, например. Согласно определенным вариантам осуществления резистентность к инсулину является отличительной чертой метаболического синдрома и диабета 2 типа. Метаболический синдром представляет собой группу факторов риска, связанных с диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Его симптомы включают высокий уровень триглицеридов в крови, артериальное давление, жир на животе и уровень сахара в крови, а также низкий уровень холестерина HDL (хорошего).

Согласно конкретным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения рака, такого как рак, описанный в настоящем документе. Согласно некоторым другим конкретным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения фиброза, такого как тип фиброза или связанного с ним заболевания или нарушения, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым другим конкретным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения хронического воспаления, такого как любой тип хронического воспаления, описанный в настоящем документе. Согласно определенным альтернативным вариантам осуществления любой терапевтический способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения STAT3-опосредованного нарушения, такой как посредством введения соединения формулы (I) с использованием любого способа введения или состава, описанного в настоящем документе.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу достижения у индивидуума улучшенной C_{\max} или $AUC_{0-\infty}$ соединения формулы (I):

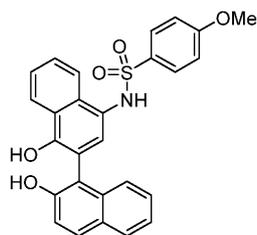


(I)

причем улучшенная C_{\max} или $AUC_{0-\infty}$ в по меньшей мере 1,1 раз (например, по меньшей мере 1,2 раз, по меньшей мере 1,3 раз или более) больше эффекта, достигаемого при введении другого идентичного количества соединения формулы (I) в составе PEG400 и Labrasol® (40:60 по массе).

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает протокол введения согласно любому из описанных ранее вариантов осуществления. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят в фармацевтической композиции или в одной или нескольких пероральных лекарственных формах согласно любому из описанных ранее вариантов осуществления.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I):



(I)

Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при $8,13 \pm 0,2^\circ$, $16,50 \pm 0,2^\circ$, $18,41 \pm 0,2^\circ$, $21,77 \pm 0,2^\circ$ и $22,64 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из $9,56 \pm 0,2^\circ$, $11,43 \pm 0,2^\circ$, $12,75 \pm 0,2^\circ$ и $14,66 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из $19,70 \pm 0,2^\circ$, $20,21 \pm 0,2^\circ$, $20,81 \pm 0,2^\circ$ и $24,43 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из $26,10 \pm 0,2^\circ$, $29,29 \pm 0,2^\circ$ и $30,75 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при $8,13 \pm 0,2^\circ$, $9,56 \pm 0,2^\circ$, $11,43 \pm 0,2^\circ$, $12,75 \pm 0,2^\circ$, $14,66 \pm 0,2^\circ$, $16,50 \pm 0,2^\circ$, $18,41 \pm 0,2^\circ$, $19,70 \pm 0,2^\circ$, $20,21 \pm 0,2^\circ$, $20,81 \pm 0,2^\circ$, $21,77 \pm 0,2^\circ$, $22,64 \pm 0,2^\circ$, $24,43 \pm 0,2^\circ$, $26,10 \pm 0,2^\circ$, $29,29 \pm 0,2^\circ$ и $30,75 \pm 0,2^\circ$ два-тета.

Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу, как представлено на фиг. 1.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, предусматривает введение соединения формулы (I), имеющего кристаллическую форму, описанную в настоящем документе.

Краткое описание чертежей

Различные признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения может быть достигнуто при обращении к следующему подробному описанию, в котором приведены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и приложенным чертежам, на которых:

на фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) кристаллической формы соединения формулы (I).

На фиг. 2 показаны профили одностадийного растворения различных составов соединения формулы (I).

На фиг. 3 показаны профили двухстадийного растворения различных составов соединения формулы (I).

На фиг. 4 показана модель исследования фармакокинетики различных составов соединения формулы (I) на крысах.

На фиг. 5 показаны индивидуальные фармакокинетические параметры человека по когортам для 12-часового курса однократной дозы двухкомпонентной системы состава.

На фиг. 6 показаны средние фармакокинетические параметры человека по когорте для 12-часового курса однократной дозы двухкомпонентной системы состава.

На фиг. 7 показаны результаты фармакокинетических анализов для различных составов соединения формулы (I).

На фиг. 8 показана средняя площадь под кривой на дозу массы тела для различных составов соединения формулы (I).

Подробное описание настоящего изобретения

В контексте настоящего изобретения "пероральная лекарственная форма", если иное не указано, относится к фармацевтической композиции, которая была составлена или иным образом приготовлена для перорального введения, например, в дискретной форме.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к композициям, составам и пероральным лекарственным формам, содержащим соединение формулы (I):



(I)

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, составы и пероральные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, содержат соединение формулы (I) в виде фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения соединения формулы (I), как например, в терапевтических или других способах, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают применение (например, предусматривают введение) соединения формулы (I), где соединение формулы (I) составлено образом, описанным в настоящем документе (например, присутствует в композиции, как описано в настоящем документе). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) (например, как составлено согласно настоящему изобретению) применяют в способе лечения заболевания или нарушения, опосредованного STAT3, или заболевания или нарушения, которое иным образом поддается лечению с помощью ингибитора STAT3. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения рака. Согласно другим конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения фиброза. Согласно другим конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения хронического воспаления.

Хотя соединение формулы (I) в общем рассматривают как весьма нерастворимые (подобно "кирпичной пыли"), в определенных случаях такие композиции, раскрытые в настоящем документе, способны обеспечить высокую загрузку соединения формулы (I), хорошую способность к солубилизации соединения формулы (I), хорошую способность обеспечения высокой биодоступности соединения формулы (I), хорошую стабильность (например, химическую и/или физическую стабильность) и/или снижение количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов для индивидуумов, получающих терапию, предусматривающую введение соединения формулы (I). Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение также относится к способам, таким как терапевтические способы лечения рака, фиброза и/или хронического воспаления, предусматривающим введение соединения формулы (I) или композиций или составов, раскрытых в настоящем документе.

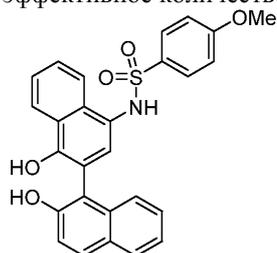
Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, состав или пероральная лекарственная форма, раскрытые в настоящем документе, содержат в дополнение к соединению формулы (I) любое подходящее вспомогательное вещество или комбинацию вспомогательных веществ. Согласно определенным вариантам осуществления вспомогательное вещество или комбинация вспомогательных веществ являются подходящими для обеспечения хорошей растворимости соединения формулы (I), хорошей физической стабильности (например, хорошей растворимости и/или дисперсии соединения формулы (I)), хорошей химической стабильности соединения формулы (I), хорошей (например, пероральной) биодоступности соединения формулы (I), и/или желаемого или терапевтического эффекта, с управляемым (например, менее 25 единиц дозирования в день или другое количество, описанное в настоящем документе) или сниженным количеством принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов (например, в отношении двухкомпонентных систем вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к (например, фармацевтической) композиции, содержащей соединение формулы (I) и эмульгатор, солубилизатор, растворитель, поверхностно-активное вещество и/или антиоксидант. Согласно конкретным вариантам осуществления композиция содержит растворитель и солубилизатор. Согласно более конкретным вариантам осуществления композиция содержит эмульгатор, солубилизатор и растворитель. Согласно более конкретным вариантам осуществления композиция содержит эмульгатор, солубилизатор, поверхностно-активное вещество и растворитель. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления композиция содержит эмульгатор, солубилизатор, поверхностно-активное вещество, антиоксидант и растворитель. Согласно определенным вариантам осуществления композиция или состав представляют собой самоэмульгирующуюся дисперсию лекарственного средства (SEDD).

Согласно определенным вариантам осуществления композиция, лекарственная форма или состав, описанные в настоящем документе, имеют количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов по меньшей мере в 2 раза ниже (т.е., 1/2), чем для состава 60:40 Labrasol®/PEG400. Согласно определенным вариантам осуществления композиция, лекарственная форма или состав, описанные в настоящем документе, имеют количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов по меньшей мере в 2,1 раза ниже, чем для состава 60:40 Labrasol®/PEG400. Согласно определенным вариантам осуществления состав, описанные в настоящем документе, имеют количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов по меньшей мере в 2,2 раза ниже, чем для состава 60:40 Labrasol®/PEG400. Согласно определенным вариантам осуществления композиция, лекарственная форма или состав, описанные в настоящем документе, имеют количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов по меньшей мере в 2,3 раза ниже, чем для состава 60:40 Labrasol®/PEG400. Согласно определенным вариантам осуществления композиция, лекарственная форма или состав, описанные в настоящем документе, имеют количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов по меньшей мере в 2,4 раза ниже, чем для состава 60:40 Labrasol®/PEG400. Согласно определенным вариантам осуществления композиция, лекарственная форма или состав, описанные в настоящем доку-

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5),

в) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5 (например, от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4, например, приблизительно 1:3),

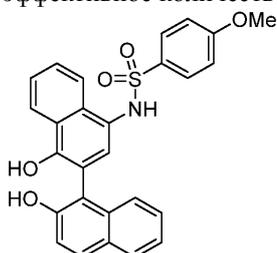
г) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4),

д) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:2), и

е) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1 (например, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, например, приблизительно 20:1).

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7,

в) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:11 до приблизительно 1:16),

г) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:12 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:15 до приблизительно 1:17),

д) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5),

е) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, приблизительно 5:1).

Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:2. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:3. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:4. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:5. Согласно определенным

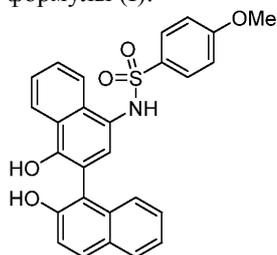
осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 40. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 60. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой витамин Е. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой аскорбилпальмитат. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой триэтилцитрат. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой лимонную кислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления композиция дополнительно содержит сорастворитель (например, Transcutol®). Согласно определенным вариантам осуществления композиция дополнительно содержит Transcutol® HP.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит:

а) по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

b) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5),

с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5 (например, от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:4, например, приблизительно 1:3),

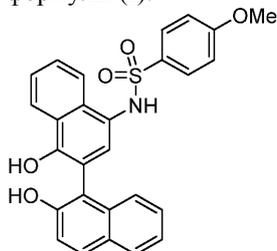
d) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4),

e) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2 (например, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2, например, приблизительно 1:2), и

f) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1 (например, от приблизительно 15:1 до приблизительно 25:1, например, приблизительно 20:1).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит:

а) по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

b) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7,

с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от приблизительно 1:10 до приблизительно 1:20 (например, от приблизительно 1:11 до приблизительно 1:16),

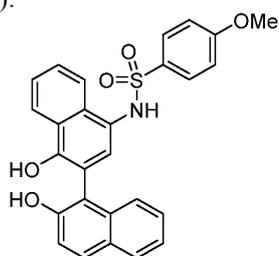
d) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от приблизительно 1:12 до приблизительно

1:20 (например, от приблизительно 1:15 до приблизительно 1:17),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и поверхностно-активного вещества от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:6 (например, от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5),

ф) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от приблизительно 2:1 до приблизительно 20:1 (например, приблизительно 5:1).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 40 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 50 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 60 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 75 мг соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма дополнительно содержит капсулу. Согласно определенным вариантам осуществления композиция полностью находится внутри капсулы.

Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 00 или менее. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 00. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 0E. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 0. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 1. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 2. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 3. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 4. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 5.

Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 00E или более. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 00E. Согласно определенным вариантам осуществления капсула имеет размер 000.

Капсула размера 5 обладает объемом 0,13 мл. Капсула размера 4 обладает объемом 0,20 мл. Капсула размера 3 обладает объемом 0,27 мл. Капсула размера 2 обладает объемом 0,36 мл. Капсула размера 1 обладает объемом 0,48 мл. Капсула размера 0 обладает объемом 0,68 мл. Капсула размера 0E обладает объемом 0,78 мл. Капсула размера 00 обладает объемом 0,90 мл. Капсула размера 00E обладает объемом 1,00 мл. Капсула размера 000 обладает объемом 1,37 мл.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит эмульгатор (например, глицерид).

Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2 (например, приблизительно 1:1,5). Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:1,5. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:2. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:7. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:3. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:4. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора приблизительно 1:5. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении

соединения формулы (I) и антиоксиданта приблизительно 19:1. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта приблизительно 20:1.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к композиции или составу, как изложено в табл. 1 (или пероральной лекарственной форме, содержащей (например, лекарственной форме, содержащей капсулу, содержащую) такую композицию или состав) (например, где общая мас.% не превышает 100%).

Таблица 1

Иллюстративные композиции

Компонент	Состав 1 (масс./масс.%)	Состав 2 (масс./масс.%)	Состав 3 (масс./масс.%)
Солубилизатор	15-50	20-40	25-30
Растворитель или соразтворитель (соразтворители) (например, PEG)	15-50	25-50	35-40
Поверхностно-активное вещество	5-40	5-30	8-15
Эмульгатор	5-40	5-30	10-20
Антиоксидант	0,05-5	0,1-3	0,2-1
API	>5	>7	>8,5

Согласно некоторым вариантам осуществления любая композиция или состав, раскрытые в настоящем документе, содержат солубилизатор, растворитель, поверхностно-активное вещество, эмульгатор и/или антиоксидант в количестве, описанном в табл. 1, независимо от количества любого другого компонента (который может присутствовать или не присутствовать, например, если достигаются благоприятные результаты, раскрытые в настоящем документе) композиции.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к композиции или составу, содержащим следующие компоненты в количествах (например, мас.% и/или абсолютная масса), описанных в табл. 2.

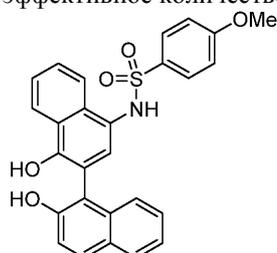
Таблица 2

Иллюстративная композиция

Компонент	масс./масс.%	Количество (например, в 80 мг лекарственной формы соединения Формулы (I))	Количество (мг/г)
Солубилизатор	27,09	236 мг	270,9 мг
PEG	38,83	338 мг	388,3 мг
Поверхностно-активное вещество	10,84	94 мг	108,4 мг
Глицеридный эмульгатор	13,54	118 мг	135,4 мг
Антиоксидант	0,50	4 мг	5 мг
API	9,20	80 мг	92 мг

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 5 до приблизительно 40% (например, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, приблизительно 10 до приблизительно 20%),

с) солубилизатор, причем солубилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 20 до приблизительно 40%, от приблизительно 25 до приблизительно 30%),

д) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 25 до приблизительно 50%),

от приблизительно 35 до приблизительно 40%),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 5 до приблизительно 40% (например, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 8 до приблизительно 15%),

ф) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 0,05 до приблизительно 5% (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 1%).

Согласно определенным вариантам осуществления композиция представляет собой самоэмульгирующуюся дисперсию лекарственного средства (SEDD) или является ее частью. Согласно определенным вариантам осуществления композиция представляет собой состав для заполнения капсулы. Согласно определенным вариантам осуществления композиция дополнительно содержит оболочку капсулы.

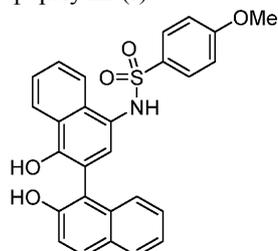
Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 50 мг/г (например, по меньшей мере 60 мг/г, по меньшей мере 70 мг/г, по меньшей мере 80 мг/г или по меньшей мере 90 мг/г) (например, за исключением массы оболочки капсулы). Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 50 мг/г. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 60 мг/г. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 70 мг/г. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 80 мг/г. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 90 мг/г.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 60 мг/мл (например, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл или по меньшей мере 100 мг/мл) (например, за исключением объема оболочки капсулы). Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 60 мг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 70 мг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 80 мг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 90 мг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) присутствует в составе при концентрации по меньшей мере 100 мг/мл.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 60 мас.% (например, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или по меньшей мере 95 мас.%) соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 60 мас.% соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 80 мас.% соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 90 мас.% соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере 95 мас.% соединения формулы (I) являются растворимыми (растворены) в композиции.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит:

а) по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



(I)

б) эмульгатор (например, глицерид), причем эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 5 до приблизительно 40% (например, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%),

с) солюбилизатор, причем солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 20 до приблизительно 40%, от приблизительно 25 до приблизительно 30%),

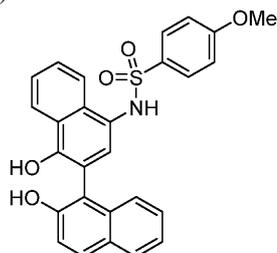
д) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции в % мас./мас.

от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 25 до приблизительно 50%, от приблизительно 35 до приблизительно 40%),

е) поверхностно-активное вещество, причем поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 5 до приблизительно 40% (например, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 8 до приблизительно 15%),

ф) антиоксидант, причем антиоксидант присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 0,05 до приблизительно 5% (например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 1%).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, причем фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 40 мг (например, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг) соединения формулы (I):



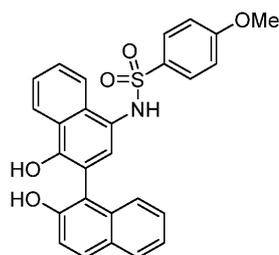
(I)

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 40 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 50 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 60 мг соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 75 мг соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит эмульгатор (например, глицерид). Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 5 до приблизительно 40% (например, от приблизительно 5 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 10% до приблизительно 15%). Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 5%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 10%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 15%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 20%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 25%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 30%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 35%. Согласно определенным вариантам осуществления эмульгатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 40%.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит солюбилизатор. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 20 до приблизительно 40%, от приблизительно 25 до приблизительно 30%). Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 15%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 20%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 25%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 30%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 35%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 40%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 45%. Согласно определенным вариантам осуществления солюбилизатор присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 50%.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит полиэтиленгликоль (PEG). Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль присутствует в композиции в % мас./мас. от приблизительно 15 до приблизительно 50% (например, от приблизительно 25 до приблизительно 50%, от приблизительно 35 до приблизительно 40%). Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль присутствует в композиции в % мас./мас. приблизительно 15%. Согласно определенным вариантам осуществления полиэтиленгликоль присутст-

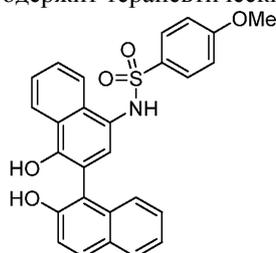


(I)

причем высокая доза соединения формулы (I) предусматривает введение по меньшей мере 15 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму.

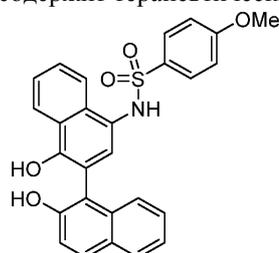
Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 25 пероральных лекарственных форм в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 0,3 пероральных лекарственных форм на 1 кг массы индивидуума в день. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения формулы (I) при в общем не более 0,35 пероральных лекарственных форм на 1 кг массы индивидуума в день.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза, рака или хронического воспаления у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение индивидууму множества пероральных лекарственных форм, причем множество пероральных лекарственных форм вместе содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза, рака или хронического воспаления у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение индивидууму множества пероральных лекарственных форм, причем множество пероральных лекарственных форм вместе содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

причем множество пероральных лекарственных форм содержит не более 0,35 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума в день (например, в среднем или максимально).

Согласно определенным вариантам осуществления рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак печени, рак легких, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак кожи, рак почки, рак яичек, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак желудочно-кишечного тракта, метастатическую меланому, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак костей, рак селезенки, рак желчного пузыря, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак анального канала, рак предстательной железы, множественную миелому, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, рестеноз, миелодиспластический синдром, лейкоз, лимфому или острый миелоидный лейкоз. Согласно некоторым вариантам осуществления, рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак печени, рак легких, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легких или эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления, рак, подлежащий лечению согласно способу, раскрытому в настоящем документе, представляет собой рак головы и шеи, рак легких, рак печени, рак молочной железы, рак яичников, рак толстой кишки, множественную миелому, лейкоз или рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления хроническое воспаление, подлежащее лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой воспалительную болезнь кишечника (IBD), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, астму, анафилаксию, раковую кахексию, кахексию при хроническом заболевании почек, неалкогольный стеатогепатит (NASH), псориаз, увеит, склерит, рассеянный

склероз или панкреатит. Согласно некоторым вариантам осуществления хроническое воспаление, подлежащее лечению согласно настоящему изобретению, представляет собой воспалительную болезнь кишечника (IBD), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, астму, анафилаксию, раковую кахексию, кахексию при хроническом заболевании почек или неалкогольный стеатогепатит (NASH). Согласно некоторым вариантам осуществления анафилаксия включает анафилактический шок.

Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (или дермальный фиброз), фиброз миокарда, цирроз, фиброз легких, фиброз костного мозга, фиброз кишечника, фиброз поджелудочной железы, артрофиброз, фиброз печени, фиброз ретроперитонеального пространства, ренальный фиброз, миелофиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит, системную склеродермию (включая диффузную системную склеродермию или ограниченную системную склеродермию), эндомиокардиальный фиброз, инфаркт миокарда, предсердный фиброз, средостенный фиброз, массивный прогрессирующий фиброз, нефрогенный системный фиброз, келоид, артрофиброз, адгезивный капсулит или кистозный фиброз. Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (склеродермию), фиброз миокарда, цирроз, фиброз легких, фиброз костного мозга, фиброз кишечника, фиброз поджелудочной железы, артрофиброз, фиброз печени, фиброз ретроперитонеального пространства, миелофиброз, неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит или системную склеродермию. Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз кожи (склеродермию), фиброз миокарда, цирроз или фиброз легких.

Согласно определенным вариантам осуществления фиброз представляет собой фиброз после воздействия определенных лекарственных средств, таких как химиотерапия, фиброз в результате воздействия окружающей среды или других токсинов или аллергенов, фиброз, возникающий после ишемического/реперфузионного повреждения, такого как инфаркт миокарда или гипотензия, фиброз, возникающий после облучения, фиброз в результате гепатита, вызванного алкоголем, токсинами, лекарственными средствами или инфекциями, первичный билиарный цирроз, фиброз после вирусных инфекций, поражающих сердце, печень или легкие, и/или идиопатический ретроперитонеальный фиброз.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения мышечной атрофии, мышечной слабости или кахексии. Мышечная слабость, и/или мышечная атрофия, и/или кахексия могут иметь неизвестную причину или могут быть связаны с основным заболеванием. Основное состояние может быть катаболическим состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления, основным заболеванием, связанным с кахексией, является по меньшей мере почечная недостаточность, рак, СПИД, ВИЧ-инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких (включая эмфизему), рассеянный склероз, сердечная недостаточность с застойными явлениями, туберкулез, семейная амилоидная полинейропатия, акродиния, гормональная недостаточность, метаболический ацидоз, инфекционное заболевание, хронический панкреатит, аутоиммунное нарушение, глютеиновая болезнь, болезнь Крона, нарушение баланса электролитов, болезнь Аддисона, сепсис, ожоги, травма, лихорадка, перелом трубчатой кости, гипертирозидизм, пролонгированная стероидная терапия, хирургическое вмешательство, трансплантат костного мозга, атипичная пневмония, бруцеллез, эндокардит, гепатит В, абсцесс легкого, мастоцитоз, паранеопластический синдром, нодозный полиартериит, саркоидоз, системная красная волчанка, миозит, полимиозит, дематомиозит, ревматические заболевания, аутоиммунное заболевание, болезнь соединительной ткани, висцеральный лейшманиоз, пролонгированный постельный режим и/или пристрастие к наркотикам, таким как амфетамин, опиаты или барбитураты.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения, профилактики или снижения риска или тяжести аллергической реакции. Согласно некоторым вариантам осуществления, аллергическая реакция индуцируется после воздействия аллергена. Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пищевой аллерген (например, молоко, бобовые, моллюски, орехи, яйца, рыба, соя и пшеница), аллерген окружающей среды или сезонный аллерген (например, пыльца или плесень), аллерген яда (например, осы, пчелы, муравья, шершня, складчатокрылой осы или змеи), лекарственный аллерген (например, анестетики, р-лактамы антибиотики, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, химиотерапия, вакцина, протамин или растительные препараты) или латекс. Согласно некоторым вариантам осуществления аллергическая реакция представляет собой анафилаксию, анафилактический шок, аллергический ринит, крапивницу, пищевую аллергию, лекарственную аллергию, аллергию на перепончатокрылых, бронхиальный спазм, астму или экзему.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения вирусной инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления, вирусной инфекцией является хроническая вирусная инфекция. Согласно некоторым вариантам осуществления, хроническая вирусная инфекция представляет собой СПИД, ВИЧ-инфекцию, инфекцию гепатита В, инфекцию вируса гепатита С или инфекцию вируса Эпштейна-Барр.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения реакции "трансплантат против хозяина", легочного лимфангиолейомиоматоза, кардиомиопатии Шагаса, возрастной дегенерации желтого пятна, амилоидоза, аст-

роглиоза при болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных заболеваний или семейной амилоидной полинейропатии.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения нейродегенеративного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой индуцированную химиотерапией периферическую невропатию, диабетическую невропатию или химический мозг.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения или снижения риска или тяжести резистентности к инсулину. Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину является результатом основного состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления, резистентность к инсулину связана с мышцами индивидуума, подлежащего лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления резистентность к инсулину вызывается у индивидуума любой причиной, такой как повышенный уровень свободных жирных кислот в крови, ожирение, избыточный вес, наличие висцерального жира, высокое потребление фруктозы, воспаление, отсутствие активности, дисбактериоз кишечной микробиоты и/или наследственная предрасположенность.

Согласно определенным вариантам осуществления любой способ, раскрытый в настоящем документе, представляет собой способ лечения или снижения риска или тяжести заболеваний, связанных с резистентностью к инсулину или которые являются осложнениями резистентности к инсулину, по меньшей мере частично, таких как сильно высокий уровень сахара в крови, серьезный низкий уровень сахара в крови, инфаркт, инсульт, заболевание почек (включая хроническое, например, хроническое заболевание почек (СКД)), проблемы с глазами, рак, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), болезнь поликистозных яичников (PCOS), метаболический синдром, диабет или болезнь Альцгеймера, например. Согласно определенным вариантам осуществления резистентность к инсулину является отличительной чертой метаболического синдрома и диабета 2 типа. Метаболический синдром представляет собой группу факторов риска, связанных с диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Его симптомы включают высокий уровень триглицеридов в крови, артериальное давление, жир на животе и уровень сахара в крови, а также низкий уровень холестерина HDL (хорошего).

Согласно некоторым вариантам осуществления более высокое или более низкое количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов является переносимым. Например, согласно некоторым вариантам осуществления не более 1 пероральной лекарственной формы на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно конкретным вариантам осуществления не более 0,8 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно более конкретным вариантам осуществления не более 0,6 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно еще более конкретным вариантам осуществления не более 0,5 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно еще более конкретным вариантам осуществления не более 0,4 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно конкретным вариантам осуществления не более 0,3 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно определенным вариантам осуществления более низкие (например, дневные) дозы соединения формулы (I) и/или более низкое количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов требуется для терапий, не относящихся к раку, как например, для терапий фиброза и/или хронического воспаления. Согласно некоторым вариантам осуществления не более 0,2 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально). Согласно конкретным вариантам осуществления не более 0,1 пероральных лекарственных форм на каждый 1 кг массы индивидуума вводят в день (например, в среднем или максимально).

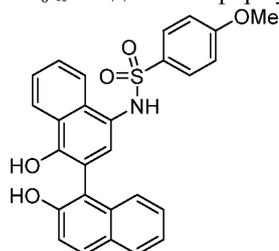
Согласно некоторым вариантам осуществления количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов, как раскрыто в настоящем документе, связано с любой подходящей терапевтической (например, дневной) дозой соединения формулы (I) и/или загрузкой соединения формулы (I) в пероральную лекарственную форму (формы), как например, любой дозой или количеством, описанными в настоящем документе.

Например, согласно некоторым вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит любое подходящее количество соединения формулы (I), как например, составленное согласно любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 30 мг соединения формулы (I). Согласно конкретным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 40 мг соединения формулы (I). Согласно более конкретным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 50 мг соединения формулы (I). Согласно еще более конкретным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 60 мг соединения

формулы (I). Согласно еще более конкретным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 70 мг соединения формулы (I). Согласно конкретным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма, раскрытая в настоящем документе, содержит по меньшей мере 80 мг соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 10 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 15 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 20 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение по меньшей мере 25 мг/кг/день соединения формулы (I) индивидууму.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу достижения у индивидуума улучшенной C_{\max} или $AUC_{0-\infty}$ соединения формулы (I):



(I)

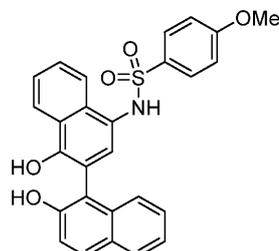
причем улучшенная C_{\max} или $AUC_{0-\infty}$ в по меньшей мере 1,1 больше эффекта, достигаемого при введении другого идентичного количества соединения формулы (I) в составе PEG400 и Labrasol®.

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает протокол введения согласно любому из описанных ранее вариантов осуществления. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят в фармацевтической композиции или в одной или нескольких пероральных лекарственных формах согласно любому из описанных ранее вариантов осуществления.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят в любом подходящем количестве. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят с любым подходящим интервалом введения дозы. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят один раз в день. Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (I) вводят два раза в день.

Следующая ссылочная литература иллюстрирует эффективность соединения формулы (I) в определенных терапиях, описанных в настоящем документе, и включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте: Jung et al., Clin. Cancer Res. 2017, 23(18), 5537-5546; Bharadwaj et al., Oncotarget 2016, 7(18), 26307-26330; Lewis et al., Lung Cancer 2015, 90(2), 182-190; Kettner et al., Clin. Cancer Res. 2019, 25(13), 3996-4013; Gavino et al., Allergy 2016, 71(12), 1684-1692; Hox et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2016, 138(1), 187-199; Silva et al., J. Biol. Chem. 2015, 290(17), 11177-11187; Zhang et al., Cell Metab) 2013, 18(3), 368-379; Pedroza et al., Rheumatology 2018, 57(10), 1838-1850, и Pedroza et al., The FASEB Journal 2016, 30(1), 129-140.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I):



(I)

Согласно определенным вариантам осуществления кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при $8,1 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $18,4 \pm 0,2^\circ$, $21,8 \pm 0,2^\circ$ и $22,6 \pm 0,2^\circ$ два-тета.

Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из $9,6 \pm 0,2^\circ$, $11,4 \pm 0,2^\circ$, $12,7 \pm 0,2^\circ$ и $14,7 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере два пика, выбранные из $9,6 \pm 0,2^\circ$, $11,4 \pm 0,2^\circ$, $12,7 \pm 0,2^\circ$ и $14,7 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере три пика, выбранные из $9,6 \pm 0,2^\circ$, $11,4 \pm 0,2^\circ$, $12,7 \pm 0,2^\circ$ и $14,7 \pm 0,2^\circ$ два-тета. Согласно определенным вариантам осуществления порошковая

дозах 12,8 мг/кг два раза в день (ВІD) из-за неприемлемо высокого количества принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов. Например, субъекту с массой тела 70 кг в когорте 4 потребуется 60 капсул в день, разделенных на дозы два раза в день.

Для того, чтобы уменьшить количество принимаемых пациентом единиц дозирования препаратов и сделать возможным дальнейшее терапевтическое развитие соединения формулы (I), разработали состав второго поколения. Этот состав содержит 80 мг соединения формулы (I) на капсулу. Доза 80 мг уменьшает количество капсул приблизительно в 2,7 раза, субъект массой 70 кг в когорте 4 будет принимать 22 капсулы в день, разделенные на дозы два раза в день. Состав содержит соединение формулы (I), Kolliphor® RH 40 (PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло), PEG600, Полисорбат 20, Labrasol® и лимонную кислоту.

Пример 2. Многокомпонентные составы.

Растворимость соединения формулы (I) оценивали в различных комбинациях вспомогательных веществ, представленных в табл. 3 ниже. Для определения растворимости избыточное количество соединения формулы (I) добавляли к предварительно смешанным комбинациям вспомогательных веществ (в соответствии с относительным соотношением вспомогательных веществ, как показано в табл. 3) и перемешивали на защищенном от света шейкере в течение 2 дней при комнатной температуре для жидких комбинаций вспомогательных веществ. Для полутвердых смесей перемешивание проводили при 50°C в течение 2 дней. Через 2 дня образцы центрифугировали при 14000 оборотах в минуту в течение 10 минут и собирали супернатанты для оценки растворимости соединения формулы (I) (концентрации) в различных комбинациях вспомогательных веществ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Полученные концентрации соединения формулы (I) приведены в табл. 3.

Таблица 3

Растворимость соединения формулы (I) в различных составах

№ смеси вспомогательных веществ	Вспомогательные вещества	Соотношение, масс.%	Концентрация соединения Формулы (I) (мг/г)
1	Labrasol®	30	69,2
	Kolliphor® RH40	45	
	PEG 600	15	
	Полисорбат 80	10	
2	Labrasol®	20	94,3
	Kolliphor® RH40	45	
	PEG 600	15	
	Полисорбат 80	10	
	Transcutol® HP	10	

3	Labrasol®	30	77,5
	Gelucire® 48/16	45	
	PEG 600	15	
	Полисорбат 80	10	
4	Labrasol®	30	57,1
	Gelucire® 44/14	45	
	PEG 600	15	
	Полисорбат 80	10	
5	Kolliphor® RH40	45	63,2
	PEG 600	15	
	Полисорбат 80	10	
	Полиэтиленгликоль	30	
6	Labrasol®	30	95,2
	Kolliphor® RH40	45	
	PEG 600	15	
	Полисорбат 20	10	
7	Kolliphor® RH40	45	86,2
	PEG 600	35	
	Полисорбат 20	10	
	Transcutol® HP	10	
8	Kolliphor® RH40	45	82,5
	PEG 600	30	
	Полисорбат 20	10	
	Labrasol®	15	
9	Kolliphor® RH40	30	93,0
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Labrasol®	20	
10	Labrasol®	15	103,2

	Kolliphor® RH40	30	
	PEG 600	43	
	Полисорбат 20	12	
11	Kolliphor® RH40	40	102,9
	PEG 600	48	
	Полисорбат 20	10	
	Transcutol® HP	2	
12	Kolliphor® RH40	40	79,7
	PEG 600	48	
	Полисорбат 20	10	
	Transcutol® HP	2	
13	Полиэтиленгликоль	20	83,5
	Kolliphor® RH40	40	
	PEG 600	25	
	Полисорбат 20	10	
	Transcutol® HP	5	
14	Kolliphor® RH40	40	90,5
	PEG 600	45	
	Полисорбат 20	10	
	Transcutol® HP	5	
15	Витамин Е TPGS	40	44,2
	PEG 600	50	
	Полисорбат 20	10	
16	Kolliphor® RH40	40	81,2
	PEG 600	30	
	Полисорбат 20	10	
	Саргуол® 90	20	
	Kolliphor® RH40	40	
17	PEG 600	40	97,5
	Полисорбат 20	10	
	Саргуол® 90	10	
18	Витамин Е TPGS	40	68,5
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Сартул® МСМ ЕР	10	
19	Витамин Е TPGS	40	71,1
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Сартул® С8 ЕР	10	
20	Витамин Е TPGS	40	73,3
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Сартул® МСМ	10	

Пример 3. Тестирование дисперсии.

Три иллюстративных состава получали при концентрациях приблизительно на 10% ниже равновесных концентраций, наблюдаемых при анализе растворимости в примере 2 для того, чтобы гарантировать, что соединение формулы (I) не выпадет в осадок во время хранения.

Для приготовления нерасфасованных составов вспомогательные вещества (в соответствии с относительным соотношением вспомогательных веществ, как показано в табл. 4) взвешивали в стеклянных флаконах и взбалтывали на шейкере при 50°C с образованием гомогенных растворов. Затем соединение формулы (I) взвешивали в смесях вспомогательных веществ и помещали при комнатной температуре (Составы А и В) или 50°C (состав С). Полученные смеси защищали от света и перемешивали до полного растворения соединения формулы (I). Состав препаратов представлен в табл. 4.

Таблица 4

Иллюстративные составы

Состав	Вспомогательные вещества	Соотношение, масс. %	Концентрация соединения Формулы (I) (мг/г)
А	Labrasol®	15	90
	Kolliphor® RH40	30	
	PEG 600	43	
	Полисорбат 20	12	
В	Kolliphor® RH40	40	90
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Capryol® 90	10	
С	Витамин Е ТPGS	40	60
	PEG 600	40	
	Полисорбат 20	10	
	Capmul® MCM	10	

Для полного растворения составов А и В требовалось более 24 ч, в то время как состав С полностью растворялся в течение 8 ч. Составы А и В представляли собой темно-красные вязкие растворы, а состав С представлял собой полутвердый раствор.

Пример 4. Дисперсия и характеристика.

Три иллюстративных состава из примера 3 и состав 60:40 Labrasol®/PEG400 (40 мг/мл) тестировали на дисперсность в смоделированных желудочных/кишечных жидкостях. Смоделированный желудочный сок (FaSSGF) (pH 1,6) и смоделированную кишечную жидкость натошак (FaSSIF) (pH 6,5) готовили с использованием порошка FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF в соответствии с инструкциями производителя.

Нерасфасованные составы (0,3 г состава А, 0,3 г состава В, 0,4 г состава С, 0,6 г состава Labrasol®/PEG400) диспергировали в 5 мл FaSSGF (pH 1,6) с получением дисперсий стадии 1. Дисперсии стадии 1 дополнительно разбавляли с использованием FaSSIF (pH 6,5) при соотношении 1:1 (об./об.) с образованием дисперсий стадии 2, которые затем разбавляли еще одним объемом FaSSIF с образованием дисперсий стадии 3. Дисперсии с каждой стадии оценивали по размеру капель с помощью Malvern Nano Series, визуального осмотра и микроскопии. Дисперсии дополнительно разбавляли деионизированной водой для определения размера капель методом динамического светорассеяния (DLS). Результаты исследований размера капель и дисперсии приведены в табл. 5.

Таблица 5

Размер капель составов согласно DLS

Состав	Стадия 1		Стадия 2		Стадия 3	
	Размер (нм)	PdI	Размер (нм)	PdI	Размер (нм)	PdI
А (90 мг/г)	123	0,22	121	0,24	120	0,22
В (90 мг/г)	112	0,23	126	0,38	110	0,26
С (60 мг/г)	25	0,21	23	0,18	19	0,15
Labrasol®/PEG400 (40 мг/г)	3024	0,60	2976	0,39	680	0,87

PdI = индекс полидисперсности.

Размер капель состава А и состава В находился в диапазоне от 110 нм до 130 нм с индексами полидисперсности (PdI) 0,2 или 0,3, в то время как состав С имел меньший размер капель приблизительно 20 нм. Напротив, состав Labrasol®/PEG400 показал большие и неоднородные размер и распределение капель.

После диспергирования состав А, состав В и состав Labrasol®/PEG400 представляли собой белые непрозрачные эмульсии, в то время как состав С представлял собой прозрачный раствор, например, из-за небольшого размера капель. После выдерживания без перемешивания в течение 30 мин состав Labrasol®/PEG400 слипался на дне флаконов, в то время как иллюстративные составы оставались в виде эмульсий. Через 2 часа состав В флокулировал.

Сразу после диспергирования дисперсии анализировали под микроскопом. Однородные капли наблюдали для состава А и состава В для всех трех стадий диспергирования. В составе С капель не наблюдалось, например, из-за малого размера капель. Дисперсии состава Labrasol®/PEG400 показали разный размер капель, что соответствует наблюдениям, полученным при измерении динамического светорассеяния.

Также проанализировали профили растворения в смоделированных жидкостях желудочно-кишечного тракта, при этом составы А и С оба показали сравнимое (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% или т.п.) или улучшенное высвобождение в системах смоделированных жидкостях желудочно-кишечного тракта по сравнению с составом Labrasol®/PEG400, как показано на фиг. 2 и фиг. 3.

Пример 5. Тестирование стабильности.

Исследования показали, что соединение формулы (I) подвержено окислению. Стабильность анализировали с использованием различных антиоксидантов. Нерасфасованную композицию, содержащую Kolliphor® RH 40, PEG600, Полисорбат 80, Labrasol® и Transcutol® HP (45:15:10:20:10 по массе), готовили с концентрацией соединения формулы (I) 60 мг/г. Антиоксиданты, включая витамин Е (0,05 мас.%), аскорбилпальмитат (0,05 мас.%), бутилированный гидрокситолуол (0,005 мас.%) и триэтилцитрат (0,7 мас.%) растворяли/диспергировали в нерасфасованном составе, соответственно. Полученные образцы помещали при комнатной температуре в стеклянные флаконы и защищали от света. Чистоту образцов контролировали с помощью ВЭЖХ через 0, 3 и 8 недель. Результаты испытания стабильности представлены в табл. 6.

Таблица 6

Испытание стабильности

Антиоксиданты	0 недель	3 недель	8 недель
	Область чистоты API (%)	Область чистоты API (%)	Область чистоты API (%)
Без антиоксиданта	99,05	79,93	87,15
Витамин Е	98,95	80,14	89,48
Аскорбилпальмитат	98,80	83,65	90,59
Бутилированный гидрокситолуол	98,96	81,08	88,76
Триэтилцитрат	98,51	80,58	88,82

0,05 мас.% аскорбилпальмитата показали лучший антиоксидантный эффект по сравнению с другими тестируемыми антиоксидантами.

Для подтверждения эффективности антиоксидантов готовили состав А и состав С при концентрациях 90 мг/г и 60 мг/г, соответственно, с добавлением или без добавления 0,5 мас.% лимонной кислоты. Полученные составы помещали в камеру стабильности при комнатной температуре и относительной влажности 60%, а их чистоту контролировали в течение 5 месяцев. Состав Labrasol®/PEG400 с 0,5 мас.% лимонной кислоты тестировали в качестве контроля. Результаты этого исследования стабильности представлены в табл. 7.

Таблица 7

Составы	Эффективность антиоксиданта					
	0 месяцев		2 месяца		5 месяцев	
	Область API (%)	чистоты	Область API (%)	чистоты	Область API (%)	чистоты
Labrasol®/PEG400 + 0,5% Лимонной кислоты	95,3		96,1		99,6	
Состав А + 0,5% Лимонной кислоты	90,7		92,6		98,3	
Состав А	76,6		84,6		83,6	
Состав С + 0,5% Лимонной кислоты	92,8		96,9		N/A	
Состав С	89,3		91,4		N/A	

Через два месяца чистота соединения формулы (I) была значительно ниже в образцах без лимонной кислоты. Для состава А с лимонной кислотой чистота соединения формулы (I) составляла 92,6% по сравнению с 84,6% для того же нерасфасованного раствора без лимонной кислоты. Аналогичный защитный эффект против окисления показала лимонная кислота и в составе С. Через 5 месяцев состав А с лимонной кислотой имел чистоту 98,3% по сравнению с 83,6% без лимонной кислоты, что подтверждает значимость лимонной кислоты в качестве антиоксиданта для обеспечения долгосрочной стабильности соединения формулы (I).

Состав D содержит соединение формулы (I), растворенное при концентрации 92 мг/г в смеси Kolliphor® RH 40 (PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло), PEG600, Полисорбата 20, Labrasol® и лимонной кислоты. Доза 80 мг достигается путем заполнения 0,87 г в капсулу размера 00. Состав состава D показан в табл. 8.

Таблица 8

Состав D		
Компонент	масс./масс.%	Количество на капсулу 80 мг
Kolliphor® RH 40	27,09	236 мг
PEG600	38,83	338 мг
Полисорбат 20	10,84	94 мг
Labrasol®	13,54	118 мг
Лимонная кислота	0,50	4 мг
Соединение Формулы (I)	9,20	80 мг

Пример 6. Испытание стабильности.

Стабильность состава D оценивали в нерасфасованном растворе состава при 5 и 25°C в течение 5 месяцев. Результаты исследования стабильности представлены в табл. 9.

Таблица 9

Стабильность в течение 5 месяцев	
Температура	API
5 °C	99,9%
25 °C	98,3%

Пример 7. Исследование фармакокинетики на крысах (PK).

Фармакокинетику состава D и составов Labrasol®/PEG400 сравнивали в исследовании на крысах. Однократную пероральную дозу 25 мг/кг соединения формулы (I) вводили четырем группам. Объемы доз для групп 1-4 составляли 10, 10, 10 и 3 мл/кг, соответственно. Группа 1 получала чистый (неразбавленный) состав Labrasol®/PEG400. Группа 2 получала состав Labrasol®/PEG400, разведенный в виде дисперсии масло-в-воде 1:9. Группа 3 получала состав D, разведенный в виде дисперсии масло-в-воде 1:9. Группа 4 получала состав D, разведенный в виде дисперсии масло-в-воде 1:2. Схема исследования фармакокинетики на крысах представлена на фиг. 4.

Образцы крови собирали в течение 48-часового периода до введения дозы с интервалами 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 и 48 ч. Концентрацию соединения формулы (I) определяли с помощью валидированного анализа ЖХ/МС/МС. Некомпаратментные фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью Phoenix WinNonlin (v8.1). Полученные таким образом сравнительные фармакокинетические параметры приведены в табл. 10.

Таблица 10

Обобщение сравнительных параметров РК крыс после введения дозы 25 мг/кг

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Состав	Labrasol®/PEG400	Labrasol®/PEG400	D	D
Разбавление	чистый	1:9	1:9	1:2
Объем	10	10	10	3
Доза (мг/кг)	24,4	20,4	25,7	26,3
T _{max} (ч)	8	4	1	1
C _{max} (нг/мл)	5,560	7,340	11,200	16,700
C _{max_D} (кг*нг/мл/мг)	228	360	436	635
AUC _{last} (ч*нг/мл)	115,000	75,600	129,000	121,000
AUC _{∞_D_obs} (ч*кг*нг/мл/мг)	4750	3790	5070	4610
Период полувыведения из плазмы (ч)	6,11	7,89	6,94	5,12

Как в чистом виде, так и в виде дисперсии масло-в-воде препараты состава Labrasol®/PEG400 показали более низкую скорость всасывания при пероральном приеме по сравнению с препаратами состава D, о чем свидетельствуют более высокие значения T_{max}, наблюдаемые для групп 1 и 2 (8 и 4 ч, соответственно, по сравнению с 1 ч). Оба препарата состава D также приводили к более высоким значениям C_{max} (11200 и 16700 нг/мл) по сравнению с группами Labrasol®/PEG400 (5560 и 7340 нг/мл). Это различие в 2-3 раза, вероятно, связано с более быстрым всасыванием состава D.

Общее системное воздействие (AUC_{last}) препаратов состава D (129000 и 121000 ч*нг/мл) было сравнимо (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% или т.п.) с чистым составом Labrasol®/PEG400 (115000 ч*нг/мл). Препарат в виде дисперсии масло-в-воде состава Labrasol®/PEG400 привел к наименьшему системному воздействию (75600 ч*нг/мл). Когда AUC нормализовали по дозе от 0 до бесконечности (AUC_{∞_D_obs}), значения групп 1, 3 и 4 были сопоставимы (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% или т.п.) при 4754, 5070 и 4610 ч*кг*нг/мл/мг, соответственно. Только препарат в виде дисперсии масло-в-воде состава Labrasol®/PEG400 привел к меньшему значению (3790 ч*кг*нг/мл/мг).

Различные соотношения дисперсии и объемы доз двух препаратов состава D (3 мл для 1:2 и 10 мл для 1:9) не приводили к различиям в системном воздействии, о чем свидетельствуют аналогичные значения AUC_{last}. Таким образом, более высокое значение C_{max} препарата 1:2 по сравнению с препаратом состава D 1:9, по-видимому, связано со скоростью всасывания, а не с различиями в системном воздействии. Это наблюдение дополнительно подтверждается сопоставимыми (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% и т.п.) значениями AUC_{∞_D_obs} (5070 по сравнению с 4610 ч*кг*нг/мл/мг) для препаратов 1:9 и 1:2, соответственно.

Чистый препарат состава Labrasol®/PEG400 показал сопоставимое (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% или подобное) общее системное воздействие (AUC_{last}) и нормализованное по дозе AUC (AUC_{∞_D_obs}) для обоих препаратов состава D. Препарат состава 1:9 Labrasol®/PEG400 имеет заметно более низкие значения AUC_{last} и AUC_{∞_D_obs}, но более высокие значения C_{max} и C_{max_D} по сравнению с чистым препаратом. Препарат 1:9 также показал самый длительный период полувыведения из плазмы (7,89 ч). В совокупности эти параметры указывают на то, что препарат 1:9 имеет измененный профиль всасывания по сравнению с чистым препаратом. Эта разница в профиле всасывания повлияла на общее воздействие и, возможно, была причиной замедленного выведения.

Оба препарата состава D показали сопоставимое (например, приблизительно 80-120%, приблизительно 90-110% или подобное) общее системное воздействие (AUC) и время полувыведения из плазмы с чистым препаратом состава Labrasol®/PEG400. Состав D приводил к повышенной скорости всасывания со сниженным T_{max} и повышенным C_{max} по сравнению с составом Labrasol®/PEG400.

Пример 8. Исследование фармакокинетики (ПК) у людей (2-компонентное).

В настоящем исследовании суммированы фармакокинетические данные, полученные для 13 субъектов-людей, получавших двухкомпонентную систему состава по примеру 1. Субъектов 1, 4, 6 и 7 включали в когорту 1 (3,2 мг/кг/день), субъектов 8, 9 и 10 включали в когорту 2 (6,4 мг/кг/день), а субъектов 11, 12, 15, 16, 19 и 20 включали в когорту 3 (12,8 мг/кг/день). Образцы плазмы первой дозы BID в цикле 1/день 1 анализировали для всех 13 субъектов. Уровни дозы достигались при дозировании BID. Таким образом, для когорты 1 3,2 мг/кг/день составляли 1,6 мг/кг BID, для когорты 2, 6,4 мг/кг/день составляли 3,2 мг/кг BID, а для когорты 3 12,8 мг/кг/день составляли 6,4 мг/кг BID.

Индивидуальные фармакокинетические параметры по когортам для 12-часового курса однократной

дозы у субъекта приведены на фиг. 5.

Индивидуумы в когорте 1 (1,6 мг/кг BID) показали T_{max} в интервале от 0,82 до 4 ч и C_{max} в интервале от 735 до 1380 нг/мл. C_{max} , нормализованная по дозе, (C_{max_D}) была в интервале от 4,9 до 9,2 нг/мл/мг. AUC_{last} была в интервале от 5430 до 7640 ч*нг/мл. При нормализации по дозе AUC_{last_D} была в интервале от 30,1 до 43,8 ч*нг/мл/мг.

Индивидуумы в когорте 2 (3,2 мг/кг BID) показали T_{max} в интервале от 1,1 до 2 ч и C_{max} в интервале от 1910 до 3260 нг/мл. C_{max} , нормализованная по дозе, (C_{max_D}) была в интервале от 6,2 до 12,1 нг/мл/мг. AUC_{last} была в интервале от 11700 до 19800 ч*нг/мл. При нормализации по дозе AUC_{last_D} была в интервале от 32,5 до 73,3 ч*нг/мл/мг.

Индивидуумы в когорте 3 (6,4 мг/кг BID) показали T_{max} в интервале от 1 до 6,1 ч и C_{max} в интервале от 2220 до 3730 нг/мл. C_{max} , нормализованная по дозе, (C_{max_D}) была в интервале от 4,91 до 7,77 нг/мл/мг. AUC_{last} была в интервале от 12700 до 29200 ч*нг/мл. При нормализации по дозе AUC_{last_D} была в интервале от 28,2 до 60,8 ч*нг/мл/мг.

Средние фармакокинетические параметры по когорте для 12-часового курса однократной дозы приведены на фиг. 6.

Когорта 1 показала средние значения T_{max} , C_{max} , C_{max_D} , AUC_{last} и AUC_{last_D} 1,91 ч, 1,090 нг/мл, 6,33 нг/мл/мг, 6,360 ч*нг/мл и 36,9 ч*нг/мл/мг, соответственно.

Когорта 2 показала средние значения T_{max} , C_{max} , C_{max_D} , AUC_{last} и AUC_{last_D} 1,39 ч, 2,460 нг/мл, 8,73 нг/мл/мг, 14,800 ч*нг/мл и 53 ч*нг/мл/мг, соответственно.

Когорта 3 показала средние значения T_{max} , C_{max} , C_{max_D} , AUC_{last} и AUC_{last_D} 2,74 ч, 2,690 нг/мл, 5,81 нг/мл/мг, 19,200 ч*нг/мл и 41,7 ч*нг/мл/мг, соответственно.

Пример 9. Высушенные распылением дисперсии (SDD) и составы наносуспензий.

Высушенную распылением дисперсию (SDD) состава соединения формулы (I) готовили следующим образом. Высушенную распылением дисперсию соединения формулы (I) в EUDRAGIT® E PO (375 мг, 20% загрузка лекарственным средством) суспендировали в растворе 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) 603/0,2% Tween 80 (30 мл) в течение 30 с встряхивания с последующим 15-минутным перемешиванием магнитной мешалкой. Полученную суспензию осторожно встряхивали в течение 15 с перед дозированием.

Наносуспензию соединения формулы (I) готовили следующим образом. Наносуспензию соединения формулы (I) в 1% Tween80 (1,0 мл, 101,37 мг/мл) встряхивали в течение 15-20 с и затем переносили в воду USP (39,5 мл). Полученную суспензию встряхивали в течение 15-20 с перед дозированием.

При исследовании фармакокинетики на крысах высушенная распылением дисперсия и наносуспензия привели к результатам, показанным на фиг. 7. Как показано, наносуспензия и состав SDD не только значительно уступали многокомпонентным составам, раскрытым в настоящем документе, но также уступали двухкомпонентному составу (Labrasol®/PEG400), а также по C_{max} и AUC.

Пример 10. Исследование биодоступности и фармакокинетики (PK) у людей, сравнивающее двухкомпонентный состав и состав самоэмульгирующейся дисперсии лекарственного средства (SEDD).

В общей сложности 14 субъектам с диагнозом рак на поздних стадиях вводили соединение формулы (I) при дозе 12,8 мг/кг/день с использованием двухкомпонентной (Labrasol®/PEG400) системы состава из примера 1 (8 субъектов) или при дозе 12,8 мг/кг/день с использованием состава SEDD, описанного в примерах 1 и 5 (6 субъектов). Концентрации соединения формулы (I) в плазме использовали для оценки пероральной биодоступности и фармакокинетики.

Сбор крови. Забор крови для оценки фармакокинетики выполняли в следующие моменты времени для цикла 1/день 1 (C1/D1): до введения дозы, 1, 2, 4, 6, 8, 11:59 ч после первой дозы) и в момент 23:59 ч после первой дозы (перед третьей дозой). Допускали вариабельность временных точек: ± 15 мин для 1-, 2- и 4-часовых временных точек и ± 30 минут для 6-, 8-, 12- и 24-часовых временных точек.

Результаты.

Данные PK для людей в течение 12-часового периода времени.

Образцы плазмы из первой дозы BID (6,4 мг/кг) в цикле 1/день 1 анализировали для всех 14 субъектов. Средняя площадь под кривой (AUC), контролирующая дозу и массу тела, составляла 2982 нг*ч/мл в когорте, получающей состав Labrasol®/PEG, и 5198 нг*ч/мл в когорте, получающей состав D. Это привело к 74% увеличению воздействия лекарственного средства в плазме среди когорты, получающей состав D, как показано на фиг. 8.

Безопасность.

Помимо улучшенной AUC, состав SEDD (состав D) продемонстрировал улучшенный профиль безопасности. Четверо из 8 субъектов в когорте, получавшей состав Labrasol®/PEG, сообщили о нежелательных явлениях (AE), которые считались связанными с лекарственным средством в составе Labrasol®/PEG, включая 3 явления 3 степени.

Ни один субъект в когорте, получавшей состав D, не сообщил о каких-либо событиях, связанных с лекарственным средством, дозированным в составе SEDD, как указано в табл. 11.

Таблица 11

Анализ безопасности субъектов, получавших дозу 12,8 мг/кг/день

Состав/ Тип нежелательных явлений	Число зарегистрированных АЕ	Число субъектов, сообщивших о АЕ
Доза состава Labrasol®/PEG (n=8)	19	4
Конституциональное**		
Степень 1	3	
Степень 2	3	
Желудочно-кишечное		
Степень 1	5	
Степень 2	5	
Степень 3	3	
Доза состава D (n=6)	0	0

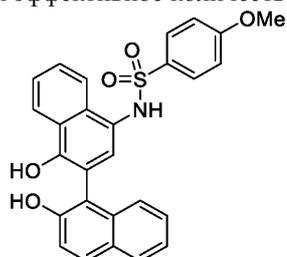
* Анализ безопасности основан на данных 14 пациентов, получавших лечение при дозе 12,8 мг/кг/день. ** Конституциональный включает усталость, изменения аппетита и потерю веса.

Хотя в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники очевидны многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за объем настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении настоящего изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I):



(I)

b) глицеридный эмульгатор, причем глицеридный эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора от 1:1 до 1:2,

c) солюбилизатор, выбранный из группы, состоящей из: полиоксильного касторового масла или витамин Е полиэтиленгликоль сукцината (TPGS), причем солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от 1:1 до 1:5,

d) полиэтиленгликоль (PEG), причем полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от 1:2 до 1:6,

e) полисорбат, причем полисорбат присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полисорбата от 2:1 до 1:2, и

f) антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из: витамина Е, аскорбилпальмитата, бутилированного гидрокситолуола, триэтилцитрата или лимонной кислоты, причем антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от 10:1 до 30:1.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где глицеридный эмульгатор содержит необязательно полигликозилированный (полигликозилированные) моно-, ди- и/или триглицерид (моно-, ди- и/или триглицериды) со средней и/или длинной цепью.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где солюбилизатор представляет собой полиоксильное касторовое масло.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где полиоксильное касторовое масло представляет собой PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где полиэтиленгликоль (PEG) имеет среднюю молекулярную массу от 200 до 1000 Да, такую как от 500 до 700 Да или от 550 до 650 Да, или 600 Да.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где полисорбат представляет собой полисорбат 20.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где антиоксидант представляет собой лимонную кислоту.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая соразстворитель, такой как Transcutol®.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, содержащая по меньшей мере 40 мг, таких как, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг или по меньшей мере 75 мг соединения формулы (I).

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, где глицеридный эмульгатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и эмульгатора 1:1,5.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, где солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора от 1:2 до 1:4.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, где солюбилизатор присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и солюбилизатора 1:3.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, где полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля от 1:3 до 1:5.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, где полиэтиленгликоль присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полиэтиленгликоля 1:4.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, где полисорбат присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полисорбата от 1:1 до 1:2.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-15, где полисорбат присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и полисорбата 1:1.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, где антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта от 15:1 до 25:1.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, где антиоксидант присутствует в композиции при массовом соотношении соединения формулы (I) и антиоксиданта 20:1.

19. Пероральная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп.1-18, содержащуюся внутри капсулы.

20. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы по п.19 для лечения рака ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

21. Применение по п.20, где рак представляет собой рак головы и шеи, рак легких, рак печени, рак молочной железы, рак яичников, рак толстой кишки, множественную миелому, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, миелодиспластический синдром, лейкоз, лимфому, нейроblastому, рак почки или метастатическую меланому.

22. Применение по п.20 или 21, где рак представляет собой рак головы и шеи, рак легких, рак печени, рак молочной железы, рак яичников, рак толстой кишки, множественную миелому, лейкоз или рак поджелудочной железы.

23. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы по п.19 для лечения фиброза ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

24. Применение по п.23, где фиброз связан с фиброзом легких, фиброзом кишечника, фиброзом поджелудочной железы, артрофиброзом, фиброзом печени, фиброзом ретроперитонеального пространства, миелофиброзом, фиброзом кожи, неалкогольной жировой болезнью печени, стеатогепатитом или системной склеродермией.

25. Применение по п.23 или 24, где фиброз связан с фиброзом легких, неалкогольной жировой болезнью печени, стеатогепатитом или системной склеродермией.

26. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы по п.19 для лечения хронического воспаления ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

27. Применение по п.26, где хроническое воспаление связано с воспалительной болезнью кишечника (IBD), такой как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, астмой, анафилаксией, раковой кахексией, кахексией при хроническом заболевании почек, неалкогольным стеатогепатитом (NASH), псориазом, увеитом, склеритом, рассеянным склерозом или панкреатитом.

28. Применение по п.26 или 27, где хроническое воспаление связано с воспалительной болезнью кишечника (IBD), неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, астмой, анафилаксией, раковой кахексией, кахексией при хроническом заболевании почек или неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

29. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарствен-

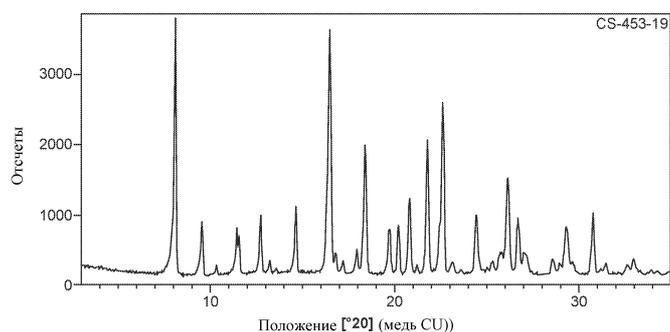
ной формы по п.19 для лечения индуцированной химиотерапией периферической невропатии ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

30. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы п.19 для лечения диабетической невропатии ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

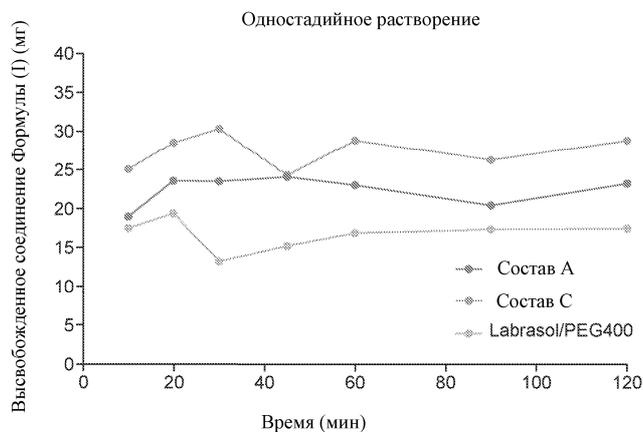
31. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы по п.19 для лечения семейной амилоидной полинейропатии ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

32. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы по п.19 для лечения кахексии ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.

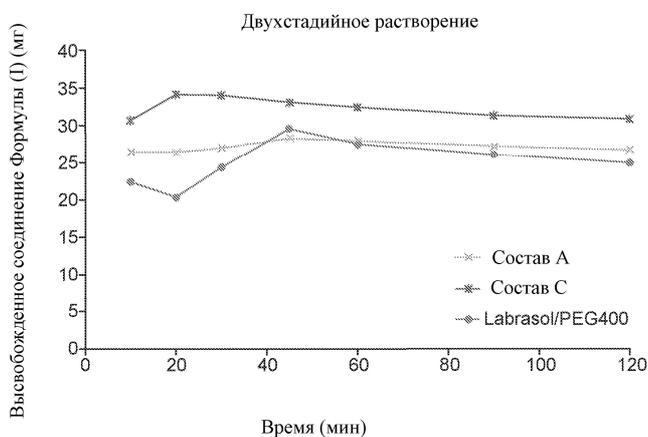
33. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 или пероральной лекарственной формы п.19 для лечения анафилаксии ингибированием передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) у индивидуума, нуждающегося в этом.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

№ группы	число крыс	Состав	Концентрация (мг/мл)	Премедикация водной дисперсией (Состав: вода)	Концентрация конечного раствора для дозирования (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Доза (мг/кг)
1	6	Labrasol/PEG400	2.5	нет	2.5	10	25
2	6	Labrasol/PEG400	2.5	1:9	2.5	10	25
3	6	Состав D	2.5	1:9	2.5	10	25
4	6	Состав D	2.5	1:2	8.3	3	25

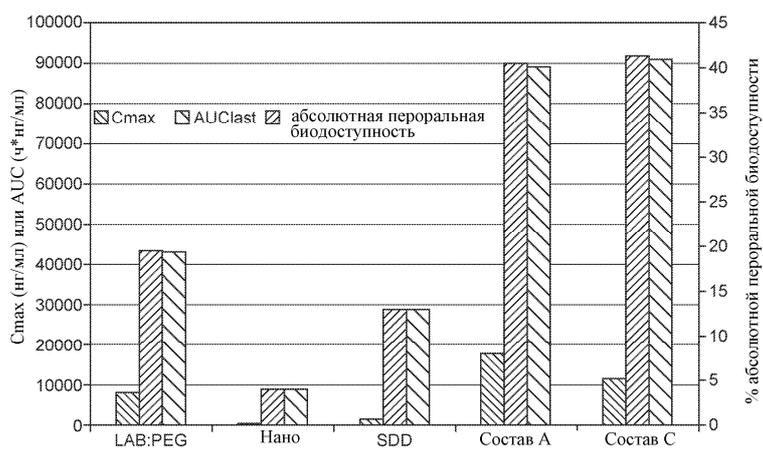
Фиг. 4

Параметр	Единицы	Идентификатор субъекта												
		Когорта 1 (1,6 мг/кг)				Когорта 2 (3,2 мг/кг)			Когорта 3 (6,4 мг/кг)					
		1	4	6	7	8	9	10	11	12	15	16	19	20
		Оценка												
Доза	мг	180	219	150	150	360	240	270	450	570	420	480	450	420
T _{max}	ч	0.817	4	1	1.83	2	1.08	1.08	6.08	2.08	2	4.17	1.08	1
C _{max}	нг/мл	1030	1200	1380	735	2200	1910	3260	2260	2800	2220	3730	2320	2820
C _{max-D}	нг/мл/мг	5.72	5.48	9.2	4.9	6.17	7.96	12.1	5.02	4.91	5.29	7.77	5.16	6.71
AUC _{last}	ч*нг/мл	5430	7640	6560	5800	11700	12800	19800	20400	17200	21400	29200	12700	14600
AUC _{last-D}	ч*нг/мл/мг	30.1	34.9	43.8	38.7	32.5	53.3	73.3	45.4	30.1	50.9	60.8	28.2	34.8
T _{1/2}	ч	6.74	6.5	5.52	13.3	5.21	3.34	8.28	12.6	12.5	12.3	28.9	7.16	3.88
лямбда_z_нижняя	ч	4	4	6	6	6	6	4	6.08	4.22	4	5.93	6	1
лямбда_z_верхняя	ч	11.6	11.8	11.8	12.7	12	11.5	11.7	11.5	11.7	11.6	11.7	11.8	11.8
№_точки_лямбда_z		4	4	3	3	3	3	4	3	4	3	3	3	6
Rs _q _установленная		0.913	0.668	0.99	1	0.983	0.999	0.927	0.967	0.878	0.91	0.913	0.955	0.982

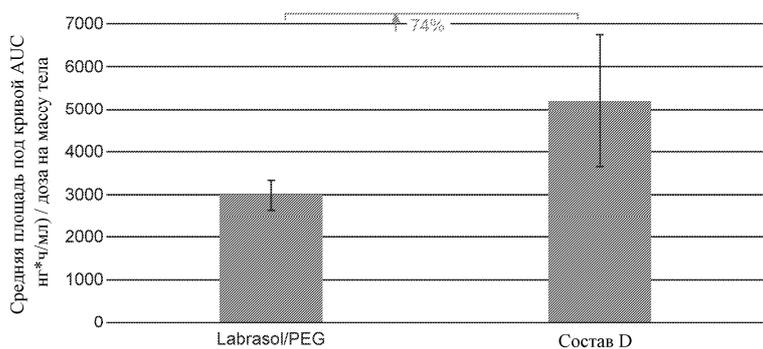
Фиг. 5

Параметр	Единицы	Когорта 1 (1,6 мг/кг)			Когорта 2 (3,2 мг/кг)			Когорта 3 (6,4 мг/кг)		
		N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD
Доза	мг	4	175	32.7	3	290	62.4	6	465	56.1
T _{max}	ч	4	1.91	1.46	3	1.39	0.529	6	2.74	2
C _{max}	нг/мл	4	1090	274	3	2460	707	6	2690	575
C _{max-D}	нг/мл/мг	4	6.33	1.95	3	8.73	3.03	6	5.81	1.17
AUC _{last}	ч*нг/мл	4	6360	976	3	14800	4380	6	19200	5890
AUC _{last-D}	ч*нг/мл/мг	4	36.9	5.77	3	53	20.4	6	41.7	12.9
HL_лямбда_z (T1/2)	ч	4	8.01	3.54	3	5.61	2.49	6	12.9	8.61
лямбда_z_нижняя	ч	4	5	1.15	3	5.33	1.15	6	4.54	1.97
лямбда_z_верхняя	ч	4	12	0.487	3	11.7	0.243	6	11.7	0.119
№_точки_лямбда_z		4	3.5	0.577	3	3.33	0.577	6	3.67	1.21
Rs _q _установленная		4	0.891	0.153	3	0.97	0.038	6	0.934	0.04
AUC_%Extrap_obs	%	4	34.8	12.8	3	22.9	13	6	47.5	23.7

Фиг. 6



Фиг. 7



Плankи погрешностей, рассчитанные путем деления стандартного отклонения выборки на квадратный корень размера выборки

Фиг. 8

