

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046729**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.17

(21) Номер заявки
202191904

(22) Дата подачи заявки
2020.01.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-3-ФТОРБЕНЗОНИТРИЛ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/790,229

(32) 2019.01.09

(33) US

(43) 2021.10.04

(86) PCT/US2020/012649

(87) WO 2020/146441 2020.07.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Агравал Анджали, Чэнь Мин Дж.,
Карки Шиама Бабу, Тул Праджвал
Гунвантх, Виски Дора, Се Жуйминь
(US)**

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

(56) P. ULLMANN: "Excipient selection for compounded pharmaceutical capsules: they're only fillers, right?", AUSTRALIAN JOURNAL OF PHARMACY, vol. 98, no. 1164, 1 August 2017 (2017-08-01), pages 78-83, XP55679096, figure 2; table 2

WO-A1-2019226761

US-A1-2019008852

(57) В изобретении представлены фармацевтические композиции (например, лекарственные формы для перорального применения), содержащие (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, а также носитель или разбавитель. В данном документе также представлены способы получения и способы применения фармацевтических композиций.

B1

046729

046729

B1

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/790229, поданной 9 января 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники

В данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензо нитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, а также носитель или разбавитель. Способы применения таких фармацевтических композиций для лечения, профилактики и управления различными расстройствами также предусмотрены в данном документе.

2. Уровень техники

Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток костного мозга. Обычно плазматические клетки вырабатывают антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост этих клеток приводит к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома представляет собой вторую по частоте гематологическую злокачественную опухоль, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома вызывает высокий уровень белков в крови, моче и органах, включая, помимо прочего, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин, за исключением некоторых пациентов (по оценкам, от 1% до 5%), миеломные клетки которых не секретируют эти белки (так называемая несекреторная миелома). М-белок, сокращенно от моноклонального белка, также известного как парапротеин, представляет собой особенно аномальный белок, продуцируемый плазматическими клетками миеломы, и его можно найти в крови или моче почти всех пациентов с множественной миеломой, за исключением пациентов с несекреторной миеломой или миеломные клетки которой продуцируют легкие цепи иммуноглобулина с тяжелой цепью.

Скелетные симптомы, включая боль в костях, являются одними из наиболее клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки выделяют факторы, стимулирующие остеокласты (включая IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, вызывая литические поражения; гиперкальциемия представляет собой еще один симптом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предотвращать апоптоз или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза обнаруживаются радиологически определяемые поражения скелета, связанные с миеломой. Другие общие клинические симптомы множественной миеломы включают полинейропатию, анемию, повышенную вязкость, инфекции и почечную недостаточность.

Современная терапия множественной миеломы может включать одно или несколько из хирургических вмешательств, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для уничтожения множественных миеломных клеток у пациента. Все современные терапевтические подходы представляют для пациента значительные недостатки.

В последнее десятилетие новые терапевтические агенты, в частности иммуномодулирующие препараты, такие как леналидомид и помалидомид, значительно увеличили частоту ответа и увеличили выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с множественной миеломой. Однако стойкие уровни остаточной болезни, которые ниже чувствительности морфологии костного мозга (BM), электрофореза белков с иммунофиксацией и количественного определения легкой цепи, существуют у многих пациентов с множественной миеломой даже после того, как эти пациенты достигли полного ответа (CR), и со временем вызовет рецидив болезни. Минимальная остаточная болезнь (MRD) при миеломе является независимым предиктором выживаемости без прогрессирования (PFS) и рассматривается в качестве суррогатной конечной точки исследования для улучшения определения эффективных методов лечения, особенно для предварительных исследований, которые в настоящее время требуют от 5 до 10 лет катамнестического наблюдения для выявления различий в выживаемости. Таким образом, мониторинг минимальной остаточной болезни (MRD) у пациентов с множественной миеломой обеспечивает прогностическую ценность для прогнозирования PFS и OS и принятия решений о лечении. Для обнаружения минимальной остаточной болезни (MRD) при миеломе можно использовать порог 0,01% (10^{-4}) после лечения, т. е. наличие 10^{-4} клеток или меньше клеток множественной миеломы в процентах от общего количества моноклеарных клеток костного мозга считается MRD-отрицательный и имеющий 10^{-4} клеток или выше MRD-положительный. Порог 10^{-4} MRD изначально был основан на технических возможностях, но теперь возможно количественное определение MRD при 10^{-5} с помощью проточной цитометрии и 10^{-6} с помощью высокопроизводительного секвенирования. (Rawstron et al., Blood 2015;125(12):1932-1935). Методы измерения MRD включают секвенирование ДНК VDJ, полимеразную цепную реакцию (PCR) (включая аллель-специфичную PCR, ASO-PCR) и многопараметрическую проточную цитометрию (MPF). Анализы MRD, например, основанные на измерении профиля клонотипов, также описаны в патенте США № 8628927, выданном Faham et al., который включен в данное описание в качестве ссылки.

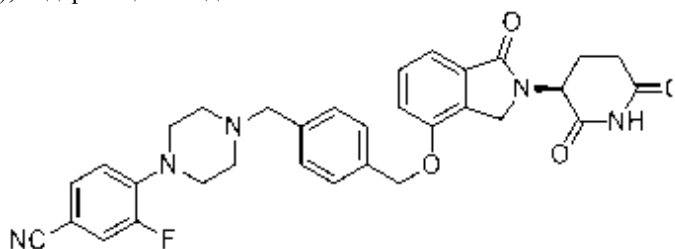
Существует значительная потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, профилактики и ведения множественной миеломы, в том числе для пациентов, у которых

множественная миелома впервые диагностирована или которые не поддаются стандартному лечению, при одновременном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, связанных с обычными методами лечения.

Разнообразие возможных фармацевтических композиций (например, пероральных лекарственных форм, содержащих различные наполнители) создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор фармацевтических композиций имеют большое значение для разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

3. Сущность изобретения

В данном документе предложены фармацевтические композиции (например, пероральные лекарственные формы), содержащие соединение 1:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель. Соединение 1 имеет химическое название (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. В данном документе также представлены способы приготовления фармацевтических композиций.

В одном варианте реализации носитель или разбавитель представляет собой маннит. В одном варианте реализации носитель или разбавитель представляет собой смесь крахмала и лактозы.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции представляют собой полезные составы для применения у животных или людей. Таким образом, варианты реализации в данном документе охватывают использование этих фармацевтических композиций в качестве конечного лекарственного продукта. В некоторых вариантах реализации представлены фармацевтические композиции, полезные для изготовления конечных лекарственных форм с улучшенными свойствами, например, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости наполнителей, среди прочего, которые необходимы для производства, обработки, приготовления и/или хранения готовых лекарственных препаратов.

Также представлены фармацевтические композиции, составленные для введения подходящим путем и средствами, содержащими эффективные концентрации Соединения 1, представленного в данном документе. В одном варианте реализации фармацевтические композиции представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В одном варианте реализации фармацевтические композиции представляют собой пероральные лекарственные формы с немедленным высвобождением (IR).

В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения множественной миеломы. В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения множественной миеломы. В одном варианте реализации фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для устранения множественной миеломы.

В одном варианте реализации в данном документе представлены способы лечения множественной миеломы, включающие введение фармацевтических композиций, представленных в данном документе. В данном документе также представлены комбинированные терапии с использованием фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в сочетании с терапией, например, другим фармацевтическим агентом, обладающим активностью против множественной миеломы или ее симптомов. Примеры терапий в рамках способов включают, но не ограничиваются ими, хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию и их комбинации.

Кроме того, предоставляется фармацевтическая упаковка или набор, включающий один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. С таким контейнером(ами) необязательно может быть связано уведомление в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических или биологических продуктов, причем уведомление отражает одобрение агентства по производству, использованию для продажи для введения человеку. На упаковке или наборе может быть указана информация о способе введения, последовательности введения лекарственного

средства (например, отдельно, последовательно или одновременно) или тому подобное.

Также предоставлены способы приготовления фармацевтических композиций, представленных в данном документе. В одном варианте реализации способ включает покрытие активного ингредиента гидрофобным диоксидом кремния.

Эти и другие аспекты объекта изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к нижеследующему подробному описанию.

4. Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена типичная картина порошковой рентгеновской дифракции (пРСА) формы К свободного основания соединения 1.

На фиг. 2 представлена типичная картина пРСА формы К' свободного основания соединения 1.

На фиг. 3 показаны данные по примесям при гидролизе и окислении в исследовании бинарной совместимости.

На фиг. 4 показаны данные по хиральным примесям в исследовании бинарной совместимости.

На фиг. 5А, фиг. 5В, фиг. 5С и фиг. 5D показаны профили стабильности различных капсул в отношении продуктов разложения при относительном времени удерживания (RRT) 4,2 мин, 7,1 мин, 7,6 мин и 11,3 мин, соответственно.

На фиг. 6 показаны профили хиральных примесей различных капсул.

На фиг. 7 показано двухэтапное растворение 2 мг составов при рН 2 (0-90 мин) и 6,8 (90-150 мин).

На фиг. 8 показаны сравнительные профили высвобождения при растворении Cap-25, Cap-29, Cap-33 и Cap-34.

На фиг. 9 показана ускоренная оценка стабильности состава смеси в капсулах (ВІС) на основе маннита и крахмала-лактозы.

На фиг. 10 показана сравнительная ускоренная оценка стабильности ВІС составов на основе маннита с фумаровой кислотой и малеиновой кислотой.

На фиг. 11 показаны сравнительные профили химического разложения ВІС составов на основе маннита с фумаровой кислотой и малеиновой кислотой.

На фиг. 12 показаны сравнительные профили окислительного разложения (окисление-1) составов ВІС на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями по сравнению с составами без разрыхлителя и составами ВІС на основе маннита.

На фиг. 13 показаны сравнительные профили окислительной деструкции (окисление-2) составов ВІС на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями по сравнению с составами без разрыхлителя и составами ВІС на основе маннита.

На фиг. 14 показаны сравнительные профили гидролитического разложения (гидролитический-1) составов ВІС на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями по сравнению с составами без разрыхлителя и составами ВІС на основе маннита.

На фиг. 15 показаны сравнительные профили гидролитического разложения (гидролитический-2) составов ВІС на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями по сравнению с составами без разрыхлителя и составами ВІС на основе маннита.

На фиг. 16 показаны сравнительные профили хиральных примесей в составах ВІС на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями по сравнению с составами без разрыхлителя и составами ВІС на основе маннита.

На фиг. 17А и фиг. 17В представлены изображения СЭМ для кристалла соединения 1, не покрытого и покрытого 2% Aerosil R-972, соответственно.

На фиг. 18А, фиг. 18В, фиг. 18С и фиг. 18D представлены СЭМ-изображения кристалла Соединения 1, покрытого 5% Aerosil R-972, покрытого 5% Aerosil 300, покрытого 5% Aerosil 200 и не покрытого кремнеземом, соответственно.

На фиг. 19 показана сравнительную совместимость лекарственного средства и вспомогательного вещества различных марок кремнезема.

На фиг. 20 показано влияние различных уровней Aerosil 200 Pharma на профиль высвобождения при растворении 2 мг состава ВІС крахмал-лактоза.

На фиг. 21 показано поведение текучести порошка 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг составов ВІС маннита и крахмала-лактозы.

На фиг. 22 показана сравнительная оценка однородности содержания (СU) для составов ВІС с 2 мг крахмала-лактозы с использованием 2% Aerosil 200 и 1% Aerosil 200.

На фиг. 23 показаны сравнительные профили растворения составов ВІС с 0,1 мг маннита и составов ВІС крахмал-лактоза.

На фиг. 24 показаны сравнительные профили растворения составов ВІС с 0,5 мг маннита и составов ВІС крахмал-лактоза.

На фиг. 25 показаны сравнительные профили растворения составов ВІС с 2 мг маннита и составов ВІС крахмал-лактоза.

На фиг. 26 показаны данные о стабильности (химические продукты разложения) составов ВІС с 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг маннита в бутылке из полиэтилена высокой плотности без осушителя.

На фиг. 27 показаны профили хиральных примесей составов ВИС с 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг маннита.

На фиг. 28 показаны сравнительные данные о стабильности растворения составов ВИС с 0,1 мг маннита и составов ВИС крахмал-лактоза.

На фиг. 29 показаны сравнительные данные о стабильности растворения составов ВИС с 0,5 мг маннита и составов ВИС крахмал-лактоза.

На фиг. 30 показаны сравнительные данные о стабильности растворения составов ВИС с 2 мг маннита и составов ВИС крахмал-лактоза.

5. Подробное описание

5.1 Определения

Как используется в данном документе, а также в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, а также одиночные ссылки, если контекст явно не указывает иное.

Используемые в данном документе термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, но не исключают наличие или добавление одной или нескольких функций, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов реализации изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что объект содержит не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных функций или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте реализации термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие особенности или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любую одну или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий в некотором роде по своей сути исключают друг друга.

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно", когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, что признано средним специалистом в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массовых процентов. В некоторых вариантах реализации термины "около" и "приблизительно" при использовании в этом контексте подразумевают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5%, указанной дозы, количества или массового процента.

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно", когда они используются в связи с числовым значением или диапазоном значений, который предоставляется для характеристики конкретной твердой формы, например, определенной температуры или диапазона температур, такой как, например, описывающий температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменение массы, такое как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например, по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как, например, при анализе с помощью ИК- или Рамановской спектроскопии или ПРСА; указывают на то, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах реализации термины "около" и "приблизительно" при использовании в данном контексте указывают, что числовое значение или диапазон значений могут варьироваться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах реализации значение положения пика ПРСА может варьироваться до $\pm 0,2$ градуса 2θ , при этом все еще описывая конкретный пик ПРСА. В данном контексте тильда (т.е. "~"), предшествующая числовому значению или диапазону значений, указывает "около" или "приблизительно".

Если не указано иное, термины "рентгеновская порошковая дифракция", "порошковая дифракция рентгеновских лучей", "PXRD" и "ПРСА" используются взаимозаменяемо в этой заявке.

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "твердая форма" и связанные с ними термины относятся к физической форме, которая не находится преимущественно в жидком или газообразном состоянии. Используемые в данном документе термины "твердая форма" и "твердые формы" охватывают полутвердые вещества. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или смесями форм.

Используемый в данном документе и если не указано иное, термин "кристаллический" и связанные с ним термины, используемые в данном документе, когда используются для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются по существу кристаллическими, например, как определено дифракцией рентгеновских лучей. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

Используемые в данном документе и если не указано иное, термин "аморфный", "аморфная форма" и родственные термины, используемые в данном документе, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является по существу кристаллическим, как определено с помощью дифракции рентгеновских лучей. В частности, термин "аморфная форма" описывает неупорядоченную твердую форму, т.е. твердую форму, лишенную дальнего кристаллического порядка. В некоторых вариантах реализации аморфная форма вещества может по существу не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. В других вариантах реализации аморфная форма вещества может содержать менее около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%. 45 или 50% одной или нескольких других аморфных форм и/или кристаллических форм в пересчете на массу. В некоторых вариантах реализации аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В некоторых вариантах реализации аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой около на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%. В некоторых вариантах реализации аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или наполнитель, который может служить для дополнительной стабилизации аморфной формы). В некоторых вариантах реализации аморфная форма может представлять собой твердый раствор.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты и органические кислоты. В некоторых вариантах реализации подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, угольную, лимонную, дигидрофосфорную, этенсульфоновую, фумаровую, галактуриновую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, йодистоводородную, изомасляную, изеиновую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, одноатомную угольную, моногидрофосфорную, моногидро-серную, слизевую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, субериновую, янтарную, серную, винную, толуолсульфоновую кислота и т.п. (см., например, S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); и Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). В некоторых вариантах реализации подходящие кислоты представляют собой сильные кислоты (например, с рКа менее около 1), включая, но не ограничиваясь ими, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, нафталинсульфоновую, нафталиндисульфоновую, пиридинсульфоновую или другие замещенные сульфоновые кислоты. Также включены соли других относительно нетоксичных соединений, которые обладают кислотными свойствами, включая аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и тому подобное, и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и тому подобное. Кислотно-аддитивные соли могут быть получены контактированием нейтральной формы соединения с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе. В виде твердых веществ соли могут существовать в кристаллической или аморфной формах или в их смесях. Соли также могут существовать в полиморфных формах.

Используемый в данном документе термин "множественная миелома" относится к гематологическим состояниям, характеризующимся злокачественными плазматическими клетками, и включает следующие нарушения: моноклональная гаммопатия неопределенного значения (MGUS); множественная миелома низкого, среднего и высокого риска; недавно диагностированная множественная миелома (включая вновь диагностированную множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); подходящая для трансплантации и недопустимая множественная миелома; тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска); активная множественная миелома; солитарная плазмоцитома; экстрамедуллярная плазмоцитома; лейкоз плазматических клеток; множественная миелома центральной нервной системы; миелома легких цепей; несекреторная миелома; Миелома иммуноглобулина D; и миелома с иммуноглобулином E; и множественная миелома, характеризующаяся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t (11; 14) (q13; q32); t (6; 14) (p21; 32); t (12; 14) (p13; q32); или t (6; 20);); транслокации MMSET (например, t (4; 14) (p16; q32)); транслокации MAF (например, t (14; 16) (q32; q32); t (20; 22); t (16; 22) (q11; q13); или t (14; 20) (q32; q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del (17/17p), негипердиплоидия и усиление (1q)).

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины "лечить", "терапия" и "лечение" относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечат, например множественной миеломой.

Термин "профилактика" включает подавление симптома конкретного заболевания или нарушения, например множественной миеломы. В некоторых вариантах реализации пациенты с семейной историей множественной миеломы являются кандидатами на профилактические схемы. Обычно термин "предотвращение" относится к введению лекарственного средства до появления симптомов, особенно пациентам с риском множественной миеломы.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "ведение" включает предотвращение рецидива конкретного заболевания или нарушения, такого как множественная миелома, у пациента, который им страдал, продление времени оставаться в стадии ремиссии у пациента, страдавшего этим заболеванием, или расстройством, снижение уровня смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или избегание симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое лечится.

В контексте данного описания "субъект" или "пациент" означает животное, обычно млекопитающее, включая человека, такое как пациент-человек.

Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда у пациентов, у которых была ремиссия множественной миеломы после терапии, наблюдается возврат миеломных клеток и/или уменьшение нормальных клеток в костном мозге.

Термин "рефрактерный или устойчивый" относится к обстоятельствам, когда у пациентов, даже после интенсивного лечения, остаются остаточные клетки миеломы и/или пониженные нормальные клетки в костном мозге.

Используемый в данном документе термин "индукционная терапия" относится к первому лечению заболевания или первому лечению с целью вызвать полную ремиссию заболевания, такого как рак. Сама по себе индукционная терапия считается лучшим доступным лечением. Если обнаруживается остаточный рак, пациентов лечат другой терапией, называемой повторной индукцией. Если после индукционной терапии у пациента наблюдается полная ремиссия, проводится дополнительная консолидационная и/или поддерживающая терапия, чтобы продлить ремиссию или потенциально вылечить пациента.

Используемый в данном документе термин "консолидирующая терапия" относится к лечению заболевания после того, как ремиссия впервые была достигнута. Например, консолидирующая терапия рака представляет собой лечение, проводимое после того, как рак исчез после начальной терапии. Консолидационная терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или лечение лекарственными препаратами от рака. Консолидационную терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

Используемый в данном документе термин "поддерживающая терапия" относится к лечению заболевания после ремиссии или достижения наилучшего ответа, чтобы предотвратить или отсрочить рецидив. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

"Ремиссия" в контексте данного описания означает уменьшение или исчезновение признаков и симптомов рака, например множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезли некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезли, хотя рак все еще может присутствовать в организме.

Используемый в данном документе термин "трансплантат" относится к терапии высокими дозами с целью спасения стволовых клеток. Гемопоэтические (кровь) или стволовые клетки костного мозга используются не для лечения, а для спасения пациента после терапии высокими дозами, например, химиотерапии и/или облучения высокими дозами. Трансплантат включает "аутологичный" трансплантат стволовых клеток (ASCT), который относится к использованию собственных стволовых клеток пациента, которые собираются и используются в качестве замещающих клеток. В некоторых вариантах реализации трансплантат также включает tandemный трансплантат или множественные трансплантаты.

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении, профилактике и/или ведении заболевания, например множественной миеломы или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, которое необходимо лечить. Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" могут охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или расстройства или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Термины "совместное введение" и "в сочетании с" включают введение одного или нескольких терапевтических агентов (например, соединения, представленного в данном документе, и другого агента против множественной миеломы, противоракового агента или агента поддерживающего ухода) либо одновременно, либо одновременно, либо последовательно без каких-либо конкретных сроков. В одном варианте реализации агенты присутствуют в клетке или в теле пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В другом варианте реализации терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. В другом варианте реализации терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или

стандартных лекарственных формах.

Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или регулирует неблагоприятный эффект от лечения соединением 1, или его энантиомером, или смесью энантиомеров, таутомером, изотопологом или фармацевтически приемлемой солью.

Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и тому подобное.

В контексте рака, такого как множественная миелома, ингибирование можно оценить по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедленное развитие первичных или вторичных опухолей, снижение встречаемости первичных или вторичных опухолей, замедление или уменьшение тяжести вторичных эффектов заболевания, задержка роста и регрессии опухолей, увеличение времени до прогрессирования (TTP), увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), повышение общей выживаемости (OS), среди прочего. Используемый в данном документе термин OS означает время от начала лечения до смерти по любой причине. TTP, как используется в данном документе, означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смертельные случаи. В одном варианте реализации PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте реализации PFS означает время от первой дозы соединения до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте реализации PFS показатели будут вычисляться с использованием оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого неэффективного лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте реализации общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте реализации ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигнут полный и частичный ответ. В одном варианте реализации ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ \geq частичного ответа (PR), согласно критериям унифицированного ответа IMWG. В одном варианте реализации продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте реализации DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте реализации время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа. В одном варианте реализации TTR означает время от первой дозы соединения до первого подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR). В крайнем случае полное ингибирование называется в данном документе профилактикой или химиопрофилактикой. В контексте данного документа термин "профилактика" включает в себя либо полное предотвращение появления клинически очевидного рака, либо предотвращение появления доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что данное определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обратное развитие предраковых клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

В некоторых вариантах реализации лечение множественной миеломы можно оценивать с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), используя определения ответа и конечной точки, показанные ниже:

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
sCR	CR, как определено ниже плюс Нормальный коэффициент FLC и Отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции ^c
CR	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче и Исчезновение любых плазмочитов мягких тканей и <5% плазматических клеток в костном мозге ^b
VGPR	M-белок в сыворотке и моче обнаруживается с помощью иммунофиксации, но не при электрофорезе, или на 90% или более снижение уровня M-белка в сыворотке плюс уровень M-белка в моче <100 мг за 24 ч

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
PR	Снижение уровня М-белка в сыворотке на $\geq 50\%$ и снижение уровня М-белка в суточной моче на $\geq 90\%$ или до < 200 мг в сутки. Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, ^d требуется уменьшение на $\geq 50\%$ разницы между уровнями вовлеченного и не вовлеченного FLC вместо критериев М-белка. Если М-белок в сыворотке и моче не поддается измерению, а анализ бессывороточного света также не поддается измерению, требуется снижение плазматических клеток на $\geq 50\%$ вместо М-белка при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга был $\geq 30\%$. В дополнение к перечисленным выше критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмцитом мягких тканей на $\geq 50\%$.
SD (не рекомендуется для использования в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описать, указав время для оценки прогрессирования)	Несоответствие критериям CR, VGPR, PR или прогрессирующего заболевания

Сокращения: CR - полный ответ; FLC, свободная легкая цепь; PR - частичный ответ; SD - стабильное заболевание; sCR=строгий полный ответ; VGPR - очень хороший частичный ответ.

^a Все категории ответа требуют двух последовательных оценок, сделанных в любое время до начала любой новой терапии; для всех категорий также не требуется известных доказательств прогрессирующего или нового поражения костей, если выполнялись рентгенографические исследования. Радиографические исследования не требуются для удовлетворения этих требований к ответу.

^b Подтверждение повторной биопсией костного мозга не требуется.

^c Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении к/λ. Отклонение от нормы соотношения к/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, составляет к/λ $>4:1$ или $<1:2$.

^d Поддающееся измерению заболевание, определяемое по крайней мере одним из следующих показателей: плазматические клетки костного мозга $\geq 30\%$; Сывороточный М-белок ≥ 1 г/дл (≥ 10 г/л) [10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; Анализ сывороточного FLC: уровень вовлеченных FLC ≥ 10 мг/дл (≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение FLC в сыворотке ненормально.

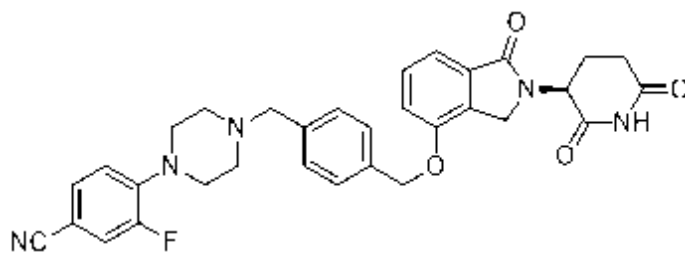
В данном контексте статус ECOG относится к статусу эффективности Восточной совместной онкологической группы (ECOG) (Oken M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655), как показано ниже:

Шкала оценки	Внешние характеристики
0	Полностью активен, способен без ограничений выполнять все действия, предшествующие заболеванию.
1	Ограничен в физически напряженной деятельности, но передвигается амбулаторно и может выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, офисную работу.
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу. Бодрствование и более 50% времени бодрствования.
3	Способен только к ограниченному уходу за собой, прикован к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием. Полностью прикован к кровати или стулу
5	Умерший

Если не указано иное, в той степени, в которой существует несоответствие между изображенной химической структурой соединения, представленного в данном документе, и химическим названием соединения, представленного в данном документе, химическая структура имеет преимущественную силу.

5.2 Фармацевтические композиции, содержащие соединение 1

В определенном варианте реализации в данном документе представлены фармацевтические композиции (например, пероральные лекарственные формы), содержащие соединение 1:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, подходят для перорального введения пациенту. В одном варианте реализации фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, проявляют полезные физические и/или фармакологические свойства. Такие свойства включают, но не ограничиваются ими, простоту анализа, однородность содержимого, свойства текучести для производства, растворение и биодоступность, а также стабильность. В одном варианте реализации фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, имеют срок хранения, по меньшей мере, около 6 месяцев, по меньшей мере, около 12 месяцев, по меньшей мере, около 18 месяцев, по меньшей мере, около 24 месяцев, по меньшей мере, около 30 месяцев или, по меньшей мере, около 36 месяцев, без охлаждения. В некоторых вариантах реализации "без охлаждения" относится к температуре 20°C или выше. В одном варианте реализации фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, хранят в охлажденном состоянии. В одном варианте реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, имеют срок хранения, по меньшей мере, около 6 месяцев, по меньшей мере, около 12 месяцев, по меньшей мере, около 18 месяцев, по меньшей мере, около 24 месяцев, по меньшей мере, около 30 месяцев или, по меньшей мере, около 36 месяцев при хранении в охлажденном состоянии. В одном варианте реализации свойства фармацевтических композиций, представленных в данном документе, делают их пригодными для немедленного высвобождения (IR).

Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут быть составлены в виде подходящих фармацевтических составов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в виде стерильных растворов или суспензий для офтальмологического или парентерального введения, а также препараты для трансдермального пластыря и ингаляторов сухого порошка. Обычно описанные выше соединения составляют в фармацевтические композиции с использованием методик и процедур, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999). В одном варианте реализации предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции представляют собой пероральные лекарственные формы. В одном варианте реализации стандартная лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку. В одном варианте реализации стандартная лекарственная форма для перорального применения представляет собой каплету. В одном варианте реализации стандартная лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу. В одном варианте реализации предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции представляют собой капсулы с немедленным высвобождением. В одном варианте реализации предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции представляют собой смесь с немедленным высвобождением (IR) в капсулах (BIC).

Таблетки, каплеты и капсулы обычно содержат от около 50 мг до около 500 мг фармацевтической композиции (т.е. активного ингредиента и наполнителя(ей)). Капсулы могут быть любого размера. Примеры стандартных размеров включают № 000, № 00, № 0, № 1, № 2, № 3, № 4 и № 5. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, стр. 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), которая включена посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации предлагаемые в данном документе капсулы имеют размер №1 или больше, №2 или больше, №3 или больше или №4 или больше.

В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей смешаны (смешаны) с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой. В некоторых вариантах реализации концентрации соединений в композициях эффективны для доставки количества при введении, которое лечит, предотвращает или облегчает один или несколько симптомов и/или прогрессирующее множественное миеломы.

Формы соединения 1

Соединение 1 имеет химическое название (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил. Способ получения соединения 1 описан в заявке США № 16/030695, которая полностью включена в данный документ

посредством ссылки.

В одном варианте реализации Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической композиции в твердой форме. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой аморфную. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой кристаллическую. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой гидрат. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой безводную. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой сольват. В одном варианте реализации твердая форма представляет собой несольватируемую.

Твердые формы могут быть охарактеризованы с использованием ряда методов, известных специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, монокристаллическую дифракцию рентгеновских лучей, порошковую дифракцию рентгеновских лучей (PXRD), микроскопию (например, оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и микроскопию с горячим столиком), динамическую сорбцию паров (DVS), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и ядерный магнитный резонанс), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Размер частиц и гранулометрический состав твердой формы, представленной в данном документе, можно определить обычными методами, такими как метод рассеяния лазерного света.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит свободное основание соединения 1. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 является аморфным. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 является кристаллическим. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 представляет собой смесь одной или нескольких аморфных и кристаллических форм.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соль соединения 1. В одном варианте реализации соль представляет собой гидрохлоридную соль, мезилатную соль, гидробромидную соль, безилатную соль, гликолатную соль, L-малатную соль, нападисилатную соль, сульфатную соль, тозилатную соль, оксалатную соль, изетионатную соль, малеатную соль, фосфатную соль, малонатную соль, гентизатную соль, L-тарtratную соль, фумаратную соль, цитратную соль, R-манделатную соль, L-аскорбатную соль, сукцинатную соль, нитратную соль, салицилатную соль, эдисилатную соль, цикламатную соль, эзилатную соль, D-глюкуронатную соль, 4-аминосалицилатную соль, капроатную соль, коричную соль, каприлатную соль, камфорную соль, D-аспартатную соль или D-глутаматную соль. В одном варианте реализации соль соединения 1 является аморфной. В одном варианте реализации соль соединения 1 является кристаллической. В одном варианте реализации соль соединения 1 представляет собой смесь одной или нескольких аморфных и кристаллических форм.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит гидрохлоридную соль соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит мезилатную соль соединения 1. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит безилатную соль соединения 1. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит гликолатную соль соединения 1. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит L-малатную соль соединения 1.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит форму К свободного основания соединения 1, форму К' свободного основания соединения 1 или промежуточную форму между формой К и формой К', или их смесь.

В одном варианте реализации форма К представляет собой канальный гидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте реализации форма К представляет собой моногидрат свободного основания соединения 1. В одном варианте реализации форма К' представляет собой дегидратированный гидрат формы К. В одном варианте реализации, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, форма К' превращается в форму К при повышении влажности, а форма К преобразуется в форму К' при понижении влажности. Соответственно, промежуточные формы между формой К и формой К' существуют в зависимости от степени влажности. В одном варианте реализации форма К превращается в форму К', когда активность воды не превышает около 0,11. В одном варианте реализации форма К' превращается в форму К, когда активность воды составляет не менее около 0,17.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму К, форму К' или промежуточную форму между формой К и формой К', или их смесь, свободного основания соединения 1, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при около 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 22,3 и 23,1° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при около 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3 и 23,1° 2 θ . В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит

форму К свободного основания соединения 1, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около 14,2, 18,6 или 20,3° 2 θ . В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит форму К' свободного основания соединения 1, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, дополнительно содержащей по меньшей мере пик при около 18,0 или 18,8° 2 θ .

Типичная дифрактограмма пРСА формы К представлена на фиг. 1.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными около в следующих положениях: 8,6, 10,8, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 17,3, 17,5, 18,2, 18,3, 18,6, 20,3, 20,5, 20,9, 21,8, 22,3, 22,5, 23,1, 24,5, 25,1, 25,7, 26,0, 27,4, 27,9 и 31,4° 2 θ . В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными около в следующих положениях: 8,59, 10,78, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 17,26, 17,45, 18,21, 18,34, 18,62, 20,25, 20,47, 20,87, 21,79, 22,28, 22,45, 23,05, 24,54, 25,05, 25,67, 26,01, 27,43, 27,89 и 31,44° 2 θ . В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при около 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 20,5 и 20,9° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при около 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при около 18,0° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при около 18,8° 2 θ .

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, включающей пики при 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,0° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,8° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при 14,21, 14,60, 18,21 и 18,34° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и 24,54° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,47 и 20,87° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и 26,01° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,02° 2 θ \pm 0,04° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,75° 2 θ \pm 0,04° 2 θ .

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, включающей пики при 14,2, 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и 24,5° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,5 и 20,9° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте осуществления диаграмма пРСА содержит пики при 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и 26,0° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,0° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при 18,8° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, включающей пики при 14,21, 14,60, 18,21 и 18,34° 2 θ \pm 0,02° 2 θ . В одном

14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и $26,0^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,0^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,8^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и $20,25^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и $24,54^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,47 и $20,87^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и $26,01^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,02^\circ \pm 0,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,75^\circ \pm 0,02^\circ$.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при 14,6, 18,2, 18,3 и $20,3^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,3, 23,1 и $24,5^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,5 и $20,9^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 и $26,0^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,0^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,8^\circ$. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при 14,60, 18,21, 18,34 и $20,25^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 22,28, 23,05 и $24,54^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при 20,47 и $20,87^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 и $26,01^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,02^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при $18,75^\circ$.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, которая соответствует дифрактограмме пРСА, представленной на фиг. 1.

Типичная дифрактограмма пРСА формы К' представлена на фиг. 2.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными около следующих положений: 8,7, 10,8, 14,4, 14,6, 16,6, 17,4, 17,5, 18,0, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 21,8, 22,4, 22,6, 23,2, 24,7, 25,2, 25,8, 26,2, 26,4, 27,5, 28,1, 31,7 и $38,4^\circ$. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми пиками, расположенными около следующих положений: 8,65, 10,79, 14,36, 14,63, 16,55, 17,35, 17,53, 18,02, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 21,81, 22,36, 22,64, 23,19, 24,68, 25,20, 25,82, 26,17, 26,39, 27,54, 28,08, 31,69 и $38,41^\circ$. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте реализации твердая форма характеризуется всеми пиками.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой пРСА, содержащей пики при около 14,6, 18,0, 18,3 и $18,4^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 20,9, 22,4 и $23,2^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА дополнительно содержит пики при около 16,6 и $20,5^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА содержит пики при около 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,0, 18,3, 18,4, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 и $24,7^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при около $14,2^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при около $18,6^\circ$. В одном варианте реализации дифрактограмма пРСА не содержит пика при около $20,3^\circ$.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе,

дифрактограммой pPCA, содержащей пики при 14,63, 18,25, 18,40 и 18,75° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA дополнительно содержит пики при 20,92, 22,36 и 23,19° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA дополнительно содержит пики при 16,55 и 20,52° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA содержит пики при 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 и 24,68° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA не содержит пика при 14,21° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA не содержит пика при 18,62° 2 θ . В одном варианте реализации дифрактограмма pPCA не содержит пика при 20,25° 2 θ .

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, содержит свободное основание соединения 1, которое представляет собой твердую форму, характеризующуюся дифрактограммой pPCA, которая соответствует дифрактограмме pPCA, представленной на фиг. 2.

В одном варианте реализации, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, по сравнению с формой K, пики pPCA в форме K' слегка сдвигаются в сторону более высоких значений ° 2 θ , из чего можно заключить, что форма K' имеет слегка сжатую решетку

В одном варианте реализации дифрактограммы pPCA получают с использованием излучения Cu K α .

Фармацевтическая композиция на основе маннита

В одном варианте реализации носитель или разбавитель в фармацевтической композиции, представленной в данном документе, представляет собой маннит.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит вещество, способствующее скольжению, подкислитель, смазывающее вещество или их смесь.

В одном варианте реализации в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 0,05 до около 3% мас./мас.; 2) маннит в количестве от около 80 до около 98% мас./мас.; 3) вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0 до около 10% мас./мас.; 4) подкислитель в количестве от около 0 до около 6% мас./мас.; и 5) смазывающее вещество в количестве от около 0 до около 8% мас./мас.

В одном варианте реализации соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения 1. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 представляет собой кристаллическое свободное основание соединения 1. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 характеризуется диаграммой pPCA, содержащей пики приблизительно при 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ .

В одном варианте реализации количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,05 до около 3% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество составляет от около 0,05 до около 2% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,1 до около 1,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,13 до около 1% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,13 до около 0,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,5 до около 1% мас./мас.

В одном варианте реализации количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли составляет около 0,05, около 0,06, около 0,07, около 0,08, около 0,09, около 0,1, около 0,11, около 0,12, около 0,13, около 0,14, около 0,15, около 0,16, около 0,17, около 0,18, около 0,19, около 0,2, около 0,25, около 0,3, около 0,35, около 0,4, около 0,45, около 0,5, около 0,55, около 0,6, около 0,65, около 0,7, около 0,75, около 0,8, около 0,85, около 0,9, около 0,95, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9 или около 3% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 0,13% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 0,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 1% мас./мас.

В одном варианте реализации маннит сушат распылением. В одном варианте реализации маннит имеет кристаллическую степень 200 SD (например, перлитол 200 SD). В одном варианте реализации маннит имеет кристаллическую степень 100 SD (например, перлитол 100 SD).

В одном варианте реализации количество маннита составляет от около 80 до около 98% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество маннита составляет от около 85 до около 95% мас./мас. В одном варианте реализации количество маннита составляет от около 90 до около 93% мас./мас.

В одном варианте реализации количество маннита составляет около 80, около 81, около 82, около 83, около 84, около 85, около 86, около 87, около 88, около 88,5, около 89, около 89,5, около 90, около 90,5, около 91, около 91,5, около 92, около 92,5, около 93, около 94, около 95, около 96, около 97 или около 98% мас./мас. В одном варианте реализации количество маннита составляет около 90% мас./мас. В одном варианте реализации количество маннита составляет около 91,5% мас./мас. В одном варианте

реализации количество маннита составляет примерно 92.4% мас./мас.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой диметилсилилат кремнезема или коллоидный диоксид кремния. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой диметилсилилат кремнезема. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой гидрофобное скользящее вещество. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil R972.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой гидрофильное скользящее вещество. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, имеет площадь поверхности около 200 м²/г. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, имеет площадь поверхности около 300 м²/г. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil 200. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil 300.

В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0 до около 10% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0 до около 4% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,25 до около 3% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,5 до около 2% мас./мас.

В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 0, около 0,1, около 0,2, около 0,25, около 0,3, около 0,35, около 0,4, около 0,45, около 0,5, около 0,55, около 0,6, около 0,65, около 0,7, около 0,75, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,75, около 2, около 2,25, около 2,5, около 2,75, около 3, около 3,25, около 3,5, около 3,75, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5, около 9, около 9,5 или около 10% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 0,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 1% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 2% мас./мас. В одном варианте реализации количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,5 до около 1% мас./мас.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой диметилсилилат кремнезема в количестве около 0.5% мас./мас. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния в количестве около 1% мас./мас. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния в количестве около 2% мас./мас.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, содержат подкислитель в количестве, достаточном для поддержания pH фармацевтической композиции не выше 5. В одном варианте реализации, без ограничения конкретной теорией, Соединение 1 может разлагаться при pH выше 5.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, содержат подкислитель в количестве, достаточном для поддержания pH фармацевтической композиции не выше 4. В одном варианте реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, содержат подкислитель в количестве, достаточном для поддержания pH фармацевтической композиции от около 2 до около 3.

В одном варианте реализации подкислитель представляет собой фумаровую кислоту. В одном варианте реализации подкислитель представляет собой малеиновую кислоту. В одном варианте реализации подкислитель представляет собой янтарную кислоту.

В одном варианте реализации количество подкислителя составляет от около 0 до около 6% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество подкислителя составляет от около 2 до около 5% мас./мас. В одном варианте реализации количество подкислителя составляет от около 2 до около 4% мас./мас.

В одном варианте реализации количество подкислителя составляет около 0, около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5 или около 6% мас./мас. В одном варианте реализации количество подкислителя составляет около 3% мас./мас.

В одном варианте реализации подкислитель представляет собой фумаровую кислоту в количестве около 3% мас./мас.

В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту. В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В одном варианте реализации количество смазывающего вещества составляет от около 0 до около 8% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество смазывающего вещества составляет от около 2 до около 6% мас./мас.

В одном варианте количество смазывающего вещества составляет около 0, около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5 или около 8% мас./мас. В одном варианте реализации количество смазывающего вещества составляет около 4% мас./мас.

В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,1 до около 0,2% мас./мас.; 2) маннит в количестве от около 91 до около 93% мас./мас.; 3) диметилсилилат кремнезема в количестве от около 0,4 до около 0,6% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 2 до около 4% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве около 0,13% мас./мас.; 2) маннит в количестве около 92,37% мас./мас.; 3) диметилсилилат кремнезема в количестве около 0,5% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 3% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 75 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 4.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,4 до около 0,6% мас./мас.; 2) маннит в количестве от около 90,5 до около 92,5% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве от около 0,8 до около 1,2% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 2 до около 4% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве около 0,5% мас./мас.; 2) маннит в количестве около 91,5% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве около 1% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 3% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 100 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 3.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,8 до около 1,2% мас./мас.; 2) маннит в количестве от около 89 до примерно 91% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве от около 1,8 до около 2,2% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 2 до около 4% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форма К) в количестве около 1% мас./мас.; 2) маннит в количестве около 90% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве около 2% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 3% мас./мас.; и 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 200 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 2.

Фармацевтическая композиция на основе крахмала и лактозы

В одном варианте реализации носитель или разбавитель в фармацевтической композиции, представленной в данном документе, представляет собой смесь крахмала и лактозы.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит средство, улучшающее скольжение, подкислитель, смазывающее вещество, разрыхлитель или их смесь.

В одном варианте реализации в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 0,05 до около 3% мас./мас.; 2) смесь крахмала и лактозы в количестве от около 70 до около 90% мас./мас.; 3) средство, улучшающее скольжение, в количестве от около 0 до около 10% мас./мас.; 4) подкислитель в количестве от около 0 до около 8% мас./мас.; 5) смазывающее вещество в количестве от около 0 до около 8% мас./мас.; и 6) разрыхлитель в количестве от около 0 до около 20% мас./мас.

В одном варианте реализации Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения 1. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 представляет собой кристаллическое свободное основание соединения 1. В одном варианте реализации свободное основание соединения 1 характеризуется диаграммой ПРСА, содержащей пики приблизительно при 14,6, 18,2 и 18,3° 2 θ .

В одном варианте реализации количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,05 до около 3% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество составляет от около 0,05 до около 2% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,1 до около 1,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,13 до около 1% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,13 до около 0,5%

мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет от около 0,5 до около 1% мас./мас.

В одном варианте реализации количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли составляет около 0,05, около 0,06, около 0,07, около 0,08, около 0,09, около 0,1, около 0,11, около 0,12, около 0,13, около 0,14, около 0,15, около 0,16, около 0,17, около 0,18, около 0,19, около 0,2, около 0,25, около 0,3, около 0,35, около 0,4, около 0,45, около 0,5, около 0,55, около 0,6, около 0,65, около 0,7, около 0,75, около 0,8, около 0,85, около 0,9, около 0,95, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9 или около 3% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 0,13% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 0,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество составляет около 1% мас./мас.

В одном варианте реализации крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал. В одном варианте реализации крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.

В одном варианте реализации лактоза представляет собой безводную лактозу. В одном варианте реализации лактоза представляет собой моногидрат лактозы. В одном варианте осуществления лактозу сушат распылением.

В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет от около 70 до около 90% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет от около 75 до около 85% мас./мас. В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет от около 80 до около 82% мас./мас.

В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет около 70, около 71, около 72, около 73, около 74, около 75, около 76, около 77, около 78, около 78,5, около 79, около 79,5, около 80, около 80,5, около 81, около 81,5, около 82, около 82,5, около 83, около 83,5, около 84, около 85, около 86, около 87, около 88, около 89 или около 90% мас./мас. В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет около 80% мас./мас. В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет около 80,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество смеси крахмала и лактозы составляет около 81,4% мас./мас.

В одном варианте реализации количество крахмала составляет от около 17 до около 22% мас./мас., а количество лактозы составляет от около 53 до около 68% мас./мас. В одном варианте реализации количество крахмала составляет от около 18 до около 21% мас./мас., а количество лактозы составляет от около 57 до около 64% мас./мас. В одном варианте реализации количество крахмала составляет от около 19 до около 20% мас./мас., а количество лактозы составляет от около 61 до около 62% мас./мас.

В одном варианте реализации количество крахмала составляет около 17, около 17,5, около 18, около 18,5, около 19, около 19,5, около 20, около 20,5, около 21, около 21,5 или около 22% мас./мас. В одном варианте реализации количество крахмала составляет около 19% мас./мас. В одном варианте реализации количество крахмала составляет около 19,5% мас./мас. В одном варианте реализации количество крахмала составляет около 20% мас./мас.

В одном варианте реализации количество лактозы составляет около 53, около 54, около 55, около 56, около 57, около 58, около 58,5, около 59, около 59,5, около 60, около 60,5, около 61, около 61,5, около 62, около 62,5, около 63, около 64, около 65, около 66, около 67 или около 68% мас./мас. В одном варианте реализации количество лактозы составляет около 61% мас./мас. В одном варианте реализации количество лактозы составляет около 61,4% мас./мас.

В одном варианте реализации массовое соотношение крахмала к лактозе составляет от около 1:2 до около 1:4. В одном варианте массовое соотношение крахмала к лактозе составляет от около 1:2,5 до около 1:3,5. В одном варианте реализации массовое соотношение крахмала к лактозе составляет от около 1:3 до около 1:3,3. В одном варианте реализации массовое соотношение крахмала к лактозе составляет около 1:3. В одном варианте реализации массовое соотношение крахмала к лактозе составляет около 1:3,1. В одном из вариантов массовое соотношение крахмала к лактозе составляет около 1:3,2. В одном варианте реализации массовое соотношение крахмала к лактозе составляет около 1:3,3.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой диметилсилилат кремнезема или коллоидный диоксид кремния. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой диметилсилилат кремнезема. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой гидрофобное скользящее вещество. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil R972.

В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой гидрофильное скользящее вещество. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, имеет площадь поверхности около 200 м²/г. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, имеет площадь поверхности около 300 м²/г. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil 200. В одном варианте реализации вещество, способствующее скольжению, представляет собой Aerosil 300.

мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). В одном варианте реализации количество разрыхлителя составляет от около 5 до около 15% мас./мас. В одном варианте реализации количество разрыхлителя составляет от около 8 до около 12% мас./мас.

В одном варианте реализации количество разрыхлителя составляет около 0, около 2, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 18 или около 20% мас./мас. В одном варианте реализации количество разрыхлителя составляет около 10% мас./мас.

В одном варианте реализации разрыхлитель представляет собой натрийгликолят крахмала в количестве около 10% мас./мас. В одном варианте реализации разрыхлителем представляет собой натрийкроскармеллозу в количестве около 10% мас./мас. В одном варианте реализации разрыхлитель представляет собой кросповидон в количестве около 10% мас./мас.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,1 до около 0,2% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве от около 19 до около 21% мас./мас. и безводную лактозу в количестве от около 60 до около 62% мас./мас.; 3) диметилсилилат кремнезема в количестве от около 0,4 до около 0,6% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве от около 9 до около 11% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форму К) в количестве около 0,13% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве около 20% мас./мас. и безводную лактозу в количестве около 61,4% мас./мас.; 3) диметилсилилат кремнезема в количестве около 0,5% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве около 10% мас./мас. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 75 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 4.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,4 до около 0,6% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве от около 19 до около 20% мас./мас. и безводную лактозу в количестве от около 60 до около 62% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве от около 0,8 до около 1,2% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве от около 9 до около 11% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форму К) в количестве около 0,5% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве около 19,5% мас./мас. и безводную лактозу в количестве около 61% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве около 1% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве около 10% мас./мас. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 100 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 3.

В одном варианте реализации в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форму К) в количестве от около 0,8 до около 1,2% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве от около 18 до около 20% мас./мас. и безводную лактозу в количестве от около 60 до около 62% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве от около 0,8 до около 1,2% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве от около 3 до около 5% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве от около 9 до около 11% мас./мас. В одном варианте реализации в данном документе предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая: 1) Соединение 1 (например, форма К) в количестве около 1% мас./мас.; 2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве около 19% мас./мас. и безводную лактозу в количестве около 61% мас./мас.; 3) коллоидный диоксид кремния в количестве около 1% мас./мас.; 4) фумаровую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; 5) стеариновую кислоту в количестве около 4% мас./мас.; и 6) натрийгликолят крахмала в количестве около 10% мас./мас. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция имеет общую массу около 200 мг. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержится в капсуле размера 2.

Дополнительные варианты реализации фармацевтических композиций

В одном варианте реализации предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут необязательно дополнительно содержать один или несколько дополнительных наполнителей. Дополнительные эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, смачивающий агент, солюбилизатор, стабилизатор кристаллизации, антиадгезив и ингибитор осаждения.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции, представленные в данном документе, необязательно дополнительно содержат один или несколько из следующих компонентов: Tween 80, Poloxamer 188, лаурилсульфат натрия (SLS), HPBCD, VitE-TPGS, HPMCAS-LF, HPMC E3, PVP VA64, PVP K30, HPC EXF и тальк.

В одном варианте реализации представленные в данном документе фармацевтические композиции составлены в виде капсулы. В одном варианте реализации капсула представляет собой капсулу из НРМС. В одном варианте реализации капсула представляет собой желатиновую капсулу.

Обычно композиции составлены для введения разовой дозы. Для составления композиции массовая доля соединения растворяется, суспендируется, диспергируется или иным образом смешивается в выбранном носителе в эффективной концентрации, таким образом, чтобы лечившееся состояние облегчалось или улучшалось. Фармацевтические носители или несущие среды, подходящие для введения представленных в данном документе соединений, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области как подходящие для конкретного способа введения.

Кроме того, соединения могут быть составлены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткань, такие как липосомы, нацеленные на опухоль, также могут быть подходящими в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно приготовить способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомные составы могут быть приготовлены, как известно в данной области. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина мозга (молярное соотношение 7:3) внутри колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в данном документе, в забуференный фосфатом физиологическом растворе, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и встряхивают колбу до диспергирования липидной пленки. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

Активное соединение включается в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов у пациента, которого лечат. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в данном документе, и затем экстраполирована на дозировки для людей.

Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от абсорбции, распределения в тканях, инактивации, метаболизма и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, режима дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области. Например, доставляемого количества достаточно для облегчения одного или нескольких симптомов рака, включая солидные опухоли и опухоли, передающиеся через кровь.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирное растительное масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные агенты, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и агенты для регулирования тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. Препараты для парентерального введения могут быть заключены в ампулы, ручки, одноразовые шприцы или флаконы для однократной или многократной дозы, сделанные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, когда соединения проявляют недостаточную растворимость, можно использовать способы солюбилизации соединений. Такие методы известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

При смешивании или добавлении соединения(й) полученная смесь может быть раствором, суспензией, эмульсией и т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация достаточна для облегчения симптомов заболевания, расстройства или состояния, по которому проводится лечение, и может быть определена эмпирически.

Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, а также пероральные растворы или суспензии, а также масляные водные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводятся в виде единичных дозированных форм или множественных дозированных форм. Используемые в данном документе формы единичных доз относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных и упакованным индивидуально, как известно в данной области. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым

фармацевтическим носителем, несущей среде или разбавителем. Примеры стандартных дозированных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Формы единичных доз можно вводить дробно или кратно. Форма с множественной дозой представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в отдельных стандартных дозированных формах. Примеры форм с множественными дозами включают флаконы, флаконы с таблетками или капсулами или флаконы с пинтами или галлонами. Следовательно, форма множественной дозы представляет собой множество единичных доз, которые не разделены в упаковке.

Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100%, а остальное составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию получают путем включения любого из обычно используемых вспомогательных веществ, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, кросскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбонат магния или сахарин натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и препараты с замедленным высвобождением, такие как, помимо прочего, имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, а также биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфир, полимолочная кислота и другие. Способы приготовления этих композиций известны специалистам в данной области.

Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы с замедленным высвобождением или покрытия.

Композиции могут включать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Предлагаемые в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, также можно с успехом вводить для терапевтических или профилактических целей вместе с другим фармакологическим агентом, известным в общей области техники, как ценным при лечении одного или нескольких заболеваний или медицинских состояний, упомянутых выше, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

Процесс изготовления лекарственных форм

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции (лекарственные формы) могут быть приготовлены любым из фармацевтических методов, но все методы включают стадию объединения активного ингредиента с наполнителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции готовят путем равномерного смешивания (например, прямого смешивания) активного ингредиента с жидкими наполнителями или тонкоизмельченными твердыми наполнителями или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту формы желаемого вида (например, уплотнение, такое как валковое уплотнение). При желании на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными методами.

Дозированная форма, представленная в данном документе, может быть приготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с эксципиентом, как указано выше, и/или поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Инкапсулирование представленных в данном документе лекарственных форм может быть выполнено с использованием капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы, альгината кальция или желатина.

В некоторых вариантах реализации активные ингредиенты и наполнители непосредственно смешивают и загружают, например, в капсулу или прессуют непосредственно в таблетки. Лекарственная форма прямого смешения может быть более выгодной, чем прессованная (например, прессованная валиком) лекарственная форма в определенных случаях, поскольку прямое смешение может уменьшить или устранить вредное воздействие на здоровье, которое может быть вызвано взвешенными в воздухе частицами ингредиентов во время производства, с использованием процесса уплотнения. В некоторых вариантах осуществления прямое смешивание также помогает минимизировать разложение активного ингредиента.

Прямое смешивание может снизить до минимума образование взвешенных в воздухе частиц или пыли, в то время как процессы валкового уплотнения могут привести к образованию пыли. В процессе валкового уплотнения уплотненный материал часто измельчается на более мелкие частицы для дальнейшей обработки. Операция измельчения может привести к образованию значительных количеств взвешенных в воздухе частиц, поскольку цель этого этапа производства - уменьшить размер частиц материала. Затем измельченный материал смешивают с другими ингредиентами перед изготовлением

конечной лекарственной формы.

Для некоторых активных ингредиентов, в частности для соединения с низкой растворимостью, размер частиц активного ингредиента уменьшается до тонкого порошка, чтобы помочь увеличить скорость солюбилизации активного ингредиента. Увеличение скорости солюбилизации часто необходимо для эффективного всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте. Однако для тонкодисперсных порошков, которые должны быть непосредственно смешаны и загружены в капсулы, наполнители предпочтительно должны обеспечивать определенные характеристики, которые делают ингредиенты подходящими для процесса прямого смешивания. Примеры таких характеристик включают, но не ограничиваются ими, приемлемые характеристики потока. Таким образом, в одном варианте реализации в данном документе предусмотрено использование и композиции, содержащие эксципиенты, которые могут обеспечивать характеристики, которые делают полученную смесь пригодной для процесса прямого смешивания, например, хорошие характеристики текучести.

В некоторых вариантах реализации предлагаемую дозированную форму или фармацевтическую композицию получают с помощью процесса, включающего одну или несколько стадий смешивания и удаления остатков, за которыми следует стадия инкапсулирования. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает приготовление смеси для предварительной обработки из одного или нескольких наполнителей и оборудование для обработки, используемое в процессе со смесью для предварительной обработки. В одном варианте реализации смесь для предварительной обработки готовят из одного или нескольких разбавителей и смазывающих веществ (например, смеси маннита и стеариновой кислоты или смеси безводной лактозы и стеариновой кислоты). В одном варианте реализации использование смеси для предварительной обработки помогает минимизировать прилипание активного ингредиента к поверхностям оборудования во время производственного процесса.

В некоторых вариантах реализации предлагаемую дозированную форму или фармацевтическую композицию получают способом, включающим покрытие активного ингредиента (например, Соединения 1) гидрофобным диоксидом кремния. В одном варианте реализации покрытие наносят путем смешивания активного ингредиента и гидрофобного диоксида кремния с образованием бинарной смеси (перед смешиванием с дополнительными наполнителями). В одном варианте реализации покрытие наносят путем диспергирования активного ингредиента с гидрофобным диоксидом кремния. В одном варианте реализации гидрофобный диоксид кремния представляет собой диметилсилилат диоксида кремния. В одном варианте реализации гидрофобный диоксид кремния представляет собой Aerosil R-972. В одном варианте реализации лекарственная форма или фармацевтическая композиция имеет относительно низкую загрузку активного ингредиента, например, от около 0,1 до около 0,2% мас./мас. от общей массы, или около 0,1 мг активного ингредиента в капсуле на около 75 мг.

5.3 Способы использования

В одном варианте реализации в данном документе предоставляется способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте реализации в данном документе предоставляется фармацевтическая композиция, предоставленная в данном документе, для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение указанной фармацевтической композиции пациенту.

В одном варианте реализации в данном документе предоставляется способ предотвращения множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте реализации в данном документе предоставляется фармацевтическая композиция, предоставленная в данном документе для использования в способе предотвращения множественной миеломы, где указанный способ включает указанное соединение для пациента.

В одном варианте реализации в данном документе предоставляется способ лечения множественной миеломы, который включает введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В одном варианте реализации в данном документе предоставляется фармацевтическая композиция, предоставленная в данном документе для использования в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение указанного соединения пациенту.

В одном варианте реализации в данном документе также представлены способы индуцирования терапевтического ответа, оцениваемого с помощью Международных единых критериев ответа для множественной миеломы (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7) пациента, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа, как определено Международными унифицированными критериями ответа для множественной миеломы (IURC) у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, предоставленной в данном документе пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы

достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без событий, времени до прогрессирования или выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе. пациенту с множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы повышения общей выживаемости пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования у пациента, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой. В другом варианте реализации в данном документе представлены способы повышения выживаемости пациента без заболеваний, включающие введение эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту, страдающему множественной миеломой.

В данном документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от множественной миеломы, но не реагируют на стандартные методы лечения, а также пациентов, которые ранее не лечились. Кроме того, охватываются способы лечения пациентов, перенесших операцию при попытке лечения множественной миеломы, а также тех, кто этого не сделал. В данном документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее проходили терапию трансплантации, а также тех, кто не прошел.

Способы, предлагаемые в данном документе, включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые в данном документе способы включают профилактику множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Предлагаемые в данном документе способы включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. В некоторых таких вариантах реализации миелома представляет собой первичную, вторичную, третичную, четырех- или пятикратную множественную миелому. В одном варианте реализации способы, представленные в данном документе, уменьшают, поддерживают или устраняют минимальную остаточную болезнь (MRD). В одном варианте реализации способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, профилактику или ведение различных типов множественной миеломы, таких как моноклональная гаммапатия неопределенной значимости (MGUS), множественная миелома низкого, среднего и высокого риска, впервые диагностированная множественная миелома (включая впервые диагностированную множественную миелому низкого и высокого риска), подходящая для трансплантации и неподходящая для трансплантации множественная миелома, тлеющая (вялотекущая) множественная миелома (включая тлеющую множественную миелому низкого, среднего и высокого риска), активная множественная миелома, солитарная плазмоцитома, экстрамедуллярная плазмоцитома, лейкоз плазматических клеток, множественная миелома центральной нервной системы, миелома легких цепей, несекреторная миелома, миелома иммуноглобулина D и миелома иммуноглобулина E путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В другом варианте реализации способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, профилактику или ведение множественной миеломы, характеризующейся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t (11; 14) (q13; q32); t (6; 14) (p21; 32); t (12; 14) (p13; q32); или t (6; 20);); транслокации MMSET (например, t (4; 14) (p16; q32)); транслокации MAF (например, t (14; 16) (q32; q32); t (20; 22); t (16; 22) (q11; q13); или t (14; 20) (q32; q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del (17/17p), негипердиплоидия и усиление (1q)) путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе.

В некоторых вариантах реализации способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве индукционной терапии. В некоторых вариантах реализации способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве консолидирующей терапии. В некоторых вариантах реализации способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии.

В одном конкретном варианте реализации описанных в данном документе способов множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток.

В одном варианте реализации описанных в данном документе способов множественная миелома

представляет собой множественную миелому высокого риска. В некоторых таких вариантах реализации множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной. В одном варианте реализации множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая рецидивирует в течение 12 месяцев после первого лечения. В еще одном варианте реализации множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая характеризуется генетическими аномалиями, например одним или несколькими из del (17/17p) и t (14;16)(q32;q32). В некоторых таких вариантах реализации множественная миелома высокого риска рецидивирует или резистентна к одному, двум или трем предыдущим курсам лечения.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию Q331. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию R273H. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию K132. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию K132N. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию R337. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию R337L. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию W146. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию S261. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию S261T. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию E286. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию E286K. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию R175. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию R175H. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию E258. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию E258K. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию A161. В одном варианте реализации мутация p53 представляет собой мутацию A161T.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53 дикого типа.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется p53 дикого типа.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией одного или нескольких онкогенных факторов. В одном варианте реализации один или несколько онкогенных драйверов выбраны из группы, состоящей из C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, Cyclin D1 и Cyclin D. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией C-MAF. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией MAFB. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией FGFR3 и MMset. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией C-MAF, FGFR3 и MMset. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией циклина D1. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией MAFB и циклина D1. В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется активацией циклина D.

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется одной или несколькими хромосомными транслокациями. В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(14;16). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(14;20). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(4;14). В одном варианте реализации хромосомные транслокации представляют собой t(4;14) и t(14;16). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(11;14). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(6;20). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(20;22). В одном варианте реализации хромосомные транслокации представляют собой t(6;20) и t(20;22). В одном варианте реализации хромосомная транслокация представляет собой t(16;22). В одном варианте реализации хромосомные транслокации представляют собой t(14;16) и t(16;22). В одном варианте реализации хромосомные транслокации представляют собой t(14;20) и t(11;14).

В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией Q331 p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в момент t(14;16). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в момент t(14;16). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53 K132N, активацией MAFB и хромосомной транслокацией в момент t(14;20). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в момент t(4;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в момент t(14;16). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией FGFR3, MMset и C-MAF, а также хромосомными транслокациями в момент t(4;14) и t(14;16). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в момент t(11;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется

мутацией p53 R337L, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в момент t(11;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53 W146, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в момент t(4;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией S261T p53, активацией MAFB и хромосомными транслокациями в момент t(6;20) и t(20;22). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53 E286K, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в момент t(4;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53 R175H, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в момент t(4;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией p53 E258K, активацией C-MAF и хромосомными транслокациями в момент t(14;16) и t(16;22). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией MAFB и циклина D1 и хромосомными транслокациями в момент t(14;20) и t(11;14). В одном варианте реализации множественная миелома характеризуется мутацией A161T p53, активацией циклина D и хромосомной транслокацией в момент t(11;14).

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой подходящую для трансплантации вновь диагностированную множественную миелому. В другом варианте реализации множественная миелома представляет собой неприемлемую для трансплантации недавно диагностированную множественную миелому.

В еще других вариантах реализации множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после первоначального лечения. В других вариантах реализации множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, менее 12 месяцев) после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В другом варианте реализации множественная миелома резистентна к леналидому. В другом варианте реализации множественная миелома невосприимчива к помалидому. В некоторых таких вариантах реализации предполагается, что множественная миелома резистентна к помалидому (например, по молекулярным характеристикам). В другом варианте реализации множественная миелома рецидивирует или резистентна к 3 или более лечениям и подвергалась воздействию ингибитора протеасом (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида), или дважды резистентна к ингибитору протеасом и иммуномодулирующему соединению. В еще других вариантах реализации множественная миелома является рецидивирующей или резистентной к 3 или более предшествующим курсам лечения, включая, например, моноклональное антитело CD38 (mAb CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующее соединение (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид) или двойную резистентность к ингибитору протеасом или иммуномодулирующему соединению и mAb CD38. В других вариантах реализации множественная миелома является тройной рефрактерной, например множественная миелома резистентна к ингибитору протеасом (например, бортезомибу, карфилзомибу, иксазомибу, опрозомибу или маризомибу), иммуномодулирующему соединению (например, талидомиду, леналидомиду, помалидомиду, ибердомиду или авадомиду) и еще одному активному агенту, как описано в данном документе.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики и/или ведения множественной миеломы, включая рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому у пациентов с нарушением функции почек или его симптомом, включающие введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, пациенту с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой с нарушением функции почек.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики и/или ведения множественной миеломы, включая рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому у ослабленных пациентов или ее симптомов, включающие введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, ослабленному пациенту с множественной миеломой. В некоторых таких вариантах реализации ослабленный пациент характеризуется неприемлемостью к индукционной терапии или непереносимостью лечения дексаметазоном. В некоторых таких вариантах реализации ослабленный пациент является пожилым, например старше 65 лет.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, где множественная миелома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому четвертой линии.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в

качестве индукционной терапии, при этом множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, подходящую для трансплантации.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации, при этом множественная миелома впервые диагностирована, множественная миелома, подходящая для трансплантации, до другой терапии или трансплантации.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации. В некоторых вариантах реализации множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, подходящую для трансплантации, до другой терапии и/или трансплантации. В некоторых вариантах реализации другая терапия перед трансплантацией представляет собой лечение химиотерапией или соединением 1.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, при этом множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска, которая рецидивирует или не поддается одному, двум, или трем предыдущим лечениям.

В определенных вариантах реализации в данном документе представлены способы лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, при этом множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, не подходящую для трансплантации.

В определенных вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения составляет от около 0,01 до около 25 мг в день, от около 0,01 до около 10 мг в день, от около 0,01 до около 5 мг в день, от около 0,01 до около 2 мг в день, от около 0,01 до около 1 мг в день, от около 0,01 до около 0,5 мг в день, от около 0,01 до около 0,25 мг в день, от около 0,1 до около 25 мг в день, от около 0,1 до около 10 мг в день, от около 0,1 до около 5 мг в день, от около 0,1 до около 2 мг в день, от около 0,1 до около 1 мг в день, от около 0,1 до около 0,5 мг в день, от около 0,1 до около 0,25 мг в день, от около 0,5 до около 25 мг в день, от около 0,5 до около 10 мг в день, от около 0,5 до около 5 мг в день, от около 0,5 до около 2 мг в день, от около 0,5 до около 1 мг в день, от около 1 до около 25 мг в день, от около 1 до около 10 мг в день, от около 1 до около 5 мг в день, от около 1 до около 2,5 мг в день или от около 1 до около 2 мг в день. В одном варианте реализации терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 мг в день до около 0,4 мг в день.

В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20 или около 25 мг в день. В некоторых таких вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6 или около 0,7 мг в день.

В одном варианте реализации рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения 1 для состояний, описанных в данном документе, находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 25 мг в день, предпочтительно вводится в виде однократной дозы один раз в день или в виде разделенных доз на протяжении дня. В других вариантах реализации доза составляет от около 0,1 до около 10 мг в день. Конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мг в день. Более конкретные дневные дозы включают 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день.

В конкретном варианте реализации рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 или 25 мг в день. В другом варианте реализации рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мг в день. Дозу можно увеличить до 1, 2, 3, 4 или 5 мг в день.

В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 5 мг/кг/день, от около 0,001 до около 4 мг/кг/день, от около 0,001 до около 3 мг/кг/день, от около 0,001 до около 2 мг/кг/день, от около 0,001 до около 1 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,05 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,04 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,03 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,02 мг/кг/день, от около 0,001 до около 0,01 мг/кг/день или от около 0,001 до около 0,005 мг/кг/день.

Введенная доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы

для парентерального введения могут быть выражены в мг/м²/день. Специалист в данной области легко узнает, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м²/день, учитывая рост или массу субъекта, или и то, и другое (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/день для человека 65 кг примерно равна 38 мг/м²/день.

В некоторых вариантах реализации пациент, который должен лечиться одним из способов, представленных в данном документе, не подвергался лечению терапией множественной миеломы до введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В некоторых вариантах реализации пациент, который должен лечиться одним из способов, представленных в данном документе, был пролечен терапией множественной миеломы до введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В некоторых вариантах реализации у пациента, которого лечат одним из способов, представленных в данном документе, развилась лекарственная устойчивость к терапии против множественной миеломы. В некоторых таких вариантах реализации у пациента развилась устойчивость к одному, двум или трем препаратам против множественной миеломы, при этом методы лечения выбраны из моноклонального антитела CD38 (мАт CD38, например, даратумумаб или изатуксимаб), ингибитора протеасом (для например бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или маризомиб) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомид, леналидомид, помалидомид, ибердомид или авадомид).

Способы, представленные в данном документе охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах реализации субъект имеет возраст 18 лет или старше. В других вариантах реализации субъект имеет возраст старше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах реализации субъекту меньше 65 лет. В других вариантах реализации субъекту более 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект множественной миеломы, например субъект старше 65 лет. В одном варианте реализации субъектом является пожилой субъект множественной миеломы, например субъект старше 75 лет.

В зависимости от состояния заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может вводиться перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, CIV, внутриклеточная инъекция или инфузия, подкожная инъекция или имплантация), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или наружным (например, трансдермальным или местным) путем введения. Фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, может быть составлена отдельно или вместе в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями, адьювантами и несущими средами, подходящими для каждого пути введения.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, предлагаемую в данном документе, вводят перорально. В другом варианте реализации фармацевтическую композицию, предлагаемую в данном документе, вводят парентерально. В еще одном варианте реализации фармацевтическую композицию, предлагаемую в данном документе, вводят внутривенно.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, может быть доставлена в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, такой как, например, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не появится стабильное заболевание или регресс, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяется методами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ, и других общепринятых методов оценки.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, может вводиться один раз в день (QD или qd) или разделена на несколько дневных доз, таких как два раза в день (BID или bid), три раза в день (TID или tid) и четыре раза в день (QID или qid). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклически (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). Используемый в данном документе термин "ежедневно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят один или более одного раза каждый день, например, в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение вводят ежедневно в течение непрерывного периода от по меньшей мере 7 дней до 52 недель. Термин "прерывистый" или "периодически", используемый в данном документе, предназначен для обозначения остановки и запуска с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение фармацевтической композиции, предлагаемой в данном документе, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения до одной недели) или введение через день. Термин "цикл", используемый в данном документе, предназначен для

включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

В одном варианте реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дозировке около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день, 0,8 мг/день, 0,9 мг/день, 1,0 мг/день, 5,0 мг/день или 10 мг/день, вводимые один раз в день. В одном варианте реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в дозировке около 0,1 мг/день, 0,2 мг/день, 0,3 мг/день, 0,4 мг/день, 0,5 мг/день, 0,6 мг/день, 0,7 мг/день или 0,8 мг/день, вводимые один раз в день. В некоторых таких вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 10 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 10 и с 15 по 24 28-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикла лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, один раз в день в дозировке около 0,1 мг в дни с 1 по 10 и с 15 по 24 из 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни 1-3 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 19 из 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, два раза в день в дозировке около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг или 0,5 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 17 28-дневного цикла. В других вариантах реализации цикл лечения включает введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, два раза в день в дозировке около 0,2 мг в дни с 1 по 3 и с 15 по 17 28-дневного цикла. В одном таком варианте реализации фармацевтическую композицию вводят в дни 1-3 (утром и вечером), в день 14 (только вечером), в дни 15 и 16 (утром и вечером) и в день 17 (только утром) 28-дневного цикла, например, в цикле 1.

Для ясности следует отметить, что, если не указано иное, дозы соединения 1, упомянутые в данном документе, относятся к количеству Соединения 1 в форме его свободного основания. В случае, если используется, например, фармацевтически приемлемая соль соединения 1, количества, указанные выше, необходимо будет соответствующим образом адаптировать.

5.4 Комбинированная терапия со вторым активным агентом

Фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, также может быть объединена или использована в сочетании с (например, до, во время или после) традиционной терапией, включая, помимо прочего, хирургическое вмешательство, биологическую терапию (включая иммунотерапию, например, с помощью ингибиторов контрольных точек), лучевую терапию, химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток, клеточную терапию или другую немедикаментозную терапию, применяемые в настоящее время для лечения, профилактики или ведения множественной миеломы. Комбинированное применение соединения, представленного в данном документе, и традиционной терапии может обеспечить уникальный режим лечения, который неожиданно эффективен для некоторых пациентов. Не ограничиваясь теорией, считается, что фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, может обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты при одновременном применении с традиционной терапией.

Как обсуждается в другом месте в данном документе, в контекст данного документе включен способ уменьшения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в данном документе и другой активный ингредиент можно вводить пациенту до, во время или после возникновения побочного эффекта, связанного с традиционной терапией.

Фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, также может быть объединена или использована в комбинации с другими терапевтическими агентами, полезными для лечения и/или профилактики множественной миеломы, описанной в данном документе.

В одном варианте реализации в данном документе предоставляется способ лечения, профилактики или ведения множественной миеломы, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами и, необязательно, в сочетании с лучевой терапией, переливаниями крови, или хирургией.

Используемый в данном документе термин "в комбинации" включает использование более чем одной терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако использование термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводятся пациенту с заболеванием или нарушением. Первая терапия (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как

фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может быть введена до (например, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второй терапии (например, профилактического или терапевтического агента) субъекту. В данном документе также рассматривается тройная терапия, как и четверная терапия. В одном варианте реализации вторая терапия представляет собой дексаметазон.

Введение фармацевтической композиции, представленной в данном документе, и одного или нескольких вторых активных агентов пациенту может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток).

Путь введения фармацевтической композиции, представленной в данном документе, не зависит от пути введения второй терапии. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят перорально. В другом варианте реализации фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, вводится перорально или внутривенно, а вторая терапия может вводиться перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазно, посредством местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, внутриадипозально, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, и вторую терапию вводят одним и тем же способом введения, перорально или внутривенно. В другом варианте реализации фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят одним способом, например, внутривенно, тогда как второй агент (средство против множественной миеломы) вводят другим способом, например, перорально.

В одном варианте реализации второй активный агент вводится внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 мг до около 200 мг. Конкретное количество второго активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа множественной миеломы, которую лечат или контролируют, тяжести и стадии заболевания, а также количества фармацевтической композиции, представленной в данном документе, и любых необязательных дополнительных активных агентов, вводимых одновременно пациенту.

Один или несколько вторых активных ингредиентов или агентов можно использовать вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в способах и композициях, представленных в данном документе. Вторые активные агенты могут быть большими молекулами (например, белками), малыми молекулами (например, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами) или клеточными терапевтическими средствами (например, клетками CAR).

Примеры вторых активных агентов, которые можно использовать в способах и композициях, описанных в данном документе, включают один или несколько из следующих: мелфалан, винкристин, циклофосфамид, эпопозид, доксорубин, бендамустин, обинутузумаб, ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб или опрозомид маризомиб), ингибитор гистондеацетилазы (например, панобиностат, ACY241), ингибитор BET (например, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он, EP11313 и EP11336), ингибитор BCL2 (например, венетоклакс или навитоклакс), ингибитор MCL-1 (например, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 или S63845), ингибитор LSD-1 (например, ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль, кортикостероид (например, преднизон), дексаметазон; антитело (например, антитело CS1, такое как элотузумаб; антитело к CD38, такое как даратумумаб или изатуксимаб; или антитело BCMA, или конъюгат антитела, такое как GSK2857916 или BI 836909), ингибитор контрольной точки (как описано в данном документе), или клетки CAR (как описано в данном документе).

В одном варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой дексаметазон.

В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1 и 8 21-дневного цикла. В некоторых других вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 4, 8 и 11 21-дневного цикла. В некоторых вариантах реализации дексаметазон вводят в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 28-дневного

дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой циклофосфамид. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой этопозид. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой доксорубин. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой венетоклакс. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой AMG176. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой MK665. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой GSK525762A. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой OTX015. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-он. В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В другом варианте реализации второй активный агент, используемый вместе с фармацевтической композицией, представленной в данном документе в способах и композициях, описанных в данном документе, представляет собой 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил или его соль (например, безилатная соль). В некоторых таких вариантах реализации способы дополнительно включают введение дексаметазона.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят в комбинации с ингибиторами контрольной точки. В одном варианте реализации один ингибитор контрольной точки используется в комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе. В другом варианте реализации два ингибитора контрольной точки используются в комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе. В еще другом варианте реализации три или более ингибиторов контрольной точки используются в комбинации с фармацевтической композицией, представленной в данном документе, в связи со способами, представленными в данном документе.

Используемый в данном документе термин "ингибитор иммунных контрольных точек" или "ингибитор контрольных точек" относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, ингибируют, препятствуют или модулируют один или несколько белков контрольных точек. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или происходят из антител.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте реализации ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. Примеры антител против CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720; и 7605238, все из которых полностью включены в данный документ. В одном варианте реализации антитело против CTLA-4 представляет собой тремелимуаб (также известный как тицилимуаб или CP-675,206). В другом варианте реализации антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимуаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимуаб продается под торговым наименованием Yervoy™.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в патентах США № 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149 и публикациях заявок на патент PCT WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых полностью включены в данный документ.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым наименованием Opdivo™. В другом варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой гуманизированное антитело CT-011. CT-011, вводимый отдельно, не показал ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (AML) при рецидиве. В еще одном варианте реализации антитело против PD-1 представляет собой слитый белок AMP-224. В другом варианте реализации антитело PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором способность связывать Fc-гамма-рецептор I специально разработана, и которое имеет уникальную сигнатуру связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной целевой специфичностью.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В одном варианте реализации антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте реализации антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще другом варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте реализации ингибитор PD-L2 представляет собой антитело против PD-L2. В одном варианте реализации антитело против PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). В одном варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

В одном варианте реализации ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор B7. В одном варианте реализации ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте реализации ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело против B7-H3 (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

В одном варианте реализации ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор TIM3 (Т-клеточного домена иммуноглобулина и домена 3 муцина) (Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против OX40. В одном варианте реализации антитело против OX40 представляет собой против OX-40. В другом варианте реализации антитело против OX40 представляет собой MEDI6469.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против GITR. В одном варианте реализации антитело против GITR представляет собой TRX518.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD137. В одном варианте реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте

реализации антитело против CD137 представляет собой PF-05082566.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD40. В третьем варианте реализации антитело к CD40 представляет собой CF-870,893.

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (rhIL-15).

В одном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В другом варианте реализации ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В третьем варианте реализации ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

В некоторых вариантах реализации комбинированные терапии, представленные в данном документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса). Более того, описанные в данном документе комбинированные терапии могут использоваться в комбинации с одним или несколькими вторыми активными агентами, как описано в данном документе, где это целесообразно для лечения заболеваний, описанных в данном документе и понятных в данной области.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может использоваться в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими на своей поверхности один или несколько рецепторов химерного антигена (CAR) (например, модифицированная иммунная клетка). Обычно CAR включают внеклеточный домен из первого белка (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах реализации, как только внеклеточный домен связывается с целевым белком, таким как опухоль-ассоциированный антиген (TAA) или опухолеспецифический антиген (TSA), через внутриклеточный сигнальный домен генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и убийства, клетки, экспрессирующей целевой белок.

Внеклеточные домены: Внеклеточные домены CAR связываются с представляющим интерес антигеном. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен CAR включает рецептор или часть рецептора, которая связывается с указанным антигеном. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен включает или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен содержит или представляет собой одноцепочечный домен Fv (scFv). Одноцепочечный домен Fv может включать, например, V_L, связанный с V_H гибким линкером, где указанные V_L и V_H происходят от антитела, которое связывает указанный антиген.

В некоторых вариантах реализации антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в данном документе, представляет собой опухоль-ассоциированный антиген (TAA) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах реализации опухоль-ассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой, без ограничения, Her2, антиген стволовых клеток простаты (PSCA), альфа-фетопротейн (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретицин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), белок эпителиальной мембраны (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназа, антиген, связанный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант эпидермального фактора роста III), мезотелин, PAP (кислая фосфатаза простаты), простейин, TARP (белок альтернативной рамки считывания гамма-рецептора Т-клеток), Tgp-r8, STEAPI (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), жидкий белок макрогенной кистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы распознается Т-лимфоцитами; MART-1), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую энолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофиз, тиреоглобулин, фактор транскрипции щитовидной железы-1, димерную форму изофермента пируваткиназы типа M2 (опухоль M2-ПК), аномальный белок gas или аномальный белок p53. В некоторых других вариантах реализации TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой интегрин $\alpha v \beta 3$ (CD61), галактин или Ral-B.

В некоторых вариантах реализации TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой антиген рака/яичка (CT), например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TE5-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TE5-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCP1 или TPTE.

В некоторых других вариантах осуществления TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой углевод или ганглиозид, например, fuc-GM1, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т.п.

В некоторых других вариантах реализации TAA или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой альфа-актинин-4, Vage-1, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29/BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барра, ETV6-AML1 слитый белок, HLA-

A2, HLA-All, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, neo-PAP, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфат-изомераза, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназа, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15 (58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-Catenin, Mum-1, p16, TAGE, P SMA, CT7, теломераза, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

В различных конкретных вариантах реализации опухолевый антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой опухолевые антигены, связанные с AML, как описано в S. Anguille et al, Leukemia (2012), 26, 2186-2196.

Другие опухоль-ассоциированные и опухолеспецифические антигены известны специалистам в данной области.

Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и TAA, полезные для конструирования рецепторов химерного антигена, известны в данной области, как и нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

В некоторых конкретных вариантах реализации антиген, распознаваемый внеклеточным доменом рецептора химерного антигена, представляет собой антиген, который обычно не считается TSA или TAA, но который, тем не менее, связан с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В некоторых вариантах реализации, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, связанные с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут включать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста. (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли также могут создавать локальную гипоксическую среду по отношению к опухоли. Таким образом, в других конкретных вариантах реализации антиген представляет собой фактор, связанный с гипоксией, например, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α или HIF-3 β . Опухоли также могут вызывать локальное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы молекулярного паттерна, связанные с повреждением (DAMPs; также известные как алармины - молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением). Следовательно, в некоторых других конкретных вариантах реализации антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, связанный с хроматином белок с высокой подвижностью блок 1 группы (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, кальгранулин B), сывороточный амилоид A (SAA), или может быть дезоксирибонуклеиновой кислотой, аденозинтрифосфатом, мочевой кислотой или сульфатом гепарина.

Трансмембранный домен: В некоторых вариантах реализации внеклеточный домен CAR присоединен к трансмембранному домену полипептида посредством линкерной, спейсерной или шарнирной полипептидной последовательности, например, последовательности CD28 или последовательности CTLA4. Трансмембранный домен может быть получен или производным от трансмембранного домена любого трансмембранного белка и может включать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах реализации трансмембранный домен может быть получен или производным, например, из CD8, CD16, рецептора цитокина и рецептора интерлейкина, или рецептора фактора роста или тому подобного.

Внутриклеточные сигнальные домены: В некоторых вариантах реализации внутриклеточный домен CAR представляет собой или включает внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный антигенсвязывающий сигнал, который необходим для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Обычно этот домен или мотив включает или представляет собой ITAM (иммунорецепторный мотив активации на основе тирозина). ITAM-содержащие полипептиды, подходящие для CAR, включают, например, дзета-цепь CD3 (CD3 ζ) или ее части, содержащие ITAM. В конкретном варианте реализации внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный сигнальный домен CD3 ζ . В других конкретных вариантах реализации внутриклеточный домен происходит из рецепторной цепи лимфоцитов, комплексного белка TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В некоторых вариантах реализации CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или несколько костимулирующих доменов или мотивов могут быть или могут содержать одну или несколько последовательностей костимулирующего полипептида CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), совместной - стимулирующая полипептидная последовательность 4-1BB (CD137) или

костимулирующая индуцибельная костимулирующая Т-клеточная последовательность (ICOS) полипептидная последовательность, или другой костимулирующий домен или мотив, или любая их комбинация.

CAR может также содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив выживания Т-клеток может быть любой полипептидной последовательностью или мотивом, который способствует выживанию Т-лимфоцита после стимуляции антигеном. В некоторых вариантах реализации мотив выживания Т-клеток представляет собой или происходит из CD3, CD28, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-12, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-15, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-21 или внутриклеточного сигнального домена рецептора трансформирующего фактора роста β (TGF β).

Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут представлять собой, например, Т-лимфоциты (Т-клетки, например, CD4⁺ Т-клетки или CD8⁺ Т-клетки), цитотоксические лимфоциты (CTL) или естественные киллеры (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях и способах, представленных в данном документе, могут быть наивными Т-лимфоцитами или Т-лимфоцитами, ограниченными МНС. В некоторых вариантах реализации Т-лимфоциты представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL). В некоторых вариантах реализации Т-лимфоциты были выделены из биопсии опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биопсии опухоли. В некоторых других вариантах реализации Т-клетки были выделены или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, которые будут использоваться для создания модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, можно выделить с использованием общепринятых в данной области обычных методов, например сбора крови с последующим аферезом и, возможно, опосредованным антителами выделением или сортировкой клеток.

Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В некоторых других вариантах реализации модифицированные иммунные клетки являются аллогенными для индивидуума, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. Если для получения модифицированных Т-лимфоцитов используются аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки, предпочтительно отбирать Т-лимфоциты или NK-клетки, которые снизят вероятность реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD) у индивидуума. Например, в некоторых вариантах реализации вирус-специфические Т-лимфоциты выбирают для получения модифицированных Т-лимфоцитов; ожидается, что такие лимфоциты будут иметь значительно сниженную природную способность связываться с любыми реципиентными антигенами и, таким образом, активироваться ими. В некоторых вариантах реализации опосредованное реципиентом отторжение аллогенных Т-лимфоцитов может быть уменьшено путем совместного введения хозяину одного или нескольких иммунодепрессантов, например циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосфамида или тому подобного.

Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3 ζ и костимулирующий домен CD28, могут быть размножены с использованием антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к шарикам; см., например, патенты США №№ 5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466; и 6905681.

Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать "суицидный ген" или "предохранительный переключатель", который позволяет при желании убить практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в некоторых вариантах реализации могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте реализации модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцибельную каспазу, например, индуцибельную каспазу 9 (icaspase9), например, гибридный белок между каспазой 9 и человеческим связывающим белком FK506, позволяющий димеризацию с использованием специфического низкомолекулярного фармацевтического препарата. См. Straathof et al., Blood 105 (11): 4247-4254 (2005).

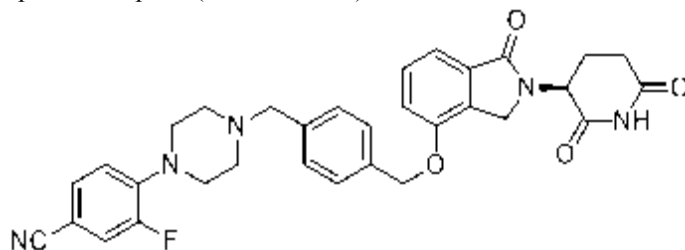
В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, вводится пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы в сочетании с Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR). В некоторых вариантах реализации CAR Т-клетка в комбинации нацелена на антиген созревания В-клеток (BCMA), а в более конкретных вариантах реализации CAR Т-клетка представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах реализации CAR Т-клетка представляет собой JCARH125.

6. Примеры

Некоторые варианты реализации изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

6.1 Синтез (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)

пиперазин-1-ила)-3-фторбензонитрила (соединение 1)



трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноат. К раствору (2S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5-трет-бутокси-5-оксопентановой кислоты (150 г, 445 ммоль) в 1,4-диоксане (1,50 л) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (155 г, 711 ммоль), пиридин (70,3 г, 889 ммоль) и бикарбонат аммония (105 г, 1,33 моль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч, а затем упаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5,0 л) и воде (5,0 л), органический слой отделяли и промывали HCl (3,0 мл, 1 н.), насыщенным бикарбонатом натрия (3,0 л), соевым раствором (3,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением неочищенного трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (450 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,35-7,30 (м, 5H), 7,02 (с, 1H), 5,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 2,20 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).

трет-Бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-(бензилоксикарбониламино)-5-оксопентаноата (112 г, 333 ммоль) в метаноле (1,0 л) добавляли 10% палладий на угле (15 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (40 фунтов на кв. дюйм) при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,30 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,27-2,23 (м, 2H), 1,69-1,78 (м, 1H), 1,59-1,55 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Метил-3-гидрокси-2-метилбензоат. Четыре партии (по 200 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (200 г, 1,31 моль) в метаноле (4,0 л) добавляли концентрированную серную кислоту (47,7 г, 486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 17 часов. Реакционную смесь упаривали до 800 мл. Полученную смесь охлаждали до 20°C и медленно выливали в воду (400 мл) в течение 30 мин. Воду (1200 мл) добавляли при 20°C в течение 3 часов и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией (четыре партии объединены) и трижды промывали водой/метанолом (1000 мл, 9:1) или до тех пор, пока фильтрат не достигнет pH > 3. Твердое вещество сушили в вакууме при 45°C с получением метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (700 г, выход 80,4%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР: 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 9,70 (с, 1H), 7,18 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Метил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-2-метилбензоат. Две партии (по 240 г каждая) обрабатывали параллельно. К раствору метил-3-гидрокси-2-метилбензоата (240 г, 1,44 моль) в N,N-диметилформамиде (1,40 л) добавляли имидазол (246 г, 3,61 моль) и трет-бутилдиметилсиллилхлорид (238 г, 1,58 моль) при 5°C. После добавления смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 6 ч. Добавляли изопропилацетат (1700 мл), а затем медленно добавляли воду (2000 мл), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученную смесь перемешивали с последующим отделением органической фазы. Объединенные органические слои (две партии объединенных) промывали водой (1700 мл × 3) и упаривали до ~ 1500 мл (KF < 0,05%). Продукт хранили в виде раствора изопропилацетата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксибензоат. Две партии (~ 375 г каждая) обрабатывали параллельно. К изопропилацетатному раствору метил 3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-2-метилбензоата (~ 375 г, 1,34 моль) добавляли N-бромсукцинимид (274 г, 1,54 моль) и азобисизобутиронитрил (4,40 г, 26,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение не менее 1 часа и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и выдерживали при 20°C не менее 1 ч. Две партии твердого вещества (сукцинимид) удаляли фильтрованием и промывали изопропилацетатом (700 мл). Фильтрат промывали раствором сульфата натрия (700 г) в воде (6000 мл), а затем водой (1500 мл). Органический слой перегоняли в вакууме при 45°C досуха, получая метил 2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксибензоат (920 г, выход 95,5%) в виде темно-оранжевого масла. ¹H ЯМР: 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 7,45 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 1,02 (с, 9H), 0,29 (с, 6H).

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-4,5-диамино-5-оксопентаноата (130 г, 643 ммоль) в ацетонитриле (4,0

л) добавляли метил 2-(бромметил) 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксибензоат (210 г, 584 ммоль) и диизопропилэтиламин (113 г, 877 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали для удаления большей части ацетонитрила, остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (2,0 л) и воде (1,5 л), органический слой промывали насыщенным монофосфатом калия (1,0 л × 2), соевым раствором (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая неочищенный трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноат (524 г), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. К раствору трет-бутил (4S)-5-амино-4-[4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-оксопентаноата (275 г, 613 ммоль) в метаноле (2,0 л) добавляли тригидрат фторида тетрабутиламмония (38,7 г, 123 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали для удаления большей части метанола, и остаток растворяли в дихлорметане/воде (3 л/2 л). Органический слой отделяли и промывали соевым раствором (1,0 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали на колонке с силикагелем, получая продукт (260 г). Продукт добавляли в ацетонитрил (750 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до 18°C и перемешивали еще 2 ч. Твердое вещество фильтровали и осадок сушили, получая трет-бутил (4S)-5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (248 г, выход 60,5%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-d₆ δ: 10,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,49-4,28 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 4H), 1,31 (с, 9H).

4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)3-фторбензонитрил. 1,4-бис(хлорметил)бензол (51,2 г, 292 ммоль) помещали в колбу с ацетонитрилом (195 мл) и N,N-диметилформамидом (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до растворения всех твердых веществ. Затем добавляли диизопропиламин (51,1 мл, 292 ммоль) вместе с 3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрилом (20 г, 97 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся смесь распределяли между этилацетатом (1,0 л), водой (700 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Летучие органические вещества объединяли и удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в гексанах, более 3 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали второй раз на колонке с силикагелем (10% изократический этилацетат в гексанах более 800 мл, затем 20-80% этилацетат в гексанах более 4 л). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (22,7 г, 66,0 ммоль, выход 67,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,33-7,39 (м, 5H) 7,29 (д, J=1,96 Гц, 1H) 7,25 (д, J=1,96 Гц, 1H) 6,91 (т, J=8,56 Гц, 1H) 4,60 (с, 2H) 3,58 (с, 2H) 3,19-3,27 (м, 4H) 2,58-2,66 (м, 4H). MS(ИЭР) m/z 344.2 [M+1]⁺.

(S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-(((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат. (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (22,05 г, 65,9 ммоль) помещали в колбу с 4-(4-(4-(хлорметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрилом (22,67 г, 65,9 ммоль), карбонатом калия (18,23 г, 132 ммоль) и N,N-диметилформамидом (330 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Фильтрат распределяли между этилацетатом (900 мл), водой (600 мл) и соевым раствором (200 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (600 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 20% этилацетатом в гексанах и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-(((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (44,02 г, 68,6 ммоль, выход 104%) в виде не совсем белого твердого вещества. Выход был немного выше количественного, так как оставалось некоторое количество ДМФА. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,43-7,49 (м, 2H) 7,40 (с, 4H) 7,36 (дд, J=8,38, 1,28 Гц, 1H) 7,29 (д, J=1,96 Гц, 1H) 7,26 (д, J=1,83 Гц, 1H) 7,11 (дд, J=7,64, 1,16 Гц, 1H) 6,92 (т, J=8,50 Гц, 1H) 6,23 (шир. с, 1H) 5,24-5,32 (м, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,86- 4,94 (м, 1H) 4,38-4,55 (м, 2H) 3,61 (с, 2H) 3,18-3,32 (м, 4H) 2,58-2,70 (м, 4H) 2,09-2,47 (м, 4H) 1,43 (с, 8H). MS(ИЭР) m/z 642.4 [M+1]⁺.

(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (соединение 1). (S)-трет-бутил 5-амино-4-(4-(((4-(4-циано-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (12,1 г, 18,86 ммоль) помещали во флакон с ацетонитрилом (189 мл) и бензолсульфоновой кислотой (3,96 г, 24,51 ммоль). Реакционную смесь помещали под вакуум и продували азотом. Это повторяли еще раз, а затем смесь нагревали до 85°C в течение ночи в атмосфере азота. Теплую реакционную смесь выливали

непосредственно в 2 делительные воронки, содержащие дихлорметан (1000 мл) и этилацетат (300 мл). К этой смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (900 мл), воду (100 мл) и солевой раствор (450 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (800 мл) и этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния и упаривали. Очистка стандартными методами дала указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,96 (с, 1H) 7,68 (дд, J=13,45, 1,83 Гц, 1H) 7,56 (дд, J=8,44, 1,83 Гц, 1H) 7,43-7,52 (м, 3H) 7,29-7,39 (м, 4H) 7,11 (т, J=8,80 Гц, 1H) 5,24 (с, 2H) 5,11 (дд, J=13,20, 5,14 Гц, 1H) 4,22-4,46 (м, 2H) 3,54 (с, 2H) 3,12-3,22 (м, 4H) 2,85-2,97 (м, 1H) 2,53-2,62 (м, 2H) 2,38-2,48 (м, 2H) 1,93-2,03 (м, 1H). МС (ИЭР) m/z 568.2 [M+1]⁺.

Перекристаллизация для получения формы К соединения 1. (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил растворяли в ацетоне (35 л/кг) и фильтровали для повышения хиральной чистоты. Фильтрат пропускали через фильтр 0,45 мкм в чистый реактор. После перегонки (целевой объем 15 л/кг) добавляли воду (2 л/кг) для создания перенасыщения. Партию засеивали формой К и выдерживали при постоянной температуре с мокрым измельчением через контур рециркуляции при 40°C. Воду (6 л/кг) загружали с постоянной скоростью 1 (л/кг)/ч при мокром измельчении при пониженной скорости наконечника. Партию охлаждали до 25°C и затем выдерживали в течение 3 ч. Партию фильтровали, промывали и сушили. Выполняли влажное старение с последующим измельчением с получением (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила в виде формы К. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,96 (с, 1H) 7,68 (дд, J=13,45, 1,83 Гц, 1H) 7,56 (дд, J=8,44, 1,83 Гц, 1H) 7,43-7,52 (м, 3H) 7,29-7,39 (м, 4H) 7,11 (т, J=8,80 Гц, 1H) 5,24 (с, 2H) 5,11 (дд, J=13,20, 5,14 Гц, 1H) 4,22-4,46 (м, 2H) 3,54 (с, 2H) 3,12-3,22 (м, 4H) 2,85-2,97 (м, 1H) 2,53-2,62 (м, 2H) 2,38-2,48 (м, 2H) 1,93-2,03 (м, 1H). МС (ИЭР) m/z 568.2 [M+1]⁺.

6.2 Антипролиферативные эффекты на клетки множественной миеломы

Материалы клеточных культур: Клеточные линии множественной миеломы человека были приобретены у поставщиков и культивированы при 37°C с 5% CO₂ в среде, как указано в табл. 1. Линии клеток, устойчивые к леналидомиду и помалидомиду, были получены способами, как в общем, описанными ранее (Lopez-Girona et al Leukemia 2012; 26 (11): 2335). Все клеточные линии поддерживали в логарифмической фазе, а плотность и жизнеспособность клеток контролировали по исключению трипанового синего с использованием анализатора жизнеспособности клеток Vicell XR (Beckman Coulter, Brea, CA).

Таблица 1
Протестированные клеточные линии множественной миеломы

Клеточная линия ММ	Поставщик/Источник	Номер каталога	Условия культивирования
NCI-H929	ATCC (Манассас, Вирджиния)	CRL-9068	RPMI-1640, 10% FBS
NCI-H929-1051	собственная разработка, устойчив к леналидомиду	Нет данных	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2	DSMZ (Брауншвейг, Германия)	ACC-50	RPMI-1640, 10% FBS
OPM2-P10	собственная разработка, устойчив к 10 мкМ помалидомиду	Нет данных	RPMI-1640, 10% FBS

Приготовление растворов исследуемой статьи: Соединение 1 помещали в черные 384-луночные планшеты (Corning Inc.) до конечного объема ДМСО 0,1%, предполагая максимальный объем 50 мкл. 10-точечная доза-реакция, начинающаяся с 10 мкМ с разведением 1:3, была напечатана в двух экземплярах с помощью акустического дозирования с использованием платформы EDC ATS-100. В качестве альтернативы использовали 10-точечный ответ на дозу, начиная с 10 мкМ при разведении 1:10 или начиная со 100 нМ при разведении 1:3.

Анализ на пролиферацию клеток: Влияние соединения 1 на пролиферацию/жизнеспособность линий гематологических клеток (табл.1) оценивали после 120 ч инкубации с использованием CTG (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Линии гематологических клеток распределяли в планшеты с соединениями с помощью дозатора Multidrop Combi Reagent Dispenser (Thermo Scientific, Waltham, MA) в концентрации 0,1×10⁶ клеток на мл в общем объеме 50 мкл. Через 120 ч 25 мкл CTG на лунку распределяли с помощью комбинированного дозатора реагентов Multidrop Combi Reagent Dispenser, и высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ) жизнеспособными клетками измеряли в виде относительных единиц люминесценции через 30 мин с использованием платформы Envision.

Полученные результаты. Соединение 1 демонстрирует антипролиферативную активность в отношении клеточных линий ММ. Линии клеток ММ, выбранные для этого исследования, были линиями, чувствительными и устойчивыми к леналидомиду и/или помалидомиду (табл. 1), двух агентов, одобренных для лечения пациентов с миеломой. Пролиферацию оценивали с помощью CellTitre-Glo[®]

теста. Результаты для культур, инкубированных с соединением 1, нормализовали к результатам для контрольных культур для каждой клеточной линии. IC₅₀ для ингибирования роста клеток соединением 1 определяли для каждой клеточной линии с использованием программного обеспечения ActivityBase. Соединение 1 эффективно ингибировало пролиферацию клеток в четырех клеточных линиях, что было определено количественной оценкой уровней АТФ, присутствующих в среде, через 120 ч. Значения антипролиферативной IC₅₀ соединения 1 находились в диапазоне от 0,07 нМ до 4,3 нМ (табл. 2). Соединение 1 показало очень эффективную пролиферативную активность против множественной миеломы даже в отношении клеточных линий, устойчивых к леналидомиду и/или помалидомиду.

Таблица 2

Ингибирование роста клеток соединением 1 в клеточных линиях ММ в жидкой культуральной среде

Соед. №	NCI-H929 120ч IC ₅₀	NCI-H929.1051 120ч IC ₅₀	OPM-2 120ч IC ₅₀	OPM-2.P10 120ч IC ₅₀
1	0,07 нМ	1,0 нМ	0,07 нМ	4,3 нМ

6.3 Нецелевые эффекты соединения 1.

α 1-Адренорецепторы и дофаминовые D2-рецепторы. Методы: Анализ связывание и функциональные анализы для α 1-адренергических и дофаминовых D2 рецепторов были выполнены Eurofins Cegep в соответствии с их методами.

α 1-Адренергический рецептор. Связывание при 10 μ М. В анализе связывания оценивали сродство испытуемого препарата к неселективному α 1-адренергическому рецептору в коре головного мозга крысы. Мембранные гомогенаты коры головного мозга инкубировали в двух экземплярах в течение 60 мин при комнатной температуре с 0,25 нМ [³H] празозином в отсутствие или в присутствии исследуемых образцов при 10 μ М. После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолнока, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

IC₅₀ связывания. Для определения IC₅₀ связывания неселективного α 1-адренергического рецептора различные концентрации тестируемого вещества инкубировали в двух экземплярах с 0,25 нМ [³H] празозином. Ранее описанное соединение 3-(4-((4-((2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (пример 5 285 в патенте США № 8518972) (соединение А) испытывали при 0,01-30 μ М. Соединение В, S-энантиомер соединения А, тестировали при 0,0003-10 μ М. Соединение 1 анализировали при 0,03-100 μ М. Радиоактивность измеряли, как описано выше. IC₅₀ определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование специфического связывания контроля.

Антагонистическая активность. Антагонистические эффекты тестируемых соединений на адренергические рецепторы α _{1А} и α _{1В} измеряли с использованием трансфицированных человеческим рецептором клеток яичника китайского хомячка (СНО). Активность антагониста определяли путем измерения эффекта соединения на индуцированную агонистом (адреналином) мобилизацию кальция в анализе рецептора α _{1А} или уровни цАМФ в анализе рецептора α _{1В}. В этих экспериментах клетки СНО инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре с испытуемым веществом и адреналином при 3 нМ в анализах рецептора α _{1А} или при 3000 нМ в анализе рецептора α _{1В}. Соединение А тестировали в анализе рецептора α _{1А} при 0,01-30 μ М. Соединение В тестировали в анализах рецепторов α _{1А} и α _{1В} при 0,0003-30 μ М. Соединение 1 анализировали в концентрации от 0,03 до 30 μ М в анализе рецептора α _{1А} и от 0,03 до 100 μ М в анализе рецептора α _{1В}. В анализе рецептора α _{1А} уровни цитозольного кальция измеряли флуорометрически с использованием флуоресцентного зонда Fluo4 Direct. Уровни внутриклеточного цАМФ в анализе с адренергическим рецептором α _{1В} измеряли с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ антагонизма определяли как концентрацию, вызывающую половинное подавление ответа контрольного агониста.

Рецептор допамина D2. Связывание при 10 μ М. В анализе связывания оценивали сродство испытуемых образцов к рецептору дофамина D2 в трансфицированных клетках эмбриональной почки человека (НЕК)-293. Для определения связывания в анализе рецептора D_{2S} тестируемое изделие инкубировали с 0,3 нМ [³H] метилспипероном или 1 нМ [³H] 7-гидрокси-2-N,N-дипропиламинотетралином (7-ОН-DPAT). [³H] Метилспиперон в концентрации 0,3 нМ также использовали в качестве контрольного лиганда в D_{2L} анализе связывания. Гомогенаты клеточных мембран инкубировали в двух экземплярах при комнатной температуре в течение 60 мин с лигандом в отсутствие или в присутствии испытуемых образцов при 10 μ М. После периода инкубации образцы фильтровали через фильтры из стекловолнока, фильтры сушили и затем подсчитывали радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика. Результаты выражены как средний процент ингибирования связывания контрольного радиолиганда.

IC₅₀ связывания. Для определения IC₅₀ связывания в анализах рецептора D2 НЕК-293 тестировали,

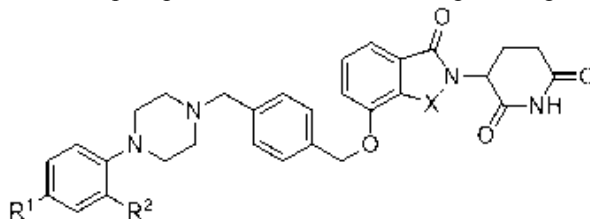
как описано выше, но с различными концентрациями тестируемого вещества. Соединение А тестировали при 0,01-30 μM в анализе связывания радиолиганда $\text{D}_{2\text{S}}$. Соединение В тестировали при 0,0003-10 μM в анализах связывания $\text{D}_{2\text{S}}$ и $\text{D}_{2\text{L}}$. Соединение 1 тестировали при 0,03-100 μM в анализе $\text{D}_{2\text{S}}$ и 0,01-100 μM в анализах $\text{D}_{2\text{L}}$. IC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинное ингибирование специфического связывания контроля.

Агонистическая активность. Агонизм тестируемых соединений в отношении рецептора дофамина $\text{D}_{2\text{S}}$ оценивали с использованием клеток НЕК-293, трансфицированных человеческим рецептором. Агонистическую активность определяли путем измерения влияния соединения на модуляцию импеданса. В этих экспериментах клетки НЕК-293 инкубировали в двух экземплярах при 28°C с тестируемым изделием. Соединение А тестировали при 0,01-30 μM . Соединение В тестировали при 0,0003-10 μM , в то время как соединение 1 тестировали при 0,01-10 μM . Дофамин (3 μM) использовали в качестве контрольного агониста. Измерения импеданса контролировали в течение 10 мин после добавления лиганда с помощью клеточной диэлектрической спектроскопии. EC_{50} определяли как концентрацию, вызывающую половинный максимальный ответ по сравнению с ответом на контрольный агонист (дофамин).

Полученные результаты. Связывание при 10 мкМ на $\alpha 1$ -адренергических и дофаминовых D_2 -рецепторах оценивали для соединения 1, соединения А, соединения В и ряда соединений, примеры которых приведены в патенте США No. 8 518 972 (как указано их номером примера Пр.) (табл. 3) В то время как ранее раскрытые соединения полностью ингибировали связывание лиганда на обоих рецепторах, неожиданно соединение 1 показало значительно уменьшенную способность ингибировать связывание лиганда, показывая только 67/62% ($\alpha 1$ -адренергический рецептор) и 55/52% (дофамин $\text{D}_{2\text{S}}$) ингибирования связывания лиганда, соответственно.

Таблица 3

Влияние соединения А, соединения В, соединения 1 и ранее описанных соединений на $\alpha 1$ -адренергический и дофамин D_2 -рецептор



Соед. №	R^1	R^2	X	Сtereo	Адренергический $\alpha 1$	Дофамин $\text{D}_{2\text{S}}$
					% Ингибирования (@10 мкМ)	% Ингибирования (@10 мкМ)
1	CN	F	CH_2	S	62	52
A	F	F	CH_2	рац	102	99
B	F	F	CH_2	S	98	99
Пр. 5 229	H	H	CH_2	рац	98,3	98,7
Пр. 5 273	F	H	CH_2	рац	100,3	94,7
Пр. 5 289	F	H	CO	рац	97,9	92,4

6.4 Исследование совместимости лекарственного средства и вспомогательного вещества

Бинарное исследование совместимости лекарственное средство-вспомогательное вещество было проведено для определения подходящих наполнителей для приготовления капсул. Список вспомогательных веществ и соотношения АРІ к вспомогательным веществам приведены в следующей

таблице. Эти бинарные смеси изучали в открытой чашке и подвергали условиям 5°C (контроль) и 50°C/75% относительной влажности в течение 3 и 6 недель, соответственно. Селективные образцы были протестированы на химические вещества (примеси/продукты разложения) и рацемизацию (потеря хиральной чистоты). Возможные пути разложения, которые могут ограничивать срок хранения соединения 1, включают гидролиз, окисление и рацемизацию (превращение S-изомера в R-изомер). Результаты примесей при гидролизе и окислении показаны на фиг. 3, а результаты хиральных примесей показаны на фиг. 4.

Таблица 4
Список образцов, оцененных на совместимость с лекарственным веществом

Ингредиенты	Торговое наименование	Функция	Соотношение API и наполнителя
Соединение 1		API	1
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel 102	Разбавитель	1:200
Моногидрат лактозы, высушенный распылением	Fast Flo 316	Разбавитель	
Маннит высушенный распылением	Pearlitol SD200	Разбавитель	
Частично прежелатинизированный крахмал	Крахмал 1500	Разбавитель	
Tween 80	Tween 80	Смачивающий агент/солюбилизатор/стабилизатор кристаллизации	
Полоксамер 188	Лутрол F68	Смачивающий агент/солюбилизатор/стабилизатор кристаллизации	
Лаурилсульфат натрия (SLS)	Нет данных	Смачивающий агент/солюбилизатор/стабилизатор кристаллизации	
HPBCD	Клептоза	Солюбилизатор/стабилизатор кристаллизации	
Витамин Е-TPGS	Нет данных	Солюбилизатор/стабилизатор кристаллизации	
Кроскармеллоза натрия	Ac-di-Sol SD-711	Разрыхлитель	
Кросповидон	Коллидон CL	Разрыхлитель	
Натрийгликолят крахмала (SSG)	Explotab	Разрыхлитель	
HPMCAS -LF	AQOAT AS	Стабилизатор кристаллизации	
HPMC E3	Гипромеллоза	Связующее/стабилизатор кристаллизации	
PVP VA64	Коллидон VA64	Связующее/стабилизатор кристаллизации	
PVP K30	Plasdone K30	Связующее/стабилизатор кристаллизации	
HPC EXF	Klucel (гидроксипропилцеллюлоза)	Связующее/стабилизатор кристаллизации	
Янтарная кислота	Нет данных	Подкислитель	
Фумаровая кислота	Фармацевтический сорт	Подкислитель	
Диметилсилилат кремнезема	Aerosil P-972	Вещество, способствующее скольжению/противоагломерат	
Диоксид кремния	Аэросил 200	Вещество, способствующее скольжению	

Диоксид кремния	Аэросил 300	Вещество, способствующее скольжению	1
Тальк	Нет данных	Антиадгезив	
Стеариновая кислота	Kolliwax	Смазывающее вещество	
Стеарат магния	Huqual	Смазывающее вещество	
Капсула НРМС	Капсулы Vcaps (размер #4)	Оболочка капсулы	
Желатиновая капсула	(Размер # 4)	Оболочка капсулы	

Соединение 1 при повышенных уровнях температуры и влажности (50°C/75% относительной влажности) подвергается гидролизу. Разбавители, такие как маннит, крахмал и лактоза, оценивались как первичные и вторичные носители. Было обнаружено, что лактоза совместима с небольшим снижением хиральной чистоты. Также было обнаружено, что маннит и крахмал совместимы с некоторым гидролитическим химическим разложением. Поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия (SLS), приводило к потере хиральной чистоты и увеличению химического разложения, главным образом, за счет гидролиза. Было обнаружено, что из исследованных разрыхлителей совместимым является натрийгликолят крахмала (SSG), тогда как кросповидон усиливает химическое разложение за счет окисления и гидролиза. Среди полимеров, оцениваемых как ингибиторы осаждения, НРМС-Е3 вызывал значительное увеличение неизвестной примеси (RRT 0,39), тогда как PVP-K30 и PVP-VA64 приводили к образованию потенциального окислительного продукта разложения (RRT 0.66). Кроме того, PVP-K30 и PVP-VA64 не только вызывают химическое разложение в результате гидролиза, но также вызывают потерю хиральной чистоты. Пустые капсулы на основе ГПМЦ и желатина показали хорошую совместимость. Из включенных в окончательный список подкислителей, как обнаружено, сукцинатная кислота химически несовместима, вызывая гидролиз, а также приводя к потере хиральной чистоты. Фумаровая кислота была указана как более совместимый подкислитель, хотя при повышенном соотношении 1:40 мас./мас. она может вызвать химическое разложение за счет гидролиза и потерю хиральной чистоты. Также оценивали вещества, способствующие скольжению/ деагломеранты; было обнаружено, что наиболее совместимым является Aerosil R972, тогда как Aerosil 300 и Aerosil 200 вызывают некоторую химическую несовместимость из-за гидролиза и потери хиральной чистоты. Из гидрофильных Aerosil (200 и 300) было обнаружено, что 200 обладает лучшей совместимостью, чем Aerosil 300, из-за большой площади поверхности последнего - 300 м²/г против 200 м²/г, катализирующих больший гидролиз. Было обнаружено, что стеариновая кислота химически совместима, однако вызвала некоторую потерю хиральной чистоты.

Таким образом, лактоза, маннит, прежелатинизированный крахмал, фумаровая кислота, стеариновая кислота, Aerosil R972, Aerosil 300, НРМС, натрийгликолят крахмала и кросповидон были выбраны для дальнейшей оценки в смесях. Было обнаружено, что SLS, PVP-K30, PVP-VA64 и Aerosil 300 приводят как к потере хиральной чистоты, так и к химическому разложению, тогда как Aerosil 200 влияет только на химическое разложение.

6.5 Скрининг стабильности составов ВИС на основе маннита и крахмал-лактозы

Была оценена стабильность прототипа смеси в капсулах (ВИС) на основе маннита и крахмал-лактозы в качестве первичных носителей. Смеси были приготовлены методом сухого смешивания с использованием смесителя Turbula и заполнены белыми непрозрачными капсулами НРМС размером №4 с использованием Profill 100, и компоненты смесей представлены в следующей таблице. Для быстрой оценки стабильности состава ВИС было проведено ускоренное 3-дневное скрининговое исследование стабильности.

Таблица 5
Прототип составов ВИС на основе маннита и крахмал-лактозы (от Cap-1 до Cap-12)

Серийный номер	Cap-1	Cap-2	Cap-3	Cap-4	Cap-5	Cap-6	Cap-7	Cap-8	Cap-9	Cap-10	Cap-11	Cap-12
Ингредиенты	% мас./мас.											
Соединение 1	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,5
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2		0,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 300 Pharma)											0,2	
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	30,0	30,0	64,67	64,67	44,0							

Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	66,67	64,67	30,0	28,0	22,0							
Маннит (Pearlitol SD 200)						66,0	66,0	68,0	91,67	94,67	94,67	94,3
Кросповидон (Kollidon CL)		2,0	2,0		2,0	2,0	2,0					
Натрийгликолят крахмала (Explotab)				2,0								
Поливинилпирролидон (PVP-K30)						26,67						
HPBCD (Kleptose)					26,67			26,67				
Гипромеллоза (HPMC-E3)							26,67					
Лаурилсульфат натрия									1,0			
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)				2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0	2,0	2,0	2,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Всего (% мас./мас.)	100,0											
Общая масса заполнения капсулы (мг)	75,0											100,0

Результаты ускоренного скрининга стабильности показаны на фиг. 5А-5D и фиг. 6.

RRT 4,2 мин: Capsule-7 (маннит ВІС), содержащая НРМС-Е3, оказалась наименее стабильной, за ней следует Capsule-5 (ВІС крахмал-лактоза), содержащая НРВСД, и Capsule-8 (маннит ВІС), содержащая НРВСД. Было обнаружено, что полимеры и комплексообразующие агенты увеличивают продукт разложения при RRT 4,2 мин. Повышение уровня влажности катализирует продукт разложения при RRT 4,2 мин.

Порядок ранжирования стабильности для составов, демонстрирующих увеличение продукта разложения за 4,2 мин, следующий: Capsule-9 & 10 > Cap-12 > Cap-11 > Cap-1 > Cap-2 > Cap-4 > Cap-3 > Cap-6 > Cap-8 > Cap-5 > Cap-7.

В целом партии на основе маннита, содержащие фумаровую кислоту, оказались наиболее стабильными, за ними следовали партии на основе крахмала-лактозы с фумаровой кислотой или без нее.

RRT 7,6 мин: было обнаружено, что Capsule-3 (ВІС крахмал-лактоза) была наименее стабильной, за ней следовали Cap-7 (ВІС маннита), содержащая НРМС-Е3, и Cap-2 (ВІС крахмал-лактоза). Интересно, что Cap-2 и Cap-3 содержат одни и те же вспомогательные вещества, за исключением пропорций крахмал-лактоза. Для состава Cap-2 крахмал составляет 30% мас./мас., а лактоза - 64,67% мас./мас., тогда как для состава Cap-3 крахмал составляет 64,67% мас./мас., а лактоза составляет 30% мас./мас., что указывает на то, что более высокая доля крахмала может привести к увеличению продукта разложения RRT 7,6 мин. Cap-5 (ВІС крахмал-лактоза), содержащий НРВСД, также оказался нестабильным. Cap-6 (маннит ВІС), содержащий PVP-K30, также оказался менее стабильным по сравнению с составом ВІС на основе маннита без PVP-K30, что указывает на нестабильность, индуцированную PVP-K30.

Порядок ранжирования стабильности для составов, демонстрирующих увеличение продукта разложения за 7,6 мин, следующий: Capsule-9 & 11 > Cap-12 > Cap-10 > Cap-8 > Cap-4 > Cap-6 > Cap-1 > Cap-5 > Cap-2 > Cap-7 > Cap-3.

В целом, составы ВІС на основе маннита, содержащие фумаровую кислоту, оказались более стабильными.

RRT 7,1 мин: Capsule-3 (крахмал-лактозный ВІС), содержащая кросповидон, оказалась наименее стабильной. Было обнаружено, что Capsule-1 (крахмал-лактозный ВІС) без кросповидона имеет значительно лучший профиль стабильности. Capsule-7 (маннит ВІС), содержащая НРМС-Е3, также оказалась нестабильной, за ней следует Cap-6 (маннит ВІС), содержащий PVP-K30, и Cap-5 (крахмал-лактозный ВІС), содержащий НРВСД. Примеси разложения RRT 7,1 мин увеличивались с увеличением температуры (70°C) при 0% относительной влажности.

Порядок ранжирования стабильности для составов, показывающих увеличение RRT продукта разложения за 7,1 мин, следующий: Capsule-11 > Cap-10 > Cap-12 > Cap-1 > Cap-4 > Cap-9 > Cap-8 > Cap-5 > Cap-6 > Cap-7 > Cap-2 & Cap-3.

RRT 11,3 мин: Capsule-9 (маннит ВІС), содержащая SLS, оказалась наименее стабильной. В целом, все составы на основе маннита с Aerosil R972 или Aerosil 300 Pharma оказались наименее стабильными. Из составов на основе крахмала-лактозы Cap-3 с кросповидоном оказалась наименее стабильной. Напротив, было обнаружено, что составы на основе крахмал-лактозы ВІС без кросповидона имеют значительно лучший профиль стабильности (Cap-1), однако составы на основе маннита ВІС показали более высокую деградацию.

Порядок ранжирования стабильности для составов, показывающих увеличение RRT продукта

разложения за 11,3 мин, следующий: Capsule-6 > Cap-1 > Cap-8 > Cap-5 > Cap-4 > Cap-2 > Cap-7 > Cap-3 > Cap-12 > Cap-11 > Cap-10 > Cap-9.

Потеря хиральной чистоты: из фиг. 6, было обнаружено, что Cap-9 (маннит ВИС), содержащий SLS, усиливает превращение в R-изомер. В целом, составы ВИС на основе крахмала и лактозы с кросповидоном и фумаровой кислотой или без них также усиливают превращение в R-изомер (капсулы-1, 2, 3 и 4). В целом, составы ВИС на основе маннита с PVP-K30 (Cap-6) и HPBCD (Cap-8) оказались наиболее стабильными. Также было обнаружено, что составы ВИС на основе маннита с НРМС-Е3 и крахмал-лактозным HPBCD более стабильны, чем составы без полимеров или комплексообразователей. Было обнаружено, что повышение температуры и снижение влажности также способствуют потере хиральной чистоты.

Порядок ранжирования стабильности для составов, демонстрирующих увеличение потери чистоты хиральности, следующий: Capsule 6 > Cap-8 > Cap-12 > Cap-5 > Cap-7 > Cap-10 > Cap-11 > Cap-4 > Cap-2 > Cap-3 > Cap-1 & Cap-9.

Таким образом, было обнаружено, что составы ВИС на основе маннита, содержащие фумаровую кислоту, демонстрируют наилучшие общие профили стабильности. Хотя было обнаружено, что включение полимеров или комплексообразователей увеличивает продукты разложения, тем не менее было обнаружено, что они предотвращают потерю хиральной чистоты. Составы ВИС на основе крахмала-лактозы без фумаровой кислоты (Cap-1, Cap-2 и Cap-3) оказались нестабильными (хиральные и родственные примеси) по сравнению с составами с фумаровой кислотой (Cap-4 и Cap-5). Следовательно, фумаровая кислота была выбрана в качестве подкислителя для повышения стабильности лекарственного препарата. Кроме того, было обнаружено, что профиль стабильности лекарственного продукта улучшается с более высокой загрузкой лекарственного средства, как видно из Cap-10 (0,13% мас./мас. Соединения 1) по сравнению с композициями ВИС на основе маннита Cap-12 (0,5% мас./мас. Соединения 1). Соотношение крахмал-лактоза было оптимизировано путем оценки профилей их стабильности при 1:2 мас./мас. по сравнению с 2:1 мас./мас. Было обнаружено, что составы с более высокой долей лактозы (2 части) более стабильны, чем составы, содержащие более высокую долю крахмала (2 части), как видно из результатов стабильности составов ВИС на основе крахмала-лактозы от Cap-1 до Cap-4.

6.6 Оценка риска выпадения осадков прототипов составов ВИС

Риск выпадения в осадок прототипных составов ВИС был изучен двухэтапным методом (стадия 1 в условиях погружения и стадия 2 в условиях отсутствия погружения) для высокой концентрации (2 мг). Составы рецептур представлены в следующей таблице.

Таблица 6

Партии прототипов составов для оценки риска осаждения при двухступенчатом растворении 2 мг ВИС

Объект	Скрининг ингибирования осаждения 2 м ВИС			
	Cap19	Cap20	Cap21	Cap22
Серийный номер				
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,5	0,5	0,5	0,5
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	2,0	2,0	2,0	2,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)			91,5	77,55
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	29,9	23,9		
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	61,6	53,65		
Поливинилпирролидон (PVP-K30)				
НРВCD, 97%		13,95		13,95
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	3,0	3,0	3,0	3,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	3,0	3,0	3,0	3,0
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0	100,0
Общая масса заполнения капсулы (мг)	400,0	400,0	400,0	400,0

Двухэтапное исследование растворения проводили на составах-прототипах, в которых среда растворения для стадии 1 представляла собой 0,01 н. HCl. Из исследований двухэтапного растворения не наблюдалось осаждения при pH 6,8 (90-150 мин) для любого ВИС на основе маннита и крахмала (фиг. 7). На основании результатов двухэтапного растворения риск осаждения считается низким для соединения 1.

Наблюдается, что профили высвобождения при растворении для партий на основе крахмала и лактозы (Cap-19 и Cap-20) медленнее, чем у партий на основе маннита (Cap-21 и Cap-22) с и без НРВCD. Считается, что замедление растворения происходит из-за следующего: образования пробки (гелеобразования) внутри капсулы из ГПМЦ и уровня гидрофобного диоксида кремния Aerosil R972 на

уровне 2% мас./мас. Таким образом, была исследована оптимизация R972, и было обнаружено, что уровень 0,5% Aerosil R972 в составе ВИС на основе крахмала-лактозы позволяет достичь профиля растворения, сравнимого с профилем растворения композиции ВИС на основе маннита.

Когда комбинации маннита с HPBCD (Сар-22) и крахмала-лактозы с HPBCD (Сар-20) оценивались по сравнению с композициями без HPBCD (Сар-19 и Сар-21), профили высвобождения при растворении композиций без HPBCD (Сар-19 и Сар-21) оказались быстрее, чем их комбинации (Сар-20 и Сар-22). Таким образом, на основании результатов двухстадийного растворения не наблюдалось осаждения для состава ВИС без какого-либо ингибитора осаждения или солибилизатора. Следовательно, было определено, что нет необходимости включать ингибитор осаждения или солибилизатор в состав капсулы и что риск осаждения считается низким для соединения 1.

6.7 Скрининг прототипных составов для достижения высокой скорости высвобождения растворения из составов ВИС на основе крахмала-лактозы

Из-за образования пробки профиль высвобождения при растворении для партии 2 мг ВИС на основе крахмала-лактозы (Сар-19) оказался медленнее, чем для партии ВИС на основе маннита (Сар-21), как показано на фиг. 7. Оптимизация состава была проведена для достижения высокой скорости высвобождения с использованием различных разрыхлителей, как показано в следующей таблице (Сар-24, Сар-25 и Сар-26). Профили высвобождения при растворении этих составов сравнивали с составом Сар-13, 0,1 мг ВИС (тот же состав, что и 2,0 мг Сар-19 ВИС) и Сар-27 (2 мг двоичного ВИС).

Таблица 7

Партии прототипов составов на основе крахмала-лактозы для оптимизации скорости растворения путем оценки различных сортов разрыхлителей

Объект	Скрининг растворения 0,1 мг ВИС на основе крахмала-лактозы				
	Сар13	Сар24	Сар25	Сар26	2,0 мг двоичного ВИС
Серийный номер	Сар13	Сар24	Сар25	Сар26	Сар27
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,13	0,13	0,13	0,13	90,09
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	2,0	2,0	2,0	2,0	9,91
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	30,0	28,0	27,0	27,0	
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	61,87	62,87	62,87	62,87	
Кросповидон (Kollidon CL)		2,0			
Натрийгликолят крахмала (Explotab)			2,0		
Кроскармеллоза натрия (Ac-di-Sol SD-711)				2,0	
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	3,0	3,0	4,0	4,0	
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	3,0	2,0	2,0	2,0	
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Было обнаружено, что профили высвобождения при растворении с использованием различных разрыхлителей существенно не различаются (Сар-24, Сар-25 и Сар-26). Состав ВИС Сар-25 (2% мас./мас. натрий гликолята крахмала) показал немного лучший профиль высвобождения при растворении, чем Сар-24 (2% мас./мас. кросповидон) и Сар-26 (2% мас./мас. натрийкроскармеллоза), соответственно. Было обнаружено, что профили времени распада для Сар-24, Сар-25 и Сар-26 существенно не различаются, но, тем не менее, они лучше и согласованы для Сар-25, содержащего 2% мас./мас. SSG, по сравнению с Сар-24 и Сар-26. Очевидная роль гидрофобного Aerosil R972 по сравнению с препаратами с разрыхлителями очевидна по профилю растворения 2 мг бинарного ВИС с 10% мас./мас. Aerosil R972 (Сар-27), который продемонстрировал самый медленный профиль высвобождения при растворении среди пяти препаратов. Контрольный состав маннита (Сар-13 без разрыхлителя) показал немного лучший общий профиль высвобождения при растворении, который также содержал 2% Aerosil R972, что указывает на то, что влияние гидрофобного Aerosil R972 на замедление профиля высвобождения при растворении более значимо для составов ВИС на основе крахмала и лактозы. В целом, не наблюдалось значительной разницы в дезинтеграции или растворении при включении SSG, кроскармеллозы натрия или разрыхлителя кросповидона. Включение SSG привело к постоянному профилю растворения.

Дальнейшие исследовательские исследования растворения были проведены для определения профиля высвобождения более медленного растворения для ВИС крахмал-лактоза с натрийгликолятом крахмала, выбранным в качестве разрыхлителя выбора из-за лучшей стабильности бинарной смеси и отсутствия отрицательного воздействия на растворение. Варьируя уровни гидрофобного диоксида кремния (Aerosil R972), скорости растворения (50 об/мин против 75 об/мин) оценивали, чтобы разрешить более медленный профиль высвобождения растворения, связанный с составом на основе крахмала и

лактозы, как показано в следующей таблице (Сар-29, 33 и 34).

Таблица 8

Опытные партии составов на основе крахмала-лактозы для оптимизации скорости растворения, варьируя уровни Aerosil R972 и различные уровни натрия гликолята крахмала

Объект	Скрининг растворения 0,1 мг ВИС на основе крахмала-лактозы			
	Сар25	Сар29	Сар33	Сар34
Серийный номер				
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,13	0,13	0,13	0,13
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	2,0	1,0	1,0	0,5
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	27,0	24,0	22,0	22,0
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	62,87	65,87	60,87	61,37
Натрийгликолят крахмала (Explotab)	2,0	2,0	10,0	10,0
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	4,0	5,0	4,0	4,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	2,0	2,0	2,0	2,0
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0	100,0

Как показано на фиг. 8, профиль высвобождения при растворении Сар-34 значительно превосходит (~ 80% высвобождения лекарственного средства за 30 мин) по сравнению с Сар-25 (контроль - ~ 30% высвобождения лекарственного средства за 30 мин). Хотя высвобождение лекарственного средства все еще не составляет 100%, можно сделать вывод, что снижение уровней Aerosil R972 с 2% до 0,5%, увеличение уровней натрийгликолята крахмала с 2% до 10% и увеличение скорости растворения с 50 об/мин. до 75 об/мин оказывали синергетический эффект на общие характеристики растворения Сар-34.

На основании результатов растворения уровень Aerosil R972 был снижен до 0,5 мас.%. Для 0,1 мг составов ВИС на основе крахмала и лактозы.

6.8 Оценка различных подкислителей и их уровней для составов ВИС на основе маннита и крахмал-лактозы

Поскольку соединение 1 разлагается при pH выше 5, желательна среда с низким pH для лекарственного продукта. Для достижения низкого pH среды микроклимата для лекарственного продукта в состав ВИС был включен подкислитель.

Три подкислителя, а именно: фумаровая кислота (pKa- 3,0), малеиновая кислота (pKa- 1,91) и янтарная кислота (pKa- 4,18), были оценены для достижения низких значений pH среды крахмал-лактозы и составов ВИС на основе маннита. Из этих кислот фумаровую кислоту и малеиновую кислоту дополнительно оценивали на основании их более низкого pKa, тогда как янтарная кислота оказалась менее совместимой с лекарственным веществом.

pH смесей составов с подкислителями и без них измеряли суспензионным методом. Взвешивали от 200 до 400 мг смесей ВИС на основе крахмала и лактозы и ВИС на основе маннита и разбавляли 0,5 мл дистиллированной воды. Дисперсию встряхивали в течение 2 мин для получения гомогенной суспензии для измерения ее pH.

Основываясь на оцененных данных, как показано в следующих таблицах, состав ВИС на основе крахмала-лактозы без подкислителя имеет pH 6,3. Эта среда с высоким pH может оказаться вредной для стабильности лекарственного препарата. Для снижения pH для партий ВИС на основе крахмала-лактозы оценивали добавление фумаровой кислоты и малеиновой кислоты на уровнях 2%, 3% и 5%. Поскольку незначительные корректировки уровней более сильного подкислителя (малеиновой кислоты) значительно снизили pH, что также могло оказать пагубное влияние на стабильность состава, в качестве подкислителя была выбрана фумаровая кислота. Однако из-за более медленного растворения состава на основе крахмала-лактозы включение разрыхлителей было важным. Для оптимизации pH составов ВИС на основе крахмала-лактозы, содержащих фумаровую кислоту, в присутствии различных разрыхлителей, были проведены дополнительные оценки pH. Было обнаружено, что pH композиции ВИС на основе маннита с 3% фумаровой кислотой составляет 2,2, что находится в желаемом диапазоне pH 2-3.

Таблица 9

Оценка типа и уровня подкислителей для оптимизации составов ВИС на основе крахмала-лактозы и маннита

Тип композиции	Подкислитель/Уровень	pH
Крахмал-лактоза	Нет данных	6,3
Крахмал-лактоза	Фумаровая кислота-2%	2,3

Крахмал-лактоза	Фумаровая кислота-3%	2,2
Крахмал-лактоза	Фумаровая кислота-5%	2,1
Крахмал-лактоза	Малеиновая кислота-2%	1,7
Крахмал-лактоза	Малеиновая кислота-3%	1,4
Крахмал-лактоза	Малеиновая кислота-5%	1,2
Маннит	Фумаровая кислота-3%	2,2

Таблица 10

Оценка уровня фумаровой кислоты для оптимизации составов на основе крахмала-лактозы с разрыхлителями или без них

Тип композиции	Разрыхлитель/Уровень	Подкислитель/Уровень	pH
Крахмал-лактоза		Фумаровая кислота-3%	3,2
Крахмал-лактоза	Кросповидон-2%	Фумаровая кислота-3%	3,4
Крахмал-лактоза	SSG-2%	Фумаровая кислота-3%	3,9
Крахмал-лактоза	Кроскармеллоза натрия-2%	Фумаровая кислота-3%	4,4
Крахмал-лактоза	SSG-2%	Фумаровая кислота-4%	2,8
Крахмал-лактоза	Кроскармеллоза натрия-2%	Фумаровая кислота-4%	2,9
Крахмал-лактоза	SSG-10%	Фумаровая кислота-5%	2,9

На основании этих исследований pH для составов ВИС на основе маннита был выбран уровень 3% фумаровой кислоты, тогда как для составов ВИС на основе крахмала-лактозы, содержащих 10% натрия крахмала гликолят, был выбран уровень 4% фумаровой кислоты, чтобы поддерживать pH смеси в диапазоне 2-3.

6.9 Сравнительные оценки процессов смешивания с прямым смешиванием (с низким усилием сдвига) и с высоким усилием сдвига для составов ВИС для достижения приемлемой однородности содержания

Составы на основе маннита и крахмала-лактозы оценивали на однородность содержания с помощью процессов смешивания с низким и высоким сдвиговым усилием. Капсулы собирали на протяжении всего цикла инкапсуляции, и однородность содержимого оценивали с помощью стратифицированной выборки CU. Все составы прототипов с их композициями и производственными процессами перечислены в следующей таблице.

Таблица 11

Составы-прототипы с их процессами производства 0,1 мг ВИС на основе маннита и крахмала-лактозы для достижения приемлемой однородности содержания

Производственный процесс	Смешивание с высоким усилием сдвига и совместным измельчением				Сухое блендирование с совместным измельчением	HSM с совместным измельчением
	Серийный номер	Cap 13	Cap 15	Cap 16		
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,13	0,13	0,13	0,133	0,13	0,13
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)			91,87	77,87	91,87	91,87
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	30,0	24,0				
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	61,87	53,87				
HPBCD, 97%		14,0		14,0		
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	3,0	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Общая масса заполнения капсулы (мг)	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0
-------------------------------------	------	------	------	------	------	------

В целом было обнаружено, что партии ВИС на основе крахмала-лактозы превосходят по достижению распределения активности при смешивании с высоким усилием сдвига и совместном измельчении, в то время как партии на основе маннита имеют относительно плохое распределение активности при обработке либо с процессом смешивания с большими сдвиговыми усилиями и совместным измельчением, либо с прямым смешиванием и совместным измельчением соответственно. Это может быть связано с прилипанием материала к технологическому оборудованию и подбивочным штифтам во время производства. Предварительные исследования однородности содержания показали, что Cap-15 (крахмал-лактоза), содержащий HPBCD, произведенный путем смешивания с большими сдвиговыми усилиями с совместным измельчением, имеет наилучшее распределение активности (среднее значение - 99,1%, RSD - 1,9%) со значением приемлемости (AV) 4.4. Однако профиль химического разложения в присутствии HPBCD показал увеличение уровней разложения.

Порядок ранжирования однородности содержимого для оцененных составов ВИС следующий: Capsule-15 > Capsule-13 > Capsule-18 > Capsule-28 > Capsule-16 > Capsule-31. Порядок ранжирования был основан на распределении активности (% RSD), среднем значении анализа (%) и увеличении показателя приемлемости (AV), как показано в следующей таблице.

Таблица 12

Порядок ранжирования однородности содержимого на основе распределения активности (% RSD), среднего значения анализа (%) и показателя приемлемости (AV)

Партия	Состав	Производственный процесс	Среднее значение анализа (%)	% RSD	Показатель приемлемости (AV)
Капсула-15	Крахмал-лактоза	Смешивание с совместным измельчением большими сдвиговыми усилиями	99,1	1,9	4,4
Капсула-13	Крахмал-лактоза	Смешивание с совместным измельчением большими сдвиговыми усилиями	97,4	1,7	5,1
Капсула-18	Маннит	Смешивание с совместным измельчением большими сдвиговыми усилиями	97,6	3,9	8,2
Капсула-28	Маннит	Сухое блендирование с совместным измельчением	94,4	2,4	9,8
Капсула-16	Маннит	Смешивание с совместным измельчением большими сдвиговыми усилиями	86,0	1,8	17
Капсула-31	Маннит	Смешивание с совместным измельчением большими сдвиговыми усилиями	88,3	9,6	33,3

Относительно плохое извлечение при анализе составов на основе маннита можно объяснить смешиванием с высоким усилием сдвига, приводящим к прилипанию смеси к обрабатываемым поверхностям. Поэтому метод прямого смешивания (низкий сдвиг) был выбран в качестве метода дальнейшего развития.

6.10 Крахмал-лактоза ВИС против маннита ВИС - ускоренная оценка стабильности

Ускоренные оценки стабильности проводили для составов ВИС на основе крахмала-лактозы и ВИС на основе маннита при следующих условиях хранения: 50°C/50% ОВ в течение T=3 дня, 60°C/30% ОВ в течение T=3 дня, 70°C/0% относительной влажности в течение T=3 дня и 70°C/50% ОВ в течение T=3 дня. Данные сравнивали с образцами, хранящимися при 5°C (контроль).

По данным ускоренных исследований стабильности (фиг. 9), включение HPBCD (Cap-15) в составы

на основе крахмала и лактозы помогло сохранить хиральную чистоту по сравнению с составами без стабилизатора (Сар-13). Для составов на основе маннита HPBCD (Сар-18) также помог сохранить хиральную чистоту по сравнению с составами без HPBCD (Сар-28 и Сар-31). Высокие уровни фумаровой кислоты (5% мас./мас.) для Сар-28 и Сар-31 также оказали отрицательное влияние на хиральную чистоту по сравнению с (3% мас./мас.) фумаровой кислотой для составов на основе маннита Сар-16. В целом, потеря хиральной чистоты для составов на основе крахмал-лактоза без HPBCD (Сар-13) оказалась ниже, чем для составов на основе маннита без HPBCD (Сар-16).

Включение более сильной кислоты (малеиновой кислоты) также анализировали для оценки ее влияния на профиль стабильности составов ВИС, как показано в следующей таблице.

Таблица 13

Сравнительная ускоренная оценка стабильности ВИС на основе маннита с фумаровой кислотой и малеиновой кислотой

Производственный процесс	Прямое смешивание с совместным измельчением	HSM с совместным измельчением	HSM с совместным измельчением
Серийный номер	Сар28	Сар31	Сар32
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,13	0,13	0,13
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	1,0	1,0	1,0
Маннит (Pearlitol 200 SD)	91,87	91,87	91,87
Малеиновая кислота фармацевтического класса			5,0
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	5,0	5,0	
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	2,0	2,0	2,0
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0
Общая масса заполнения капсулы (мг)	75,0	75,0	75,0

На фиг. 10 показано, что включение малеиновой кислоты в состав (Сар-32) привело к лучшей хиральной стабильности, но привело к увеличению количества химических продуктов разложения, как показано на фиг. 11 по сравнению с составами, содержащими фумаровую кислоту (Сар-28 и Сар-31). Таким образом, фумаровая кислота была выбрана в качестве подкислителя при уровнях 3% мас./мас. для композиций ВИС на основе маннита и 4% мас./мас. для композиций ВИС на основе крахмала - лактозы с 10% натрия крахмала гликолятом в качестве разрыхлителя.

Чтобы оценить влияние на стабильность лекарственного препарата включения разрыхлителя (кросповидон, SSG или кроскармеллоза натрия) для составов ВИС на основе крахмала-лактозы, были проведены сравнительные ускоренные скрининговые исследования стабильности для составов ВИС 0,1 мг крахмал-лактоза с (Сар-24, Сар-25, Сар-26) и без разрыхлителя (Сар-13) по сравнению с составом ВИС на основе 0,1 мг маннита (Сар-16).

Из фиг. 12, Сар-25, содержащий ВИС на основе крахмала - лактозы с SSG, менее склонен к окислению (окислительный деградант 1, RRT 0,66), за исключением очень высокой температуры и влажности (70°C/50% ОВ). Состав, содержащий кросповидон (Сар-24), подвергается значительному окислению при более высокой температуре. Стабильность профиля ВИС на основе крахмала-лактозы без какого-либо разрыхлителя (Сар-13) оказалась наиболее стабильной. Состав на основе маннита (Сар-16) подвергается окислению в основном при повышенной температуре и в условиях низкой влажности (60°C/30% относительной влажности и 70°C).

Точно так же обнаружено, что Сар-26, содержащий натрий кроскармеллозу, склонен к окислению (окислительный деградант 2), однако его уровень остается неизменным при всех условиях хранения (фиг. 13) Было обнаружено, что Сар-24, содержащий кросповидон, имеет такой же профиль стабильности, как и Сар-25, содержащий SSG, однако Сар-25 превосходит из-за его лучшей переносимости окислительного деграданта 1. В целом, составы, содержащие крахмал-лактозу без дезинтегрирующих агентов (Сар-13) демонстрируют лучшую переносимость по отношению к агентам окислительного разложения по сравнению с составами с разрыхлителями (Сар-24, Сар-25 и Сар-26) или составами на основе маннита (Сар-16).

Включение разрыхлителей помогло уменьшить гидролитические примеси (фиг. 14 и фиг. 15), и, судя по оцененным разрыхлителям, Сар-25, содержащий SSG, оказался наиболее стабильным.

Из фиг. 16 можно видеть, что включение разрыхлителей в композицию помогло сохранить хиральную чистоту. Было обнаружено, что из оцениваемых разрыхлителей Сар-24, содержащий кросповидон, и Сар-25, содержащий SSG, обладают лучшей стабильностью.

Прогнозирование срока годности состава ВИС на основе маннита оценивалось программой ускоренной оценки стабильности (ASAP) для хиральной чистоты и продуктов разложения. Основываясь

на исследовании ASAP для состава ВИС на основе 0,1 мг маннита (Сар-16), прогнозируемый срок хранения состава ВИС на основе 0,1 мг маннита при потере хиральной чистоты (Спец-3%) составляет 3+ года при хранении при комнатной температуре без осушителя.

Основываясь на прогнозном моделировании ASAP для состава ВИС на основе 0,1 мг маннита (Сар-16), прогнозируемый срок хранения 0,1 мг маннита ВИС составляет 3+ года при хранении при комнатной температуре без осушителя для окислительного разложения.

На основе прогнозного моделирования ASAP для составов ВИС на основе 0,1 мг маннита, срок годности 0,1 мг маннита ВИС при хранении при комнатной температуре без осушителя прогнозируется на уровне 1,5+ лет для первичного гидролизного деграданта.

На основе прогнозного моделирования ASAP для составов ВИС на основе маннита срок годности 0,1 мг маннита ВИС при хранении при комнатной температуре без осушителя прогнозируется на уровне 3+ лет для вторичного гидролизного деграданта.

Поскольку было обнаружено, что гидролиз является основным ограничением срока хранения, добавление 0,5 г диоксида кремния в бутылки из HDPE, по прогнозам, замедлит гидролиз и увеличит срок хранения с ранее прогнозируемого срока годности в 1,5+года до 2,9+лет соответственно.

Таким образом, из предварительного исследования ASAP прогнозируемый срок годности при хранении при комнатной температуре для состава ВИС на основе маннита без силикагеля составляет около 1,5+года, тогда как с 0,5 г силикагеля при комнатной температуре составляет около 2,9+года.

Точно так же прогноз срока годности для рецептуры ВИС на основе крахмала-лактозы также был оценен программой ускоренной оценки стабильности (ASAP) для хиральной чистоты и сопутствующих примесей. На основании исследования ASAP для состава ВИС на основе 0,1 мг крахмала-лактозы (Сар-34) прогнозируемый срок хранения состава ВИС на основе 0,1 мг крахмала-лактозы при потере хиральной чистоты составляет 3+года при хранении при комнатной температуре без силикагелевого осушителя.

На основе прогнозного моделирования ASAP для составов ВИС с 0,1 мг крахмала-лактозы срок годности 0,1 мг ВИС крахмал-лактоза при хранении при комнатной температуре без осушителя прогнозируется на уровне 2,5+лет для первичного гидролизного деграданта.

Аналогичным образом, на основе прогнозного моделирования ASAP для составов ВИС с 0,1 мг крахмала-лактозы, срок годности 0,1 мг ВИС крахмал-лактоза при хранении при комнатной температуре без осушителя прогнозируется на уровне 3+лет для вторичного гидролизного деграданта.

На основе прогнозного моделирования ASAP для состава ВИС на основе крахмала-лактозы (Сар-34) прогнозируемый срок хранения 0,1 мг ВИС крахмал-лактоза составляет 3+года при хранении при комнатной температуре без осушителя для окислительного деграданта.

Таким образом, путь разложения, ограничивающий срок хранения, для состава ВИС на основе 0,1 мг крахмала-лактозы (Сар-34) может быть гидролизом без силикагелевого осушителя. Прогнозируемый срок годности 2,5+года при хранении при комнатной температуре.

В целом, прогнозируемый срок годности для обоих составов составляет 1,5-2+года при хранении при комнатной температуре, а путь ограничения срока годности представляет собой гидролиз.

6.11 Оценка гидрофобного и гидрофильного диоксида кремния в составах 0,1 мг

Агломерация и поверхностная адгезия когезионных API представляет собой проблему при разработке твердых лекарственных форм, особенно для составов с низкой прочностью. Морфология кристаллов соединения 1 представляет собой гидрофобные агломерированные кластеры, которые подвергали мокрому помолу на стадии затравки. Соединение 1 имеет тенденцию к прилипанию, и наблюдалась плохая текучесть и адгезия к поверхности во время обработки.

Изображения, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) кристалла Соединения 1, не покрытого и покрытого Aerosil R-972, показаны на фиг. 17А и фиг. 17В, соответственно. Изображения показывают, что предварительное диспергирование кристаллов Соединения 1 с помощью гидрофобного диоксида кремния Aerosil R-972 (покрытие соединения 1 с помощью Aerosil R-972) преодолело проблему агломерации и адгезии.

Эффективность борьбы с агломерацией и когезией гидрофобного диоксида кремния проявляется в сравнении гидрофильных диоксидов кремния (Aerosil 200 и Aerosil 300), как показано на изображениях SEM На фиг. 18А-18D.

Прилипание соединения 1 к технологическим контейнерам было дополнительно уменьшено предварительной обработкой контейнеров смазочной смесью.

6.12 Оценка альтернативных марок диоксида кремния по профилю высвобождения при растворении для составов 2 мг ВИС.

Из-за ограничений, связанных с глобальной нормативной приемлемостью диметилсилилата кремнезема (Aerosil R972), а также с низким максимально допустимым пределом (0,5 мг мас./мас. на единицу для IR-капсул) согласно базе данных неактивных ингредиентов USFDA (IIG), альтернативные сорта диоксида кремния для более высоких доз (0,5 мг и 2 мг ВИС) были оценены. Совместимость лекарственное средство-наполнитель показано на фиг. 19 показывают, что Aerosil R972 из-за своей гидрофобности предотвращает разложение лекарственного средства по сравнению с Aerosil 200 Pharma или Aerosil 300 Pharma. Степень стабильности была следующей: Aerosil R972 > Aerosil 200 > Aerosil 300.

Было обнаружено, что Aerosil 200 не только относительно более совместим, чем Aerosil 300, но также предлагает меньшую площадь поверхности 200 м²/г по сравнению с 300 м²/г, предлагаемым Aerosil 300, общее взаимодействие диоксида кремния с лекарственным веществом может быть минимизировано, тем самым уменьшая продукты распада и предотвращение потери хиральной чистоты. Стабильность капсулы с низкой прочностью (0,1 мг) была очень сложной, и приемлемой стабильности можно было достичь путем покрытия API гидрофобным диоксидом кремния (Aerosil R972), поэтому для концентрации 0,1 мг Aerosil R 972 был выбран в качестве скользящего/деагломерирующего/стабилизирующего агента. Для более высоких концентраций (0,5 и 2 мг), поскольку проблема стабильности была менее жесткой, оценивали использование гидрофильного диоксида кремния (Aerosil 200).

Чтобы оценить влияние замены Aerosil R972 на Aerosil 200 Pharma на свойства лекарственного препарата, были проведены исследования растворения. Поскольку было обнаружено, что партии на основе крахмала и лактозы имеют более медленные профили растворения, чем партии на основе маннита, были оценены опытные партии крахмал-лактоза 2 мг ВИС, содержащие 0,5%, 1% и 2% Aerosil 200, как показано в следующей таблице.

Таблица 14
Сравнительная оценка различных уровней Aerosil 200 Pharma по профилю высвобождения при растворении 2 мг крахмала-лактозы ВИС

Производственный процесс	Сухая смесь с ручным заполнением	Сухая смесь с ручным заполнением	Сухая смесь с ручным заполнением
Серийный номер	Cap38	Cap39	Cap40
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	1,0	1,0	1,0
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	2,0	1,0	0,5
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	20,0	20,0	20,0
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)	59,0	60,0	60,5
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	4,0	4,0	4,0
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,0	4,0	4,0
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0
Общая масса заполнения капсулы (мг)	200	200	200

Как показано на фиг. 20, исследования растворения *in vitro* показывают отсутствие влияния на профили высвобождения при растворении при изменении уровней Aerosil 200 от 0,5% мас./мас., 1% мас./мас. и 2% мас./мас., однако скорости высвобождения при 75 об/мин были быстрее по сравнению со скоростью выпуска при скорости вращения лопастей 50 об/мин.

6.13 Производство маннита и крахмал-лактозных партий 0,1, 0,5 и 2 мг ВИС

Формулы теоретических единиц для партий маннита и крахмал-лактозы 0,1, 0,5 и 2 мг ВИС представлены в следующей таблице.

Таблица 15
Формулы теоретических единиц для составов ВИС на основе 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг маннита и крахмала-лактозы

Производственный процесс	Прямое смешивание с совместным измельчением					
	0,1 мг ВИС		0,5 мг ВИС		2 мг ВИС	
Серийный номер	Cap-37	Cap-41	Cap-42	Cap-43	Cap-45	Cap-46
Ингредиенты	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.	% мас./мас.
Соединение 1	0,133	0,13	0,50	0,50	1,00	1,00
Диметилсилилат кремнезема (Aerosil R972)	0,50	0,50				
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)			1,00	1,00	2,00	1,00
Маннит (Pearlitol 200 SD)	92,37		91,5		90,00	
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500)		20,00		19,50		19,00
Безводная лактоза (Supertab 24 AN)		61,37		61,00		61,00

Натрийгликолят крахмала (Explotab)		10,0		10,0		10,0
Фумаровая кислота фармацевтического класса (Порошок)	3,00	4,00	3,00	4,00	3,00	4,00
Стеариновая кислота (Hystrene 5016 Veg)	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Всего (% мас./мас.)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Общая масса заполнения капсулы (мг)	75,0	75,0	100,0	100,0	200,0	200,0
Оболочка капсулы НРМС Vcaps Plus	Размер 4 Белая непрозрачная V Cap Plus		Размер 3, желтая, цвета слоновой кости непрозрачная V Cap Plus		Размер 2, оранжево-красная V Cap Plus	

Процесс производства 0,1 мг ВИС на основе маннита

В одном примере ВИС на основе 0,1 мг маннита получали согласно процессу разработки, описанному ниже.

Приготовление смеси для предварительной обработки: Соединение 1 имеет тенденцию к прилипанию, следовательно, для минимизации прилипания к поверхностям оборудования смесь для предварительной обработки готовили путем смешивания порции маннита и стеариновой кислоты в смесителе Turbula. Все оборудование, используемое в производстве, было предварительно обработано смесью для предварительной обработки.

Смешивание 1: Взвешенное количество соединения 1 и Aerosil R972 добавляли в смеситель для предварительно обработанных турбул и перемешивали в течение 170 оборотов.

Смешивание 2: Взвешенную фумаровую кислоту добавляли в смеситель Turbula и перемешивали при 170 оборотах.

Смешивание 3: Маннит и смесь 2 загружали в смеситель Turbula на 4 л с обработанной поверхностью и перемешивали в течение 340 оборотов.

Протирание 1: Смесь 3 пропускали через предварительно обработанную поверхность Co-mil, снабженную круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Co-mil промывали частью смеси для предварительной обработки.

Смешивание 4: Порция смеси для предварительной обработки, совместно измельченная смесь и часть маннита были добавлены в V-образный смеситель, и порошок перемешивался при 300 оборотах.

Протирание 2: Смесь 4 и оставшуюся смесь для предварительной обработки пропускали через просеиватель, снабженный круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Оставшийся маннит пропускали через со-mil для промывки.

Просеивание: Остальную стеариновую кислоту вручную просеивали через сито № 25.

Смешивание 5 (Смазка): Смесь обезвоженной 2 и просеянной стеариновой кислоты загружали в V-образный смеситель и перемешивали при 300 оборотах. Конечная смазанная смесь выгружалась в один из двух сборных пакетов с обработанной поверхностью (1 или 2).

Инкапсуляция: Окончательная смесь была загружена в бункер инкапсулятора Bosch. Смесью 75 мг заполняли капсулу размера # 4 НРМС Vcap plus, используя диск размера # 4, при скорости 75_85 капсул в минуту. Среднюю массу и изменение массы проверяли во время инкапсуляции каждые 15 мин, и капсулы собирали для стратифицированного тестирования CU.

Процессы производства 0,5 мг и 2 мг маннита ВИС

В одном примере ВИС на основе маннита 0,5 и 2 мг были приготовлены в соответствии с процессом разработки, описанным ниже.

Приготовление смеси для предварительной обработки: Соединение 1 имеет тенденцию к прилипанию, следовательно, для минимизации прилипания к поверхностям оборудования смесь для предварительной обработки готовили путем смешивания порции маннита и стеариновой кислоты в смесителе Turbula. Все оборудование, используемое в производстве, было предварительно обработано смесью для предварительной обработки.

Смешивание 1: Взвешенное количество соединения 1, часть маннита и фумаровую кислоту добавляли в смеситель для предварительно обработанных турбул и перемешивали в течение 340 оборотов.

Протирание 1: Смесь 1 и часть маннита пропускали через предварительно обработанную поверхность Co-mil, снабженную круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Co-mil промывали частью смеси для предварительной обработки.

Смешивание 2: Порция смеси для предварительной обработки, смесь из обезвоживателя 1 и порция маннита были добавлены в V-образный смеситель, и порошок перемешивался в течение 300 оборотов.

Протирание 2: Смесь 2 и часть маннита пропускали через со-mil, снабженный круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Оставшийся маннит пропускали через со-mil для промывки.

Просеивание: Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200) и стеариновую кислоту вручную просеивали через сито № 25.

Смешивание 3 (Смазка): Смесь из протертого 2 и просеянного коллоидного диоксида кремния стеариновой кислоты загружали в V-образный смеситель и перемешивали в течение 300 оборотов. Конечная смазанная смесь выгружалась в один из двух сборных пакетов с обработанной поверхностью (1 или 2).

Инкапсуляция: Окончательная смесь была загружена в бункер инкапсулятора Bosch. Для 0,5 мг ВИС смесью 100 мг заполняли капсулу размера # 3 НРМС Vcar plus с использованием диска размера # 3 при скорости 75-85 капсул в минуту. Для 2 мг ВИС смесью 200 мг заполняли капсулу размера # 2 НРМС Vcar plus с использованием диска размера # 2 при скорости 75-85 капсул в минуту. Среднюю массу и изменение массы проверяли во время инкапсуляции каждые 15 мин, и капсулы собирали для стратифицированного тестирования CU.

Процесс производства 0,1 мг ВИС на основе крахмала и лактозы

В одном примере 0,1 мг ВИС на основе крахмала-лактозы получали в соответствии с процессом разработки, описанным ниже.

Приготовление смеси для предварительной обработки: Соединение 1 имеет тенденцию к прилипанию, следовательно, для сведения к минимуму прилипания к поверхностям оборудования смесь для предварительной обработки готовили путем смешивания части безводной лактозы и стеариновой кислоты в смесителе Turbula. Все оборудование, используемое в производстве, было предварительно обработано смесью для предварительной обработки.

Смешивание 1: Взвешенное количество соединения 1 и Aerosil R972 добавляли в смеситель для предварительно обработанных турбул и перемешивали в течение 170 оборотов.

Смешивание 2: Взвешенную фумаровую кислоту добавляли в смеситель Turbula и перемешивали при 170 оборотах.

Смешивание 3: Порцию безводной лактозы, смесь 2 и часть частично прежелатинизированного кукурузного крахмала загружали в смеситель turbula объемом 4 л с обработанной поверхностью и перемешивали в течение 340 оборотов.

Протирание 1: Смесь 3 пропускали через предварительно обработанную поверхность Co-mil, снабженную круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Co-mil промывали частью смеси для предварительной обработки.

Смешивание 4: Порция безводной лактозы, совместно измельченная смесь, часть прежелатинизированного кукурузного крахмала и натрийгликолят крахмала добавляли в V-образный смеситель, и порошок перемешивали в течение 300 оборотов.

Протирание 2: Смесь 4 и оставшуюся смесь для предварительной обработки пропускали через просеиватель, снабженный круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин.

Просеивание: Остальную стеариновую кислоту вручную просеивали через сито № 25.

Смешивание 5 (Смазка): Смесь обезвоженной 2 и просеянной стеариновой кислоты загружали в V-образный смеситель и перемешивали при 300 оборотах. Конечная смазанная смесь выгружалась в один из двух сборных пакетов с обработанной поверхностью (1 или 2).

Инкапсуляция: Окончательная смесь была загружена в бункер инкапсулятора Bosch. Смесью 75 мг заполняли капсулу размера # 4 НРМС Vcar plus, используя диск размера # 4, при скорости 75-85 капсул в минуту. Среднюю массу и изменение массы проверяли во время инкапсуляции каждые 15 мин, и капсулы собирали для стратифицированного тестирования CU.

Процесс производства крахмала-лактозы 0,5 и 2 мг ВИС

В одном примере ВИС на основе крахмала и лактозы 0,5 и 2 мг получали в соответствии с процессом разработки, описанным ниже.

Приготовление смеси для предварительной обработки: Соединение 1 имеет тенденцию к прилипанию, следовательно, для сведения к минимуму прилипания к поверхностям оборудования смесь для предварительной обработки готовили путем смешивания части безводной лактозы и стеариновой кислоты в смесителе Turbula. Все оборудование, используемое в производстве, было предварительно обработано смесью для предварительной обработки.

Смешивание 1: Взвешенное количество соединения 1, порцию безводной лактозы, порцию прежелатинизированного кукурузного крахмала и фумаровую кислоту добавляли в предварительно обработанный смеситель Turbula и перемешивали в течение 340 оборотов.

Протирание 1: Смесь 1 и часть прежелатинизированного кукурузного крахмала пропускали через предварительно обработанную поверхность Co-mil, снабженную круглым ситом 457 мкм при 1600 об/мин. Co-mil промывали частью смеси для предварительной обработки.

Смешивание 2: Порция смеси для предварительной обработки, смесь от обезвоживания 1 и часть безводной лактозы были добавлены в V-образный смеситель, и порошок перемешивался в течение 300 оборотов.

Протирание 2: Смесь 2 пропускали через со-mil измельчение, снабженное круглым ситом 457 мкм, при 1600 об/мин. Натрия крахмала гликолят пропускали через со-mil для промывки.

Просеивание: Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200) и стеариновую кислоту вручную просеивали через сито № 25.

Смешивание 3 (Смазка): Смесь из протертого 2 и просеянного коллоидного диоксида кремния стеариновой кислоты загружали в V-образный смеситель и перемешивали в течение 300 оборотов. Конечная смазанная смесь выгружалась в один из двух сборных пакетов с обработанной поверхностью (1 или 2).

Инкапсуляция: Окончательная смесь была загружена в бункер инкапсулятора Bosch. Для 0,5 мг ВИС смесью 100 мг заполняли капсулу размера # 3 НРМС Vcap plus с использованием диска размера # 3 при скорости 75-85 капсул в минуту. Для 2 мг ВИС смесью 200 мг заполняли капсулу размера # 2 НРМС Vcap plus с использованием диска размера # 2 при скорости 75-85 капсул в минуту. Среднюю массу и изменение массы проверяли во время инкапсуляции каждые 15 мин, и капсулы собирали для стратифицированного тестирования CU.

6.14 Характеристика маннита и партий крахмал-лактозы 0,1, 0,5 и 2 мг ВИС

Оценка сыпучести

Для оценки сыпучести порошковой смеси использовали кольцевой тестер сдвига Дитмара-Шульце (RST). Образцы были приготовлены с использованием камеры сдвига № 1, и были применены стандартные нагрузки от 400 Па до 3600 Па. Значения коэффициента функции потока (ffc) определялись из полученного основного напряжения консолидации (σ_1) Па и соответствующего ему неограниченного предела текучести (f_c) Па с использованием следующего уравнения:

$$ffc = \sigma_1 / f_c$$

На основе полученного значения ffc поведение потока порошка можно категоризировать численно: $ffc < 1$ (не течет); $1 < ffc < 2$ (очень сплоченный); $2 < ffc < 4$ (когезионный); $4 < ffc < 10$ (легко течет); $ffc > 10$ (свободный поток).

Порядок ранжирования текучести для проанализированных смесей ВИС следующий: Cap-37> Cap-41> Cap-42> Cap-43> Cap-45> Cap-46> Cap-44. Из графиков текучести, показанных на фиг. 21, партии по 0,1 мг маннита (Cap 37) и крахмал-лактозный ВИС (Cap 41) показали лучшую общую текучесть и могут быть отнесены на счет низкой загрузки лекарственного средства в присутствии 0,5% Aerosil R972. Партии 0,5 мг маннита ВИС (Cap 42) и крахмал-лактозный ВИС (Cap 43) также показали хорошие профили текучести. Было обнаружено, что 2 мг маннита ВИС (Cap 45), содержащие 2% Aerosil 200, обладают приемлемой текучестью (граница "свободно текучесть"). Было обнаружено, что 2 мг смеси крахмал-лактоза ВИС с 2% Aerosil 200 (Cap44) является "легко текучим".

Можно отметить, что склонность к текучести снижается с увеличением уровней Aerosil 200-1% для партий ВИС 0,5 мг, 2% для партии ВИС маннита и партии ВИС крахмал-лактоза. Сыпучесть 2 мг смеси крахмал-лактоза ВИС (Cap44) оказала влияние во время процесса инкапсулирования, когда наблюдалась высокая изменчивость веса. Эта высокая вариабельность массы привела к более широкому распределению активности, как показано на фиг. 22. Чтобы преодолеть это, уровни Aerosil 200 были снижены до 1% по сравнению с предыдущими уровнями 2% (Cap44), текучесть смеси 2 мг крахмала-лактозы (Cap46) ВИС с 1% Aerosil 200 оказалась "свободно текучей" с более жестким распределением активности.

Тестирование активности воды

Активность воды представляет собой меру того, насколько плотно вода связана с веществом. Для измерения активности воды образец помещают в герметичный сосуд, в котором дают достичь равновесия. Конечная относительная влажность (ОВ) в сосуде указывается в виде доли, называемой "A_w". Чистая вода имеет A_w 1,00. Поскольку форма К Соединения 1 представляет собой гидрат канала, который превращается в безводную форму при относительной влажности <20%, активность воды тестировали для оценки вероятности превращения формы. Настольный индикатор HygroLab 3 использовался для определения активности воды. Перед испытанием образцов оборудование калибруется при различных уровнях относительной влажности с использованием стандартов относительной влажности (0%, 35% и 80%) и при различных температурах для обеспечения точности датчиков. Известное количество пробы герметично закрывается внутри ячейки для проб путем поворота колпачка вниз. Начальная температура записывается перед началом испытания. При изменении температуры до и после испытания не более 0,5°C записывают A_w.

И наполненные капсулы, и конечная смесь показывают активность воды выше A_w=0,300 для всех составов. Следовательно, при стандартной комнатной относительной влажности 35-40% маловероятно, что соединение 1 перейдет в безводную форму.

Профили растворения

Для партий 0,1 мг ВИС ВИС на основе маннита демонстрировал ~ 95% высвобождения лекарственного средства за 30 мин по сравнению с ~ 80% высвобождением лекарственного средства для партии на основе крахмала-лактозы, как показано на фиг. 23. Относительно более медленное высвобождение лекарственного средства для партий ВИС на основе крахмала-лактозы объясняется образованием пробки, замедляющей высвобождение лекарственного средства. Профиль высвобождения лекарственного средства более медленный, но приемлем для составов на основе крахмала-лактозы. В целом, высвобождение, близкое к 100%, достигается для обоих составов к 60 мин.

При дозировке 0,5 мг оба состава имеют сходные профили высвобождения при растворении, как показано на фиг. 24. В целом, высвобождение, близкое к 100%, достигается для обоих составов к 60 мин.

Профиль высвобождения при растворении на фиг. 25 для концентрации 2 мг показывает, что около 90% высвобождения лекарственного средства наблюдалось для ВИС на основе маннита за 30 мин, по сравнению с ~75% высвобождения лекарственного средства для композиции ВИС на основе крахмала-лактозы. Однако к 60 минутам обе состава ВИС продемонстрировали 100% высвобождение лекарственного средства и продемонстрировали приемлемые профили высвобождения при растворении.

Профили устойчивости

Стабильность капсул маннита ВИС в бутылке из полиэтилена высокой плотности без осушителя оценивали при 25°C/60% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности через 1 месяц, как показано на фиг. 26. 0,1 мг ВИС был найден очень стабильным при всех изученных условиях. Было обнаружено, что более высокие дозы (0,5 мг и 2 мг) ВИС чувствительны к гидролитическому разложению при 40°C/75% относительной влажности для 1М. Разница между этими сильными сторонами заключается в сорте и уровнях диоксида кремния. Для 0,1 мг ВИС (Сар-37) Aerosil R972 (гидрофобный диоксид кремния) хорошо покрывает поверхность АРІ и предотвращает разложение АРІ, тогда как гидрофильный диоксид кремния (Aerosil 200) использовался для 0,5 мг и 2 мг ВИС, соответственно. Увеличение гидролитического разложения коррелирует с увеличением уровня гидрофильного Aerosil 200.

Увеличение уровней R-изомера для 0,5 мг ВИС и 2 мг ВИС следует тенденции, аналогичной тенденции увеличения уровней гидролитического разложения, что указывает на влияние Aerosil 200 на потерю хиральной чистоты, как показано на фиг. 27.

Стабильность растворения

Было обнаружено, что стабильные профили высвобождения и растворения для партий ВИС на основе 0,1 мг маннита при всех условиях воспроизводимы, тогда как профили высвобождения при растворении для партий ВИС на основе 0,1 мг крахмала-лактозы при 40°C/75% ОВ при 1М и 25°C/60% ОВ оказались медленнее, чем при Т=0 (начальном), как показано на фиг. 28.

Из фиг. 29 было обнаружено, что профили высвобождения при растворении для 0,5 мг ВИС как для маннита, так и для крахмала-лактозы воспроизводимы. Небольшое замедление наблюдалось в профиле высвобождения при растворении для ВИС на основе 0,5 мг крахмала-лактозы при 40°C/75% ОВ при Т=1М в начальные моменты времени, но в конечном итоге наблюдалось полное высвобождение лекарственного средства. В целом было обнаружено, что оба состава демонстрируют воспроизводимые профили растворения, указывающие на стабильность растворения.

Аналогичным образом было обнаружено, что профили высвобождения при растворении для 2 мг составов ВИС как для маннита, так и для составов на основе крахмала-лактозы воспроизводимы во всех испытанных условиях (фиг. 30).

Распределение частиц по размерам для партий на основе маннита

Распределение частиц по размерам с использованием метода просеивания было выполнено с использованием просеивателя Rotap путем штабелирования 6 сит в порядке уменьшения раскрытия сита сверху вниз (более крупное сверху, а затем более мелкое снизу). На дно ставили поддон для сбора материал тонкого помола. Эксперимент проводили в двух экземплярах, используя экран 425 мкм, экран 250 мкм, экран 180 мкм, экран 125 мкм, экран 90 мкм и экран 75 мкм. Определяли D10, D50 и D90 всех смесей со смазкой для партий на основе 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг маннита, и их значения представлены в следующей таблице.

Таблица 16

Гранулометрический состав смесей со смазкой для партий 0,1, 0,5 и 2 мг на основе маннита

Распределение частиц по размерам	Партия 0,1 мг (мкм)	Партия 0,5 мг (мкм)	Партия 2 мг (мкм)
D10	~87,5	~75	~75
D50	~137,5	~131,25	~143,75
D90	~193,75	~181,25	~206,25

Сравнительная оценка однородности содержания (CU) между составами ВИС на основе маннита и ВИС на основе крахмала-лактозы

Распределение активности, среднее извлечение по результатам анализа и средняя CU для ВИС на основе маннита (Сар-37, Сар-42 и Сар-45) и ВИС на основе крахмала (Сар-41, Сар-43 и Сар-46) показаны в следующей таблице.

Таблица 17

Сводные данные однородности содержания (CU) для составов 0,1, 0,5 и 2 мг ВИС на основе маннита и крахмала-лактозы

	0,1 мг маннита ВИС	0,1 мг крахмала-лактозы ВИС	0,5 мг маннита ВИС	0,5 мг крахмала-лактоза ВИС	2 мг маннита ВИС	2 мг крахмала-лактозы ВИС
Серийный номер	Сар-37	Сар-41	Сар-42	Сар-43	Сар-45	Сар-46

Средняя CU	96,13	94,16	97,0	99,9	98,89	100,61
% RSD	2,7	1,32	1,3	1,28	0,69	2,0
Показатель приемлемости (AV)	8,6	7,5	4,6	3,0	1,67	4,86
Среднее значение анализа	99,7	96,1	97,7	99,4	99,0	100,5
Средняя масса Саp (мг)	113,1	113,3	147,6	147,8	262,4	262,8
Целевая масса Саp (мг)	111,8		146,9		260,6	

Из-за адгезивной природы смеси для составов ВИС на основе маннита наблюдались различия в распределении активности между различными составами, изготовленными с помощью процессов низкого или высокого сдвига. Однако предварительная обработка поверхностей перед серийным производством дала приемлемые данные с узким распределением активности, как показано в таблице.

Из таблицы видно, что не только %RSD был более жестким для ВИС на основе крахмала-лактозы, но и показатели приемлемости были ниже. Аналогичным образом, для партий 0,5 мг ВИС среднее извлечение при анализе, среднее значение CU и AV для ВИС на основе крахмала - лактозы (Саp-43) оказалось выше, чем ВИС на основе маннита (Саp-42), тогда как %RSD оказались одинаковыми для обеих партий. Наконец, было обнаружено, что среднее извлечение при анализе и средняя CU были выше для ВИС на основе крахмала-лактозы (Саp-46), однако %RSD и AV оказались лучше для ВИС на основе маннита (Саp-45). Также было продемонстрировано, что средние значения восстановления улучшались с увеличением силы дозы, тогда как показатели приемлемости снижались с увеличением силы дозы, что указывает на уязвимость к CU для низких доз.

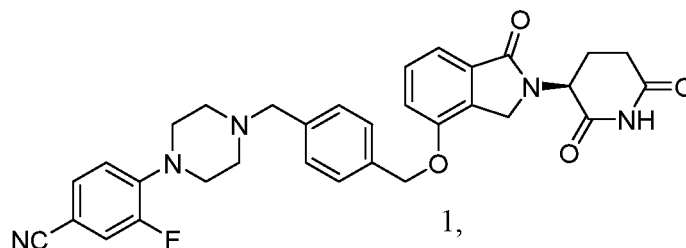
Представленные в данном документе варианты реализации не должны быть ограничены в объеме конкретными вариантами реализации, представленными в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов предоставленных вариантов реализации, и любые варианты реализации, которые являются функционально эквивалентными, охватываются данным раскрытием. Действительно, различные модификации представленных в данном документе вариантов реализации в дополнение к тем, которые показаны и описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники и предназначены для того, чтобы подпадать под объем прилагаемой формулы изобретения.

Был процитирован ряд ссылок, описания которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

1) соединение 1:



или его энантиомер, или фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,05 до 3% мас./мас.; и
2) маннит в количестве от 80 до 98% мас./мас.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что соединение 1 или его энантиомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения 1.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что свободное основание соединения 1 представляет собой кристаллическое свободное основание соединения 1.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что свободное основание соединения 1 характеризуется диаграммой ПРСА, содержащей пики при 14,6, 18,2 и 18,3° 2θ ± 0,2° 2θ.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что количество соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 1,5% мас./мас.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что количество соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,13 до 1% мас./мас.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что количество маннита составляет от 85 до 95% мас./мас.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что количество маннита составляет от 90 до 93% мас./мас.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, дополнительно содержащая вещество, улучшающее скольжение, в количестве от 0 до 10% мас./мас.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что вещество, улучшающее скольжение, представляет собой диметилсилилат кремнезема или коллоидный диоксид кремния.

11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, отличающаяся тем, что количество вещества, улучшающего скольжение, составляет от 0,25 до 3% мас./мас.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что количество вещества, улучшающего скольжение, составляет от 0,5 до 2% мас./мас.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, дополнительно содержащая подкислитель в количестве от 0 до 6% мас./мас.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что подкислитель представляет собой фумаровую кислоту.

15. Фармацевтическая композиция по п.13 или 14, отличающаяся тем, что количество подкислителя составляет от 2 до 5% мас./мас.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что количество подкислителя составляет 3% мас./мас.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, дополнительно содержащая смазывающее вещество в количестве от 0 до 8% мас./мас.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

19. Фармацевтическая композиция по п.17 или 18, отличающаяся тем, что количество смазывающего вещества составляет от 2 до 6% мас./мас.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, отличающаяся тем, что количество смазывающего вещества составляет 4% мас./мас.

21. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

1) соединение 1 в количестве 0,13% мас./мас.;

2) маннит в количестве 92,37% мас./мас.;

3) диметилсилилат кремнезема в количестве 0,5% мас./мас.;

4) фумаровую кислоту в количестве 3% мас./мас.; и

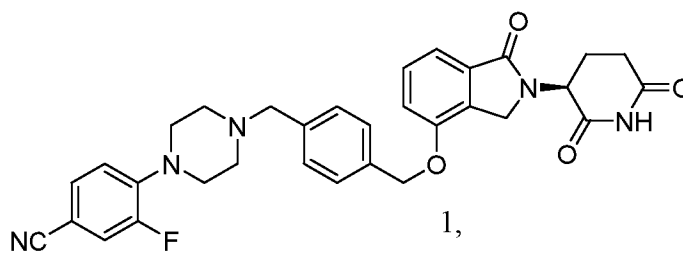
5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, имеющая общую массу 75 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, которая содержится в капсуле размера 4.

24. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

- 1) соединение 1 в количестве 0,5% мас./мас.;
 - 2) маннит в количестве 91,5% мас./мас.;
 - 3) коллоидный диоксид кремния в количестве 1% мас./мас.;
 - 4) фумаровую кислоту в количестве 3% мас./мас.; и
 - 5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.
25. Фармацевтическая композиция по п.24, имеющая общую массу 100 мг.
26. Фармацевтическая композиция по п.25, которая содержится в капсуле размера 3.
27. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:
- 1) соединение 1 в количестве 1% мас./мас.;
 - 2) маннит в количестве 90% мас./мас.
 - 3) коллоидный диоксид кремния в количестве 2% мас./мас.;
 - 4) фумаровую кислоту в количестве 3% мас./мас.; и
 - 5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.
28. Фармацевтическая композиция по п.27, имеющая общую массу 200 мг.
29. Фармацевтическая композиция по п.28, которая содержится в капсуле размера 2.
30. Фармацевтическая композиция, содержащая:
- 1) соединение 1:



- или его энантиомер, или фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,05 до 3% мас./мас.; и
- 2) смесь крахмала и лактозы в количестве от 70 до 90% мас./мас.
31. Фармацевтическая композиция по п.30, отличающаяся тем, что соединение 1 или его энантиомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения 1.
32. Фармацевтическая композиция по п.31, отличающаяся тем, что свободное основание соединения 1 представляет собой кристаллическое свободное основание соединения 1.
33. Фармацевтическая композиция по п.31, отличающаяся тем, что свободное основание соединения 1 характеризуется диаграммой ПРСА, содержащей пики при 14,6, 18,2 и 18,3° 2θ ± 0,2° 2θ.
34. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-33, отличающаяся тем, что количество соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 1,5% мас./мас.
35. Фармацевтическая композиция по п.34, отличающаяся тем, что количество соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,13 до 1% мас./мас.
36. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-35, отличающаяся тем, что крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.
37. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-36, отличающаяся тем, что лактоза представляет собой безводную лактозу.
38. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-37, отличающаяся тем, что количество крахмала составляет от 17 до 22% мас./мас., а количество лактозы составляет от 53 до 68% мас./мас.
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-37, отличающаяся тем, что количество смеси крахмала и лактозы составляет от 75 до 85% мас./мас.
40. Фармацевтическая композиция по п.39, отличающаяся тем, что количество крахмала составляет от 18 до 21% мас./мас., а количество лактозы составляет от 57 до 64% мас./мас.
41. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-37, отличающаяся тем, что количество смеси крахмала и лактозы составляет от 80 до 82% мас./мас.
42. Фармацевтическая композиция по п.41, отличающаяся тем, что количество крахмала составляет от 19 до 20% мас./мас., а количество лактозы составляет от 61 до 62% мас./мас.
43. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-37, отличающаяся тем, что массовое соотношение крахмала к лактозе составляет от 1:2 до 1:4.
44. Фармацевтическая композиция по п.43, отличающаяся тем, что массовое соотношение крахмала к лактозе составляет от 1:3 до 1:3,3.
45. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-44, дополнительно содержащая вещество, улучшающее скольжение, в количестве от 0 до 10% мас./мас.
46. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что вещество, улучшающее скольжение, представляет собой диметилсилилат кремнезема или коллоидный диоксид кремния.
47. Фармацевтическая композиция по п.45 или 46, отличающаяся тем, что количество вещества,

улучшающего скольжение, составляет от 0,25 до 3% мас./мас.

48. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что количество вещества, улучшающего скольжение, составляет от 0,5 до 1% мас./мас.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-48, дополнительно содержащая подкислитель в количестве от 0 до 8% мас./мас.

50. Фармацевтическая композиция по п.49, отличающаяся тем, что подкислитель представляет собой фумаровую кислоту.

51. Фармацевтическая композиция по п.49 или 50, отличающаяся тем, что количество подкислителя составляет от 2 до 6% мас./мас.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, отличающаяся тем, что количество подкислителя составляет 4% мас./мас.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-52, дополнительно содержащая смазывающее вещество в количестве от 0 до 8% мас./мас.

54. Фармацевтическая композиция по п.53, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

55. Фармацевтическая композиция по п.53 или 54, отличающаяся тем, что количество смазывающего вещества составляет от 2 до 6% мас./мас.

56. Фармацевтическая композиция по п.55, отличающаяся тем, что количество смазывающего вещества составляет 4% мас./мас.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-56, дополнительно содержащая разрыхлитель в количестве от 0 до 20% мас./мас.

58. Фармацевтическая композиция по п.57, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой натрия гликолят крахмала.

59. Фармацевтическая композиция по п.57 или 58, отличающаяся тем, что количество разрыхлителя составляет от 5 до 15% мас./мас.

60. Фармацевтическая композиция по п.59, отличающаяся тем, что количество разрыхлителя составляет 10% мас./мас.

61. Фармацевтическая композиция по п.30, содержащая:

1) соединение 1 в количестве 0,13% мас./мас.;

2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве 20% мас./мас. и безводную лактозу в количестве 61,4% мас./мас.;

3) диметилсилилат кремнезема в количестве 0,5% мас./мас.;

4) фумаровую кислоту в количестве 4% мас./мас.;

5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.; и

6) натрия гликолят крахмала в количестве 10% мас./мас.

62. Фармацевтическая композиция по п.61, имеющая общую массу 75 мг.

63. Фармацевтическая композиция по п.62, которая содержится в капсуле размера 4.

64. Фармацевтическая композиция по п.30, содержащая:

1) соединение 1 в количестве 0,5% мас./мас.;

2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве 19,5% мас./мас. и безводную лактозу в количестве 61% мас./мас.;

3) коллоидный диоксид кремния в количестве 1% мас./мас.;

4) фумаровую кислоту в количестве 4% мас./мас.;

5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.; и

6) натрия гликолят крахмала в количестве 10% мас./мас.

65. Фармацевтическая композиция по п.64, имеющая общую массу 100 мг.

66. Фармацевтическая композиция по п.65, которая содержится в капсуле размера 3.

67. Фармацевтическая композиция по п.30, содержащая:

1) соединение 1 в количестве 1% мас./мас.;

2) частично прежелатинизированный крахмал в количестве 19% мас./мас. и безводную лактозу в количестве 61% мас./мас.;

3) коллоидный диоксид кремния в количестве 1% мас./мас.;

4) фумаровую кислоту в количестве 4% мас./мас.;

5) стеариновую кислоту в количестве 4% мас./мас.; и

6) натрия гликолят крахмала в количестве 10% мас./мас.

68. Фармацевтическая композиция по п.67, имеющая общую массу 200 мг.

69. Фармацевтическая композиция по п.68, которая содержится в капсуле размера 2.

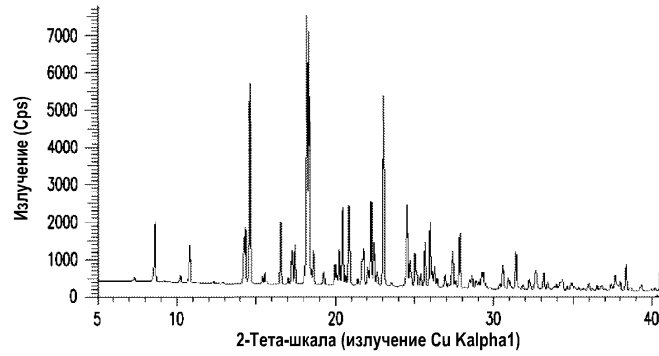
70. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-69 пациенту, нуждающемуся в этом.

71. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-69, включающий покрытие соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли гидрофобным диоксидом кремния.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что покрытие проводят смешиванием соединения 1 или его энантиомера, или фармацевтически приемлемой соли и гидрофобного диоксида кремния с образованием бинарной смеси перед смешиванием с дополнительными наполнителями.

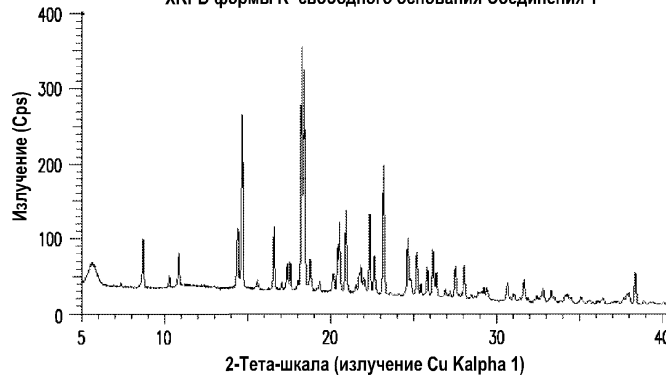
73. Способ по п.71 или 72, отличающийся тем, что гидрофобный диоксид кремния представляет собой диметилсилилат диоксида кремния.

XRPD формы К свободного основания Соединения 1



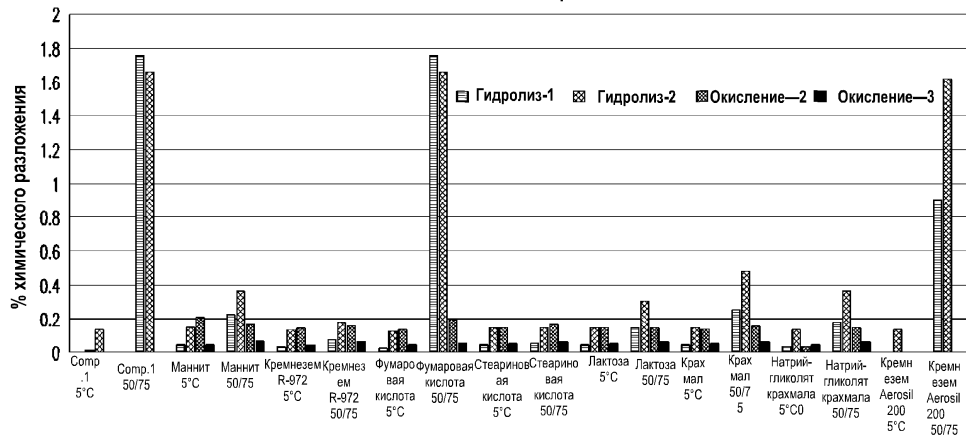
Фиг. 1

XRPD формы К' свободного основания Соединения 1



Фиг. 2

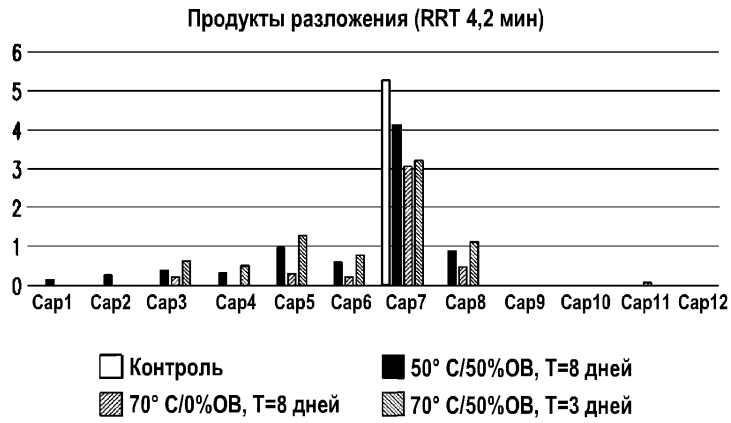
Связанные примеси



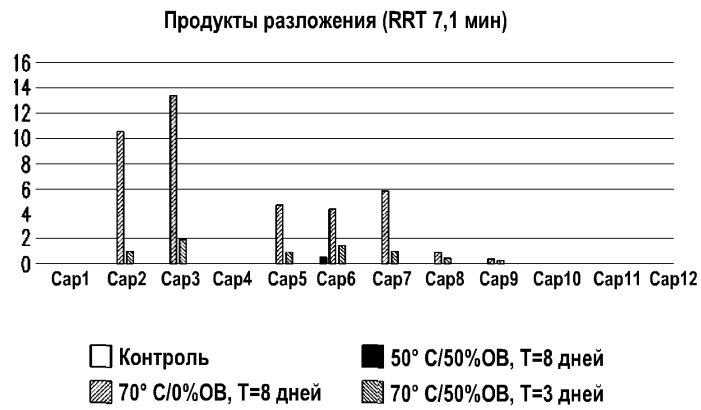
Фиг. 3



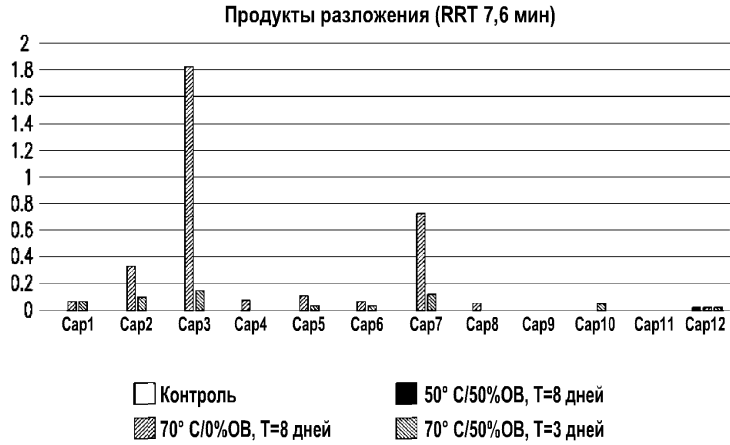
Фиг. 4



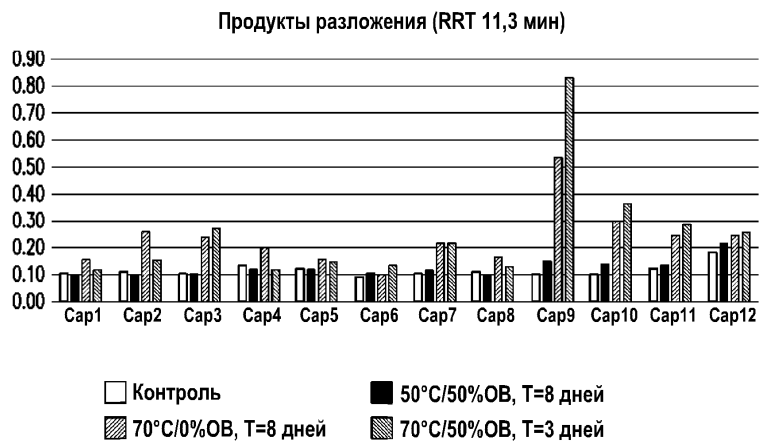
Фиг. 5А



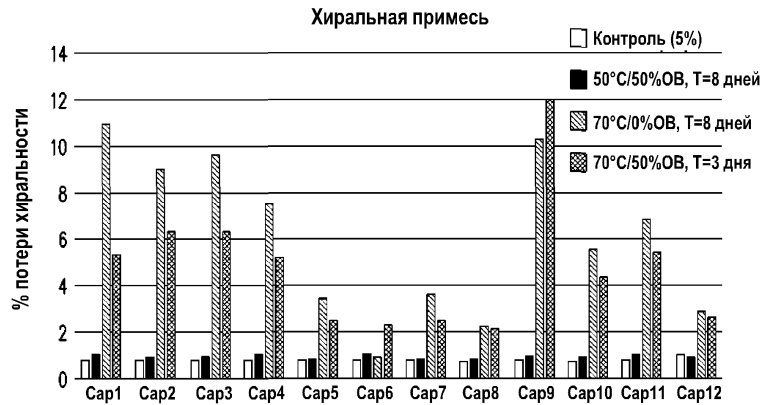
Фиг. 5В



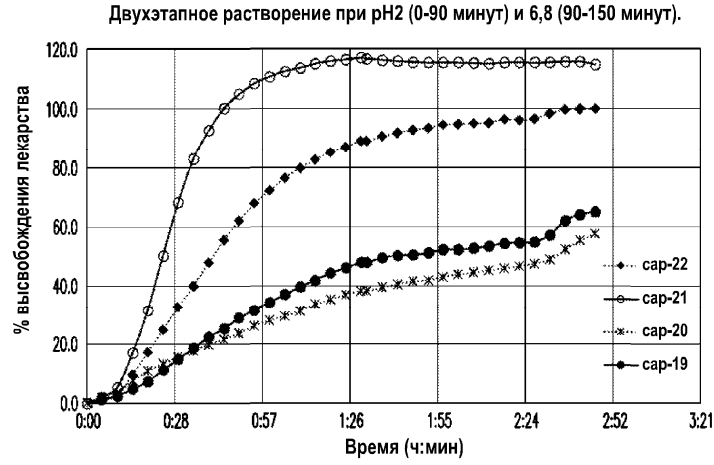
Фиг. 5С



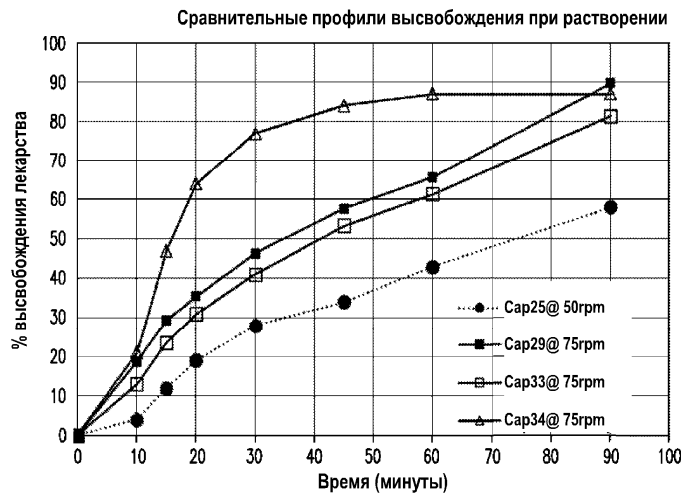
Фиг. 5D



Фиг. 6

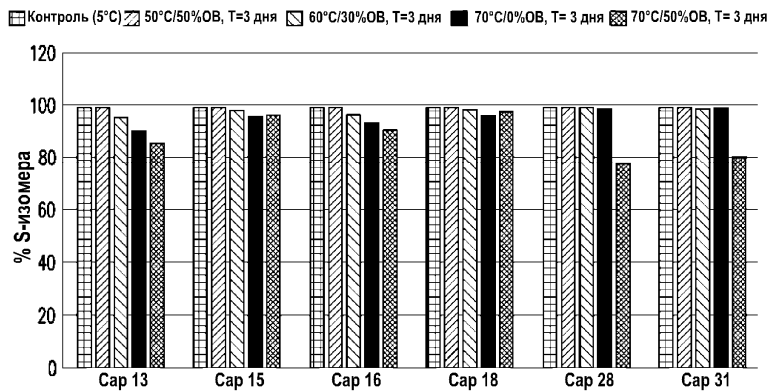


Фиг. 7



Фиг. 8

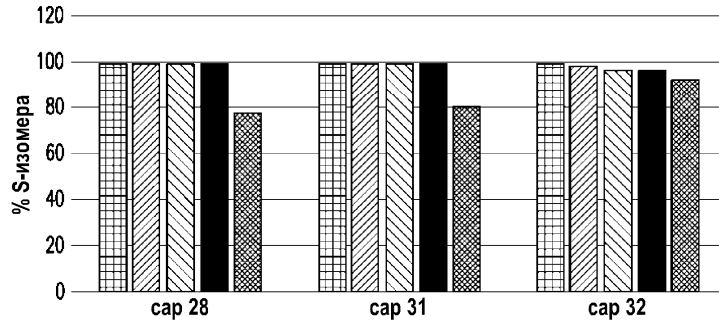
Ускоренная оценка стабильности ВИС на основе маннита и крахмала-лактозы
Потеря хиральности



Фиг. 9

Ускоренная оценка стабильности маннита ВИС с фумаровой кислотой и малеиновой кислотой. Потеря хиральности - сравнение между FA и MA

Контроль (5°C) 50°C/50%ОВ, T=3 дня 60°C/30%ОВ, T=3 дня 70°C/0%ОВ, T=3 дня 70°C/50%ОВ, T=3 дня

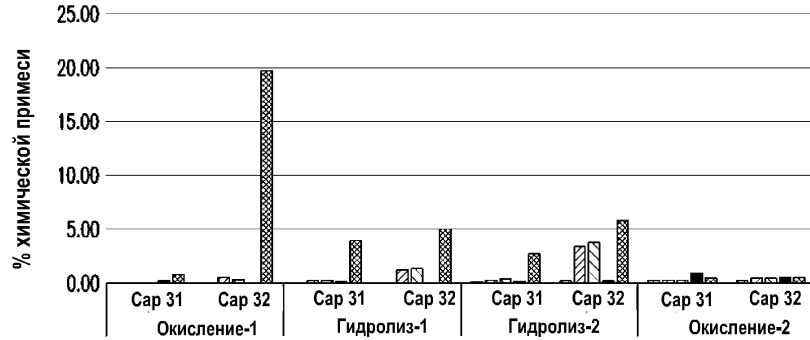


Фиг. 10

Профили химического разложения маннита ВИС с фумаровой кислотой и малеиновой кислотой

Химическое разложение

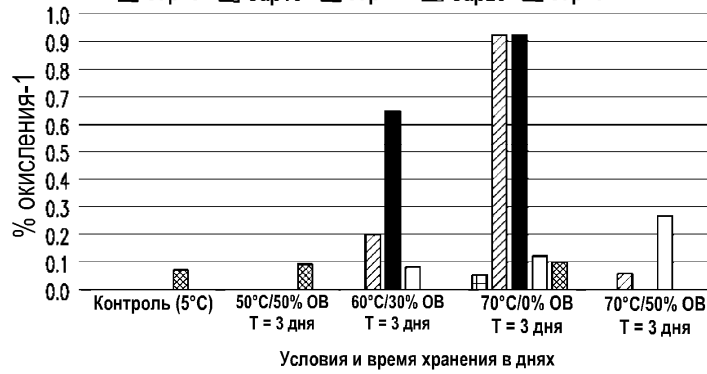
Контроль (5°C) 50°C/50%ОВ, T=3 дня 60°C/30%ОВ, T=3 дня 70°C/0%ОВ, T=3 дня 70°C/50%ОВ, T=3 дня



Фиг. 11

Окисление-1 Дегранд

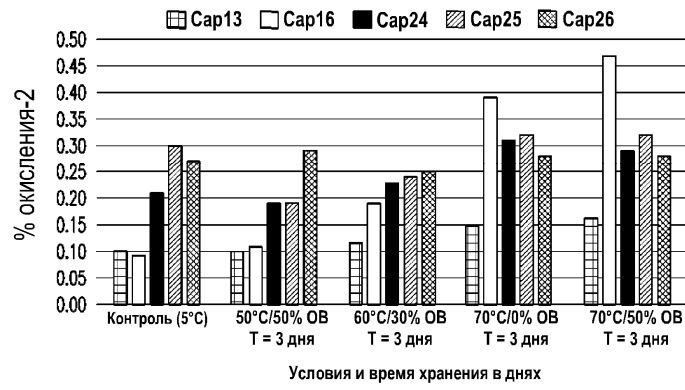
Cap13 Cap16 Cap24 Cap25 Cap26



Условия и время хранения в днях

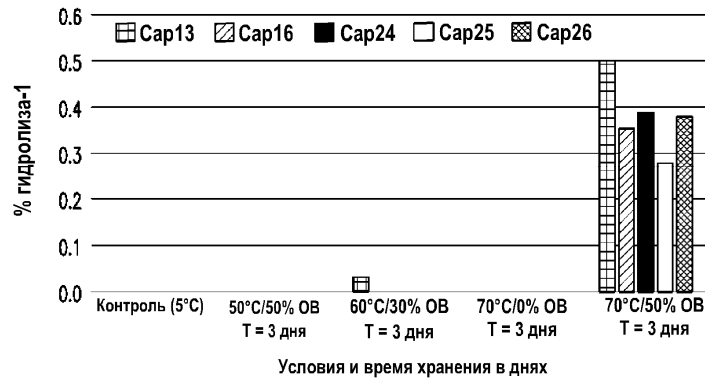
Фиг. 12

Окисление-2 Дегранднт



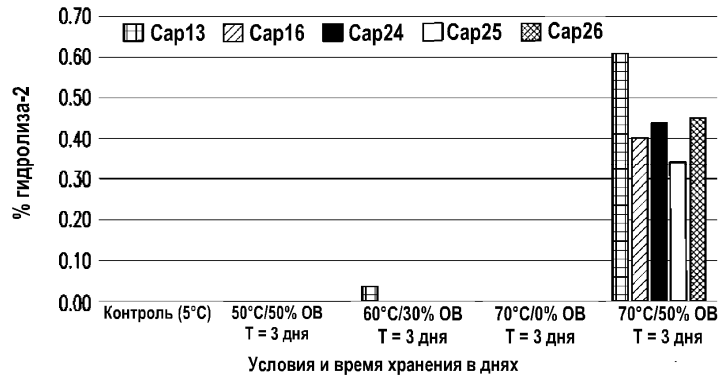
Фиг. 13

Дегранднт гидролиза-1

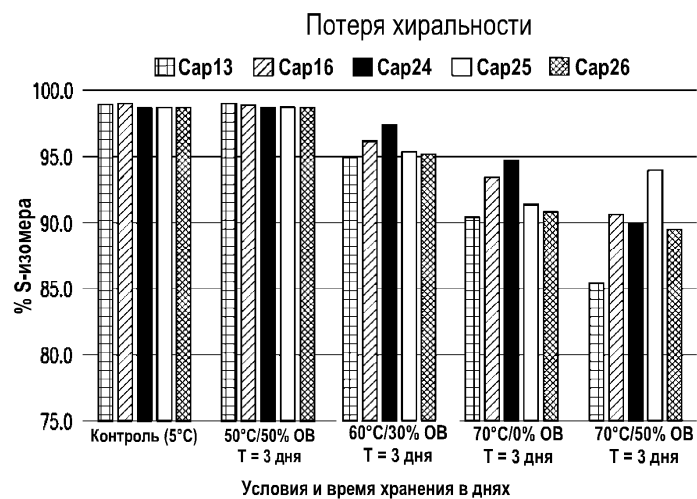


Фиг. 14

Дегранднт гидролиза-2

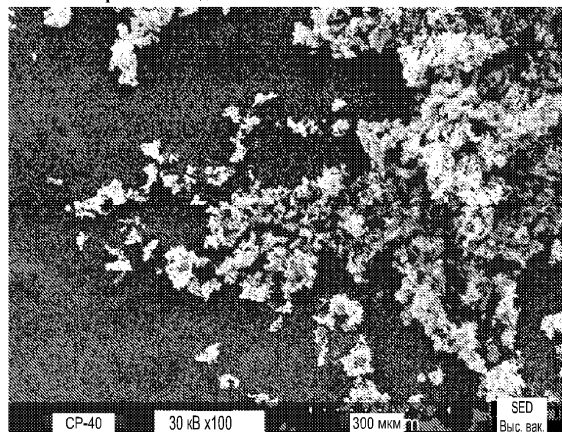


Фиг. 15



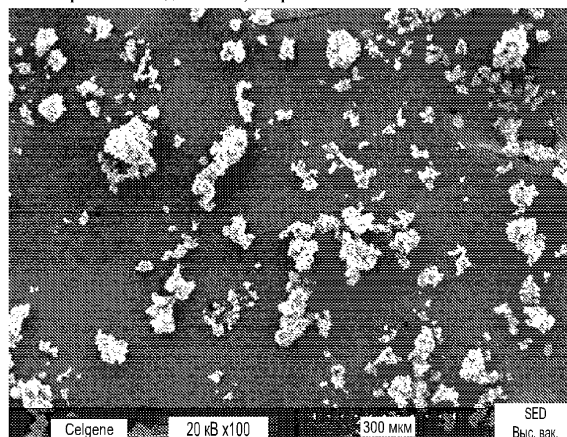
Фиг. 16

Кристалл Соединения 1 без Aerosil R-972



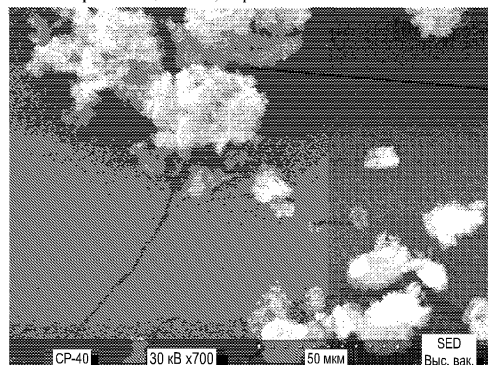
Фиг. 17А

Кристалл Соединения 1, покрытый 2% Aerosil R-972



Фиг. 17В

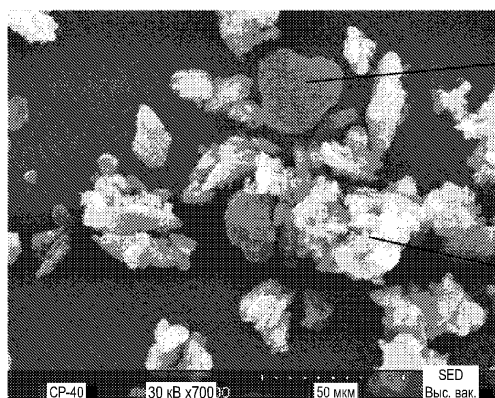
Кристалл Соединения 1, покрытый 5% Aerosil R-972



ЛВ
покрытое
гидрофобным
диоксидом кремния

Фиг. 18А

Кристалл Соединения 1, покрытый 5% Aerosil 300

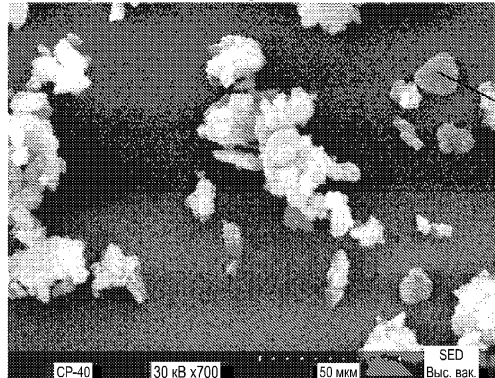


Гидрофильны
й кремнезем

Лекарственное
вещество

Фиг. 18В

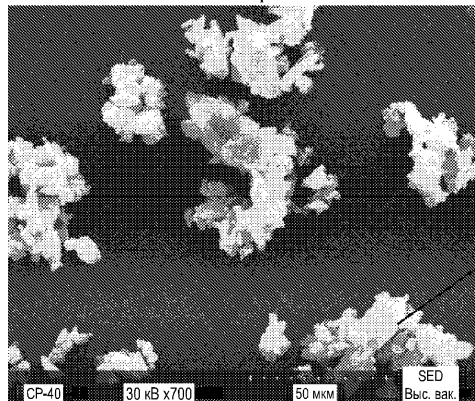
Кристалл Соединения 1, покрытый 5% Aerosil 200



Гидрофильный
кремнезем

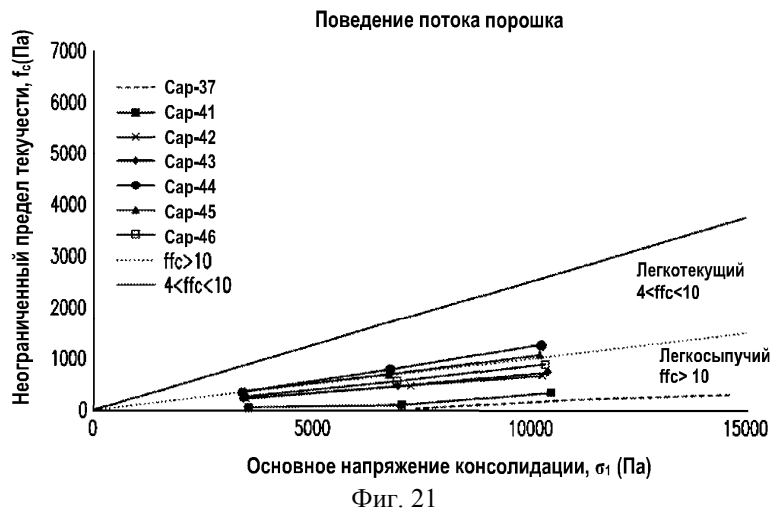
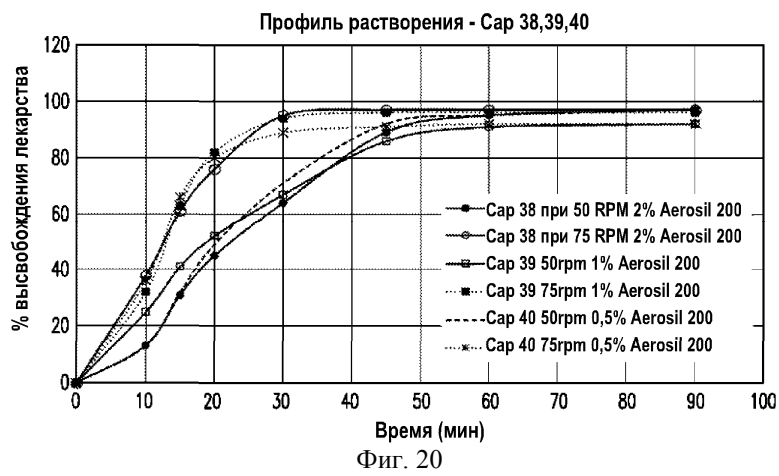
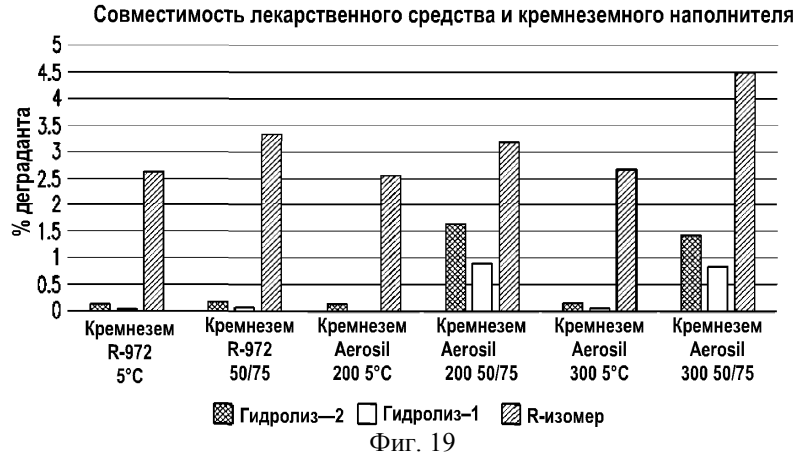
Фиг. 18С

Контроль без Aerosil



Лекарственное
вещество

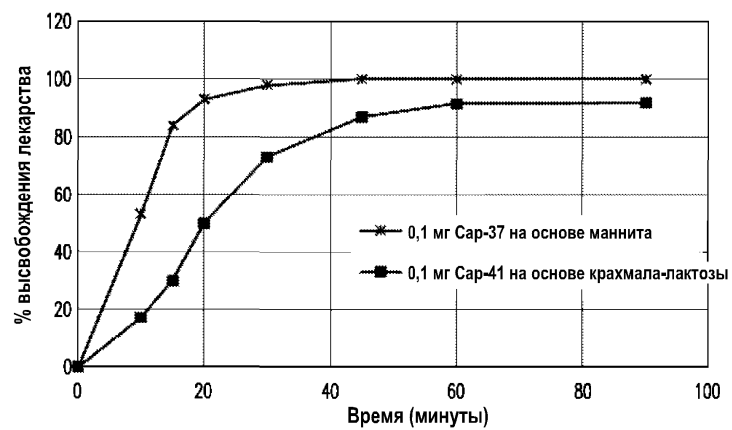
Фиг. 18D





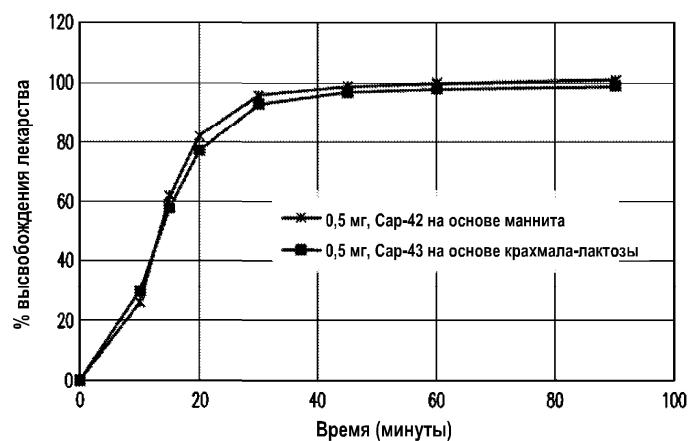
Фиг. 22

Сравнительные профили растворения 0,1 мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы при T = 0



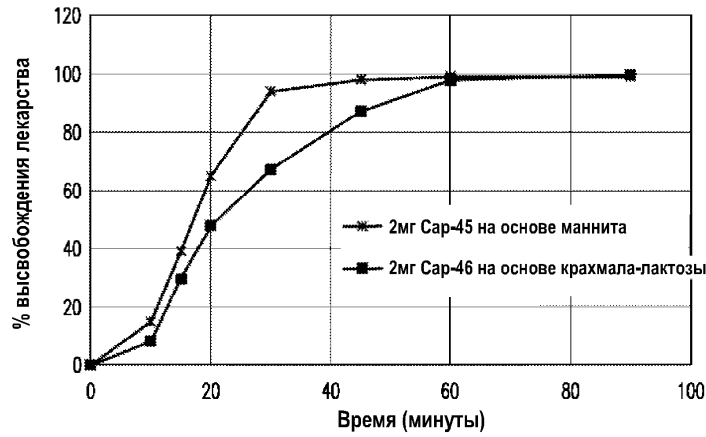
Фиг. 23

Сравнительные профили растворения 0,5 мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы при T = 0



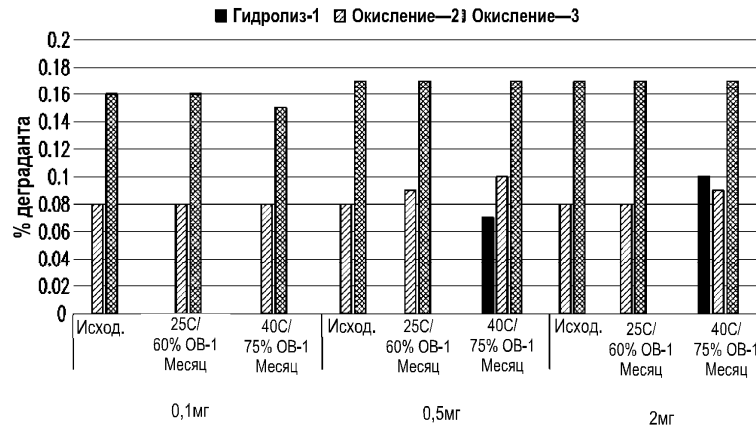
Фиг. 24

Сравнительные профили растворения 2мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы при T = 0



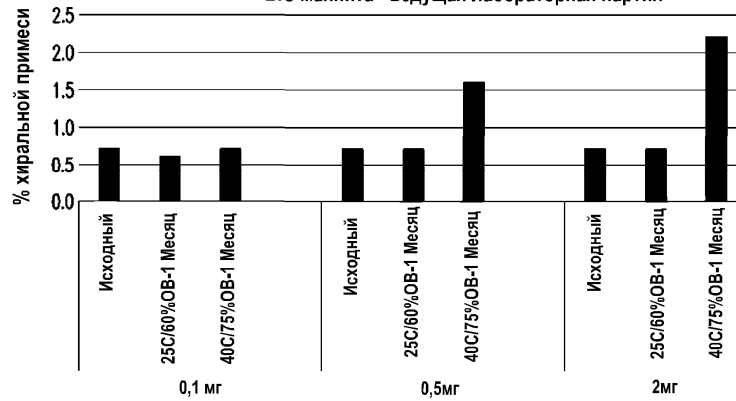
Фиг. 25

Данные о стабильности (химические деграданты) 0,1 мг, 0,5 мг и 2 мг ВИС маннита ведущая лабораторная партия



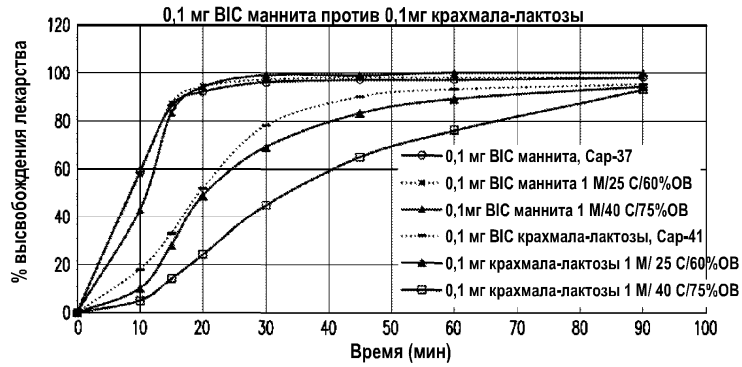
Фиг. 26

Хиральная примесь ВИС маннита - ведущая лабораторная партия

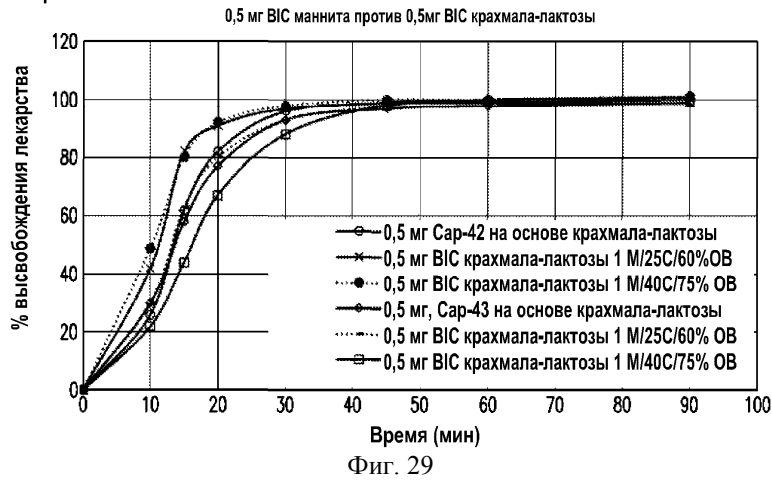


Фиг. 27

Сравнительные данные о стабильности растворения 0,1 мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы



Сравнительные данные о стабильности растворения 0,5 мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы



Сравнительные данные о стабильности растворения 2 мг ВИС маннита и ВИС крахмала-лактозы 2 мг ВИС маннита против ВИС крахмала-лактозы

