

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047065

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.05.29

(21) Номер заявки

202291772

(22) Дата подачи заявки

2020.12.30

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 15/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТЫ АМОРФНОГО ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/955,062; 62/955,073; 62/968,695;
62/968,724(32) 2019.12.30; 2019.12.30; 2020.01.31;
2020.01.31

(33) US

(43) 2022.11.15

(86) PCT/US2020/067557

(87) WO 2021/138483 2021.07.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Кауфман Майкл Д., Боун Скотт, Блум
Кори, Джордан Фред (US)

(74) Представитель:

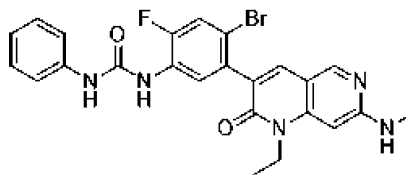
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-B1-8461179

TANNO FUMIÉ ET AL: "Evaluation
of hypromellose acetate succinate (HPMCAS)
as a carrier in solid dispersions", JOURNAL
DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL
PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 30,
no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 9-17,
XP009124621, ISSN: 0363-9045, DOI: 10.1081/
DDC-120027506

WO-A1-2020185812

(57) В настоящем изобретении предложено аморфное соединение, представленное формулой (I):



Формула (I)

и содержащие его композиции, которые применимы при лечении расстройств, связанных с активностью киназ c-KIT и PDGFR α и их онкогенными формами.

B1

047065

047065

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет на основании заявки на патент США № 62/955073, поданной 30 декабря 2019 г., заявки на патент США № 62/955062, поданной 30 декабря 2019 г., заявки на патент США № 62/968695, поданной 31 января 2020 г., и заявки на патент США № 62/968724, поданной 31 января 2020 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

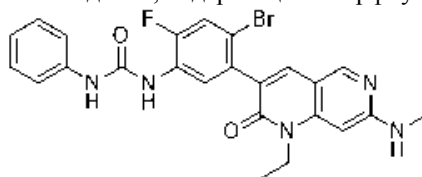
c-KIT (также известная как KIT, CD117 и рецептор фактора стволовых клеток) представляет собой трансмембранный тирозинкиназный белок массой 145 кДа, который выполняет функцию рецептора III типа. Протоонкоген c-KIT, расположенный на хромосоме 4q11-21, кодирует рецептор c-KIT, лигандами которого являются фактор стволовых клеток (SCF), стальной фактор, лиганд kit и фактор роста тучных клеток. Этот рецептор обладает активностью тирозиновой протеинкиназы, и связывание лиганда SCF приводит к аутофосфорилированию c-KIT и к его ассоциации с такими субстратами, как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). Фосфорилирование тирозина тирозиновыми протеинкиназами является особенно важным в клеточной передаче сигналов и может опосредовать передачу сигналов для основных клеточных процессов, таких как пролиферация, выживаемость, дифференцировка, апоптоз, прикрепление, инвазионная способность и миграция. Дефекты в c-KIT являются причиной пьебальдизма - аутосомно-доминантной генетической аномалии развития пигментации, характеризующейся врожденными пятнами белой кожи и волос, в которых отсутствуют меланоциты. Мутации гена c-KIT с приобретением функции и экспрессия конститутивно фосфорилированного c-KIT обнаруживаются в большинстве случаев стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) и мастоцитоза. Кроме того, почти все гонадальные семиномы/дисгерминомы демонстрируют окрашивание мембраны на c-KIT, и в некоторых работах было выяснено, что некоторые (10-25%) несут мутацию гена c-KIT. Дефекты c-KIT также были ассоциированы с опухолями яичка, включая опухоли зародышевых клеток (GCT) и опухоли зародышевых клеток яичка (TGCT). Мутации c-KIT также были ассоциированы с подгруппой кожной или акральной меланомы.

Было показано, что онкогенные геномные изменения киназы PDGFR α или сверхэкспрессия киназы PDGFR α являются причиной возникновения раковых заболеваний у человека. Было показано, что миссенс-мутации киназы PDGFR α являются причиной возникновения подгруппы опухолей GIST. Мутации PDGFR α являются онкогенными факторами в примерно 8-10% случаев GIST. Преобладающей мутацией PDGFR α является D842V в экзоне 18, хотя также сообщалось о других мутациях в экзоне 18, включая D846Y, N848K и Y849K, и инсерционно-делеционных мутациях (инделях) в экзоне 18, включая RD841-842KI, DI842-843-IM и HDSN845-848P. Кроме того, также сообщалось о редких мутациях в экзонах 12 и 14 PDGFR α . В случае GIST сообщалось о делеционных мутациях PDGFR α Δ D842-H845 и Δ I843-D846 в экзоне 18. Амплификация или мутации PDGFR α были описаны в тканях злокачественных опухолей оболочек периферических нервов человека (MPNST). Амплификация PDGFR α была описана при множественных поражениях кожи при недифференцированной плеоморфной саркоме и при интимальной саркоме. Амплификация PDGFR α была связана с подгруппой пациентов с раком легкого. 4q12, содержащий locus гена PDGFR α , амплифицирован в 3-7% аденокарцином легкого и 8-10% плоскоклеточных карцином легкого. Амплификация PDGFR α распространена при астроцитомах детей и взрослых высокой степени злокачественности и позволила выявить группу с неблагоприятным прогнозом при IDH1-мутантной глиобластоме. Амплификация PDGFR α часто наблюдалась при опухолях детей (29,3%) и взрослых (20,9%). Сообщалось, что амплификация PDGFR α повышается с повышением степени злокачественности и, в частности, связана с менее благоприятным прогнозом при новообразованной IDH1-мутантной GBM. Было показано, что в локусе PDGFR α при обусловленных амплификацией PDGFR α глиомах имеет место внутригенная делеционная перестройка экзона 8,9 PDGFR α . Данная внутригенная делеция была распространенной и имела место в 40% случаев мультиформной глиобластомы (GBM), характеризующихся амплификацией PDGFR α . Опухоли с данной перестройкой демонстрировали гистологические признаки олигодендроглиомы, а внутригенная делеция экзона 8,9 PDGFR α демонстрировала постоянно повышенную активность тирозинкиназы. Слитый белок FIP1L1-PDGFR α является онкогенным в подгруппе пациентов, страдающих гиперэозинофильным синдромом. Слияние FIP1L1-PDGFR α также было обнаружено при остром миелоидном лейкозе, связанном с эозинофилией, и лимфобластной T-клеточной лимфоме.

Такой ингибитор c-KIT широкого спектра действия и препараты на его основе имели бы большую терапевтическую ценность при лечении пациентов с рефрактерными GIST и пациентов, страдающих другими расстройствами. Существует потребность в пероральных препаратах, обеспечивающих в значительной степени стабильные продукты для пациентов. Мутации, делеции, перестройки и амплификация гена PDGFR α связаны с рядом солидных и гематологических опухолей. Учитывая сложную функцию гена PDGFR α и потенциальную применимость ингибиторов PDGFR α при лечении различных солидных и гематологических опухолей, существует потребность в пероральных препаратах ингибиторов с хорошими терапевтическими свойствами.

Краткое описание изобретения

В настоящем документе, среди прочего, предложены аморфные формы соединений формулы (I), твердые дисперсии и фармацевтические композиции, содержащие аморфные формы соединений формулы (I), подходящие для перорального введения, содержащие аморфную форму соединения формулы (I):



Формула (I)

Например, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая твердую высушенную распылением дисперсию, содержащую аморфную форму соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Рассматриваемые композиции, предложенные в настоящем документе, например, которые включают аморфную форму формулы I, например, в твердой дисперсии, как описано в настоящем документе, могут обеспечивать, в отдельных вариантах осуществления, улучшенные фармакокинетические профили при введении пациенту, например, по сравнению с введением кристаллической формы формулы I. Раскрытые композиции (например, таблетки) характеризуются, по меньшей мере в некоторых вариантах осуществления, быстрым высвобождением (например, в течение 30 мин или менее) формулы I и/или быстрым растворением.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) твердую дисперсию, содержащую аморфную форму соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер; (ii) один или более наполнителей; (iii) разрыхлитель; (iv) скользящее вещество; и (v) смазывающее вещество; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) скользящее вещество; и (ii) смазывающее вещество.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена аморфная форма соединения формулы (I), не содержащая обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена аморфная форма соединения формулы (I), не содержащая обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена аморфная форма соединения формулы (I), содержащая не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I).

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена аморфная форма соединения формулы (I), которая содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-100% при 25-40°C в течение по меньшей мере 3 месяцев.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I), где соединение является аморфным более чем на приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), где соединение является аморфным более чем на приблизительно 95% по данным анализа PXRD (порошковая рентгеновская дифракция).

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) в аморфной форме, по существу не содержащей каких-либо других кристаллических форм соединения формулы (I).

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) в аморфной форме, по существу не содержащей кристаллического вещества, имеющей чистоту по меньшей мере приблизительно 95% без учета остаточных растворителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) более 95%, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), которая содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-100% при 25-40°C в течение приблизительно по меньшей мере 3 месяцев, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), где соединение является аморфным более чем на приблизительно 95%, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), где соединение является аморфным более чем на приблизительно 95% по данным анализа PXRD.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), по существу не содержащую каких-либо других кристаллических форм, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), по существу не содержащую кристаллической формы, имеющую чистоту по меньшей мере приблизительно 95% по данным ВЭЖХ без учета остаточных растворителей, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена аморфная форма твердой дисперсии, содержащей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый полимер, например, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, где аморфная форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей широкие пики в градусах 2 θ , например, в градусах 2 θ при приблизительно 9,5 и от приблизительно 17 до приблизительно 29. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

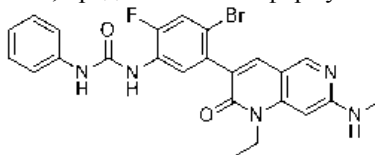
Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), которая содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-100% при 25-40°C в течение приблизительно 3 месяцев или более, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), где соединение является аморфным более чем на приблизительно 95%, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), по существу не содержащую каких-либо других кристаллических форм, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

Также в настоящем документе в одном варианте осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), по существу не содержащую кристаллической формы, имеющую чистоту по меньшей мере приблизительно 95% по данным ВЭЖХ без учета остаточных растворителей, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями.

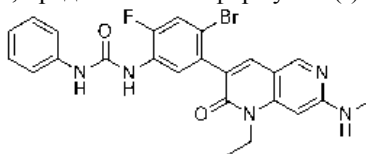
В одном варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая композиция для перорального введения, содержащая: (i) твердую дисперсию, где твердая дисперсия содержит: аморфную форму соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

и фармацевтически приемлемый полимер; и (ii) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

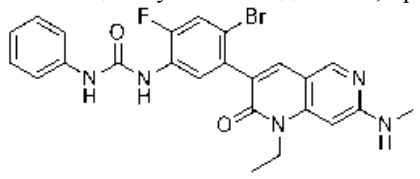
В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где более чем приблизительно 96 мас.% соединения, присутствующего в фармацевтически приемлемой композиции, находится в аморфной форме.

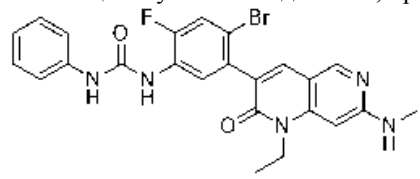
В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемобразующий агент и/или наполнитель; и смазывающее вещество и/или скользящее вещество; и внегранулярную смесь, содержащую скользящее вещество и/или смазывающее вещество.

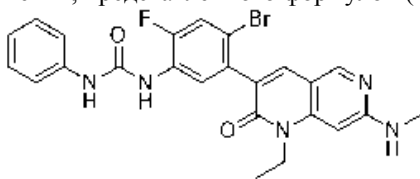
В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемобразующий агент, наполнитель и смазывающее вещество и/или скользящее вещество.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой (I):

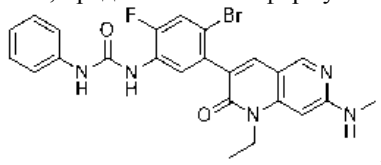


Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую диспер-

сию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% объемобразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 25-35 мас.% наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и внегранулярную смесь, содержащую скользкое вещество и/или смазывающее вещество.

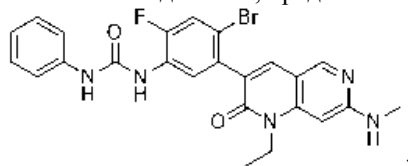
В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

где таблетка содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и приблизительно 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции.

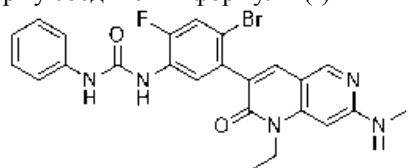
В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

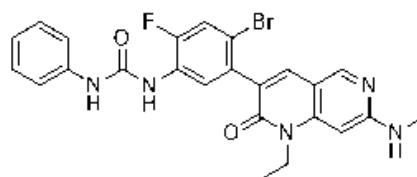
содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 5 мас.% кросповидона относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции; и внегранулярную смесь, содержащую приблизительно 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описан способ получения твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения формулы (I)



Формула (I)

например, аморфную форму, описанную в настоящем документе, где способ включает: (a) смешивание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды с получением суспензии; (b) необязательно, перемешивание и/или смешивание суспензии при поддержании температуры от приблизительно 10 до приблизительно 25°C; (c) нагревание суспензии для растворения суспендированных частиц перед введением в распылительную сушилку; и (d) распылительную сушку суспензии с получением высушенной распылением дисперсии; (e) сушку высушенной распылением дисперсии с получением твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I),



Формула (I)

получена указанным способом.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов и гиперэозинофильного синдрома, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, обусловленной KIT (например, зародышевых клеток яичка), рака кожи, обусловленного KIT, или почечно-клеточной карциномы, обусловленной KIT, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака полового члена, обусловленного PDGFRA, рака предстательной железы, обусловленного PDGFRA, немеланомного рака кожи, обусловленного PDGFRA, глиомы, обусловленной PDGFRA, саркомы, обусловленной PDGFRA, глиобластомы, обусловленной PDGFRA, или рака поджелудочной железы, обусловленного PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания с мутацией PDGFRB, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища, рака предстательной железы, рака полового члена, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT и мутациями PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, включая "пассажирующие" мутации PDGFRB, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта с дефицитом NF-1, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных

ных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления меланому представляет собой кожную меланому или некожную меланому. В некоторых вариантах осуществления меланому представляет собой кожную меланому. В некоторых вариантах осуществления кожная меланому представляет собой поверхностно-распространяющуюся меланому, узловую меланому, акральную-лентигинозную меланому или амеланотическую и десмопластическую меланому. В некоторых вариантах осуществления меланому представляет собой некожную (некожной локализации) меланому. В некоторых вариантах осуществления некожная меланому представляет собой меланому глаза или меланому слизистых оболочек. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназой активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, обусловленной KIT (например, зародышевых клеток яичка), рака кожи, обусловленного KIT (например, плоскоклеточной карциномы кожи, обусловленной KIT, карциномы из клеток Меркеля, обусловленной KIT, увеальной меланомы, немеланомного рака кожи), или почечно-клеточной карциномы, обусловленной KIT (например, почечно-клеточной карциномы, хромофобной почечно-клеточной карциномы). В некоторых вариантах осуществления заболевания выбрано из группы, состоящей из рака полового члена, рака полового члена, обусловленного PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, обусловленного PDGFRA, немеланомного рака кожи, обусловленного PDGFRA, глиомы, обусловленной PDGFRA, саркомы, обусловленной PDGFRA, глиобластомы, обусловленной PDGFRA, или рака поджелудочной железы, обусловленного PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание с мутацией PDGFRB выбрано из группы, состоящей из рака влагалища, рака предстательной железы, рака полового члена, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложено применение композиции или таблеток, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма (PXRD) твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения формулы (I).

На фиг. 2 изображен профиль растворения иллюстративных таблеток, содержащих соединение 1, с использованием метода растворения из примера 8.

Подробное описание изобретения

В данном разделе будут более подробно описаны признаки и другие подробности настоящего изобретения. Некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в контексте остального раскрытия настоящего изобретения и в значении, общепринятом для специалиста в данной области техники. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области техники.

Определения.

В контексте настоящего документа термин "вспомогательное вещество" относится к веществу, которое может обеспечить преимущества при включении в композицию с активным агентом. Термин "вспомогательное вещество" включает инертные вещества, а также функциональные вспомогательные вещества, которые могут придавать композиции положительные свойства. Иллюстративные вспомогательные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, полимеры, скользящие вещества, сахара, смазывающие вещества, соли, буферы, жиры, наполнители, вещества для улучшения распадаемости, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, субстраты с высокой площадью поверхности, вкусоароматические добавки, носители, матричные материалы и т.д.

В контексте настоящего документа термины "индивидуум", "пациент" или "субъект" используются взаимозаменяемо и включают любое животное, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены млекопитающему, такому как человек, но также могут быть введены другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т.п.) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и т.п.).

В контексте настоящего документа термины "фармацевтически приемлемый" или "фармакологиче-

ски приемлемый" включают соединения и композиции, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку, в соответствующих случаях. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности и чистоты, устанавливаемыми стандартами Отделения биологических препаратов FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к любым возможным растворителям, дисперсным средам, покрытиям, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т.п., которые являются совместимыми с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие дополняющие, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, как раскрыто в настоящем документе, объединенное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

В контексте настоящего документа термины "примесь А" и "соединение 2" оба относятся к соединению 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону, которое представляет собой соединение формулы (II), как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления анилиновое вещество может представлять собой примесь А.

В контексте настоящего документа термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Соединения, описанные в настоящем документе, вводят в количествах, являющихся терапевтически эффективными для лечения расстройства.

В контексте настоящего документа термин "лечение" включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п.

В контексте настоящего документа термин "активный агент" означает лекарственное средство, лекарственный препарат, фармацевтическое средство, терапевтический агент, например, соединение формулы (I), как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин "пероральный препарат" относится к композиции или среде, используемой для введения соединения, как раскрыто в настоящем документе (например, соединения формулы (I)), нуждающемуся в этом субъекту путем перорального введения. Как правило, пероральный препарат вводят через рот, однако в контексте настоящего документа подразумевается, что "пероральный препарат" охватывает любое вещество, которое вводится субъекту и абсорбируется через мембрану, например, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в том числе, например, ротовую полость, пищевод, желудок, тонкую кишку, толстую кишку и ободочную кишку. В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат представляет собой фармацевтическую композицию, вводимую нуждающемуся в этом субъекту через рот.

В контексте настоящего документа термин "пластификатор" включает все соединения, способные пластифицировать применяемый полимер. Как правило, пластификаторы представляют собой добавки, которые при добавлении в твердом или жидком состоянии способны смягчать пластические полимеры, тем самым увеличивая гибкость полимерной матрицы в процессе экструзии расплава. Пластификаторы обычно снижают температуру стеклования и температуру плавления полимеров. Пластификаторы также обычно снижают вязкость полимерного расплава, тем самым обеспечивая более низкую температуру обработки при экструзии горячего расплава. Примеры соединений, которые могут выполнять функцию пластификаторов, включают, не ограничиваясь перечисленным, глицерин; полиэтиленгликоли (PEG), например, PEG300, PEG400, PEG1500; фталаты, например, диэтилфталат; полисорбаты; сорбит; цитратные сложные эфиры; триацетин; плуроники, например, Pluronic P407; Labrasol; и витамин Е TPGS.

В контексте настоящего документа термин "стабильный" означает аморфную форму соединения формулы (I), которая не превращается в какую-либо другую твердую форму и содержит в общей сложности менее 5 мас.% других форм (или, например, менее 4 мас.%, менее 3 мас.%, менее 2 мас.%) при хранении при температуре до приблизительно 40°C и при относительной влажности от приблизительно 25% до приблизительно 75% в течение по меньшей мере приблизительно трех месяцев.

В контексте настоящего документа термин "твердая дисперсия" означает любую твердую композицию, содержащую по меньшей мере два компонента. В отдельных вариантах осуществления твердая дисперсия, раскрытая в настоящем документе, включает активный ингредиент, представляющий собой соединение формулы (I), диспергированное в по меньшей мере одном другом компоненте, например, полимере.

"Комбинированная терапия" представляет собой вид лечения, который включает введение пациенту

двух или более терапевтических агентов, например, соединения формулы I и ингибитора сигнального пути МАРКАР. Два или более терапевтических агентов могут быть доставлены в одно и то же время, например, в отдельных фармацевтических композициях или в одной и той же фармацевтической композиции, или они могут быть доставлены в разные моменты времени. Например, они могут быть доставлены одновременно или в течение перекрывающихся периодов времени, и/или один терапевтический агент может быть доставлен перед доставкой другого терапевтического агента (агентов) или после нее. Лечение с помощью комбинированной терапии необязательно включает лечение одним из агентов, которому предшествует либо за которым следует период одновременного лечения обоими агентами. Однако предполагается, что в течение некоторого периода времени эффективные количества двух или более терапевтических агентов присутствуют в организме пациента.

Как правило, твердая форма, такая как кристаллическая форма или аморфная форма, может упоминаться в настоящем документе как характеризующаяся графическими данными, "как показано на" или "как по существу показано на" фиг. 1. Такие данные включают, например, порошковые рентгеновские дифрактограммы и спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) твердого тела. Как хорошо известно из уровня техники, графические данные могут предоставлять дополнительную техническую информацию для дополнительного определения соответствующей твердой формы (так называемый "отпечаток пальца"), которая не всегда может быть описана только посредством числовых значений или положений пиков. В любом случае специалисту будет ясно, что такие графические представления данных могут претерпевать небольшие вариации, например, в пиковых относительных значениях интенсивности и положениях пиков, обусловленные определенными факторами, такими как, не ограничиваясь перечисленным, вариации ответа прибора и вариации концентрации и чистоты образца, которые хорошо известны специалисту. Кристалл состоит из атомов, периодически расположенных в трехмерном пространстве, в то время как атомы аморфных веществ случайным образом распределены в трехмерном пространстве. В результате рентгеновская дифрактограмма кристаллического вещества будет демонстрировать узкие пики высокой интенсивности из-за того, что рентгеновские лучи рассеиваются только в определенных направлениях (из-за периодического расположения атомов). Напротив, на рентгеновской дифрактограмме аморфного вещества обычно наблюдаются широкие пики (структура "гало") низкой интенсивности, поскольку рентгеновские лучи рассеиваются во многих различных направлениях, что приводит к большим "холмам", охватывающим широкий диапазон (2-тета).

Все диапазоны, приведенные в настоящем документе, включают конечные точки, в том числе те, которые определяют диапазон как лежащий "между" двумя значениями. Термины "по существу" и "приблизительно" следует толковать как модифицирующие термин или значение таким образом, что они не являются абсолютными. Это включает, по меньшей мере, степень ожидаемой ошибки эксперимента, ошибки, обусловленной методикой, и инструментальной ошибки для данной методики, используемой для измерения значения.

Настоящее изобретение относится к аморфным твердым дисперсиям аморфных форм соединения формулы (I), необязательно, в полимерной матрице, и аморфным формам соединений формулы (I). Аморфная природа твердой дисперсии и содержание в ней кристаллического лекарственного средства могут быть определены с помощью порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), анализа методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) или любого другого стандартного количественного исследования. Например, вещество является рентгеноаморфным, если на его порошковой рентгеновской дифрактограмме наблюдаются не острые пики, а скорее картина, схожая с гало. Острые пики на спектре указывают на наличие кристаллического вещества. Аморфная форма соединения формулы (I) может быть охарактеризована рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1.

Аморфное лекарственное средство может существовать в твердой аморфной дисперсии в виде чистой фазы, в виде твердого раствора лекарственного средства, равномерно диспергированного по всему полимеру, или любой комбинации этих состояний или состояниях, промежуточных между ними. Дисперсия предпочтительно является по существу однородной, так что аморфное лекарственное средство диспергировано по всему полимеру как можно более равномерно. В контексте настоящего документа термин "по существу однородный" означает, что доля лекарственного средства, которая присутствует в относительно чистых аморфных областях в твердой дисперсии, является относительно небольшой.

Способ.

Также в настоящем документе предложен способ получения твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, где способ включает:

взвешивание и дозирование соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды;

загрузку и суспендирование соединения формулы (I);

необязательно, перемешивание и смешивание конечной суспензии при поддержании температуры приблизительно 10-25°C;

пропускание полученной суспензии через встроенный в линию теплообменник для растворения суспендированных частиц перед введением в распылительную сушилку; и

необязательно, сушку высушенного распылением соединения формулы (I).

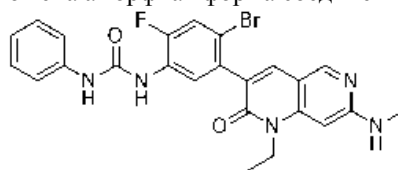
тельно приблизительно 40-50 мбар.

В некоторых вариантах осуществления полимер может быть ионогенным. В некоторых вариантах осуществления полимер может быть неионогенным. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, гидроксиэтилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера метилметакрилата и этилакрилата, сополимера триметиламмониевского метакрилата хлорида, метилметакрилата и этилакрилата, и поли(бутилметакрилат-ко-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-ко-метилметакрилата), и их смесей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, и их смесей. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, поливиниловые спирты, в которых по меньшей мере часть повторяющихся звеньев находится в гидролизованной форме, поливинилпирролидон, полоксамеры или их смеси. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

Характеристики кристаллических и аморфных форм.

В одном общем аспекте свободное основание соединения формулы (I) может быть использовано в качестве исходного вещества или может быть получено способами, описанными в US 8940756 и US 8461179, включенных в настоящий документ посредством ссылки.

В одном общем аспекте предложена аморфная форма соединения формулы (I).



Формула (I)

В другом общем аспекте предложена аморфная форма соединения формулы (I), имеющая чистоту по данным ВЭЖХ более приблизительно 95% и содержание остаточных растворителей менее чем приблизительно 0,5%.

Как правило, аморфная форма соединения формулы (I) по существу не содержит остаточных растворителей. Термин "по существу не содержит" означает остаточные растворители в допустимых ICH (Международная конференция по гармонизации) пределах, подходящих для фармацевтических препаратов. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 1% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,9% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,8% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,7% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,6% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,5% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,4% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,3% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,2% остаточных растворителей. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит менее 0,1% остаточных растворителей.

В другом общем аспекте в настоящем документе предложена аморфная форма соединения формулы (I), имеющая чистоту по данным ВЭЖХ более чем приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 96%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 97%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 98%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 99,5%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 99,8%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 99,9%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 92%. В некоторых вариантах осуществления чистота по данным ВЭЖХ составляет более чем приблизительно 94%.

В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы (I) в аморфной форме, по существу не содержащей каких-либо других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) в аморфной форме содержит менее приблизительно 5% других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит обнаруживаемого количества какой-либо кристаллической формы. Аморфная форма, предложенная в настоящем документе, по существу не превращается в какие-либо кристаллические формы соединения формулы (I) в различных условиях, т.е. содержит не более чем ("NMT") приблизительно 10 мас.%, приблизительно 5 мас.%, приблизительно 4 мас.%, приблизительно 3 мас.%, приблизительно 2 мас.%, приблизительно 1 мас.%, приблизительно 0,5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I).

В контексте настоящего документа "по существу не содержит каких-либо других форм" означает, что твердая аморфная форма соединения формулы (I) содержит приблизительно 20% или менее, приблизительно 10% или менее, приблизительно 5% или менее, приблизительно 2% или менее или приблизительно 1% или менее каких-либо других форм рассматриваемого соединения, по данным, например, PXRD, или менее приблизительно 20%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 4%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 2% или менее приблизительно 1% каких-либо других форм рассматриваемого соединения, по данным, например, PXRD. Таким образом, под твердым состоянием аморфной формы соединения формулы (I), описанной в настоящем документе как по существу не содержащая каких-либо других твердых форм, подразумевается, что она содержит более 80 мас.%, более 90 мас.%, более 95 мас.%, более 98 мас.% или более 99 мас.% рассматриваемой твердой аморфной формы соединения формулы (I). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные твердые формы аморфной формы соединения формулы (I) могут содержать от 1 до 20 мас.%, от 5 до 20 мас.% или от 5 до 10 мас.% одной или более других твердых форм соединения формулы (I).

В контексте настоящего документа "отсутствие обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы (форм)" означает, что твердая аморфная форма соединения формулы (I) содержит количество кристаллической формы, которое находится на уровне или ниже количеств, которые могут быть обнаружены прибором для обнаружения и/или измерения, например, PXRD. Это количество может включать, предпочтительно, менее приблизительно 4 мас.%, менее приблизительно 3 мас.%, менее приблизительно 2 мас.% или менее приблизительно 1 мас.% каких-либо других форм рассматриваемого соединения, напри-

мер, по данным PXRD. Это количество предпочтительно может составлять менее 4 мас.%, менее 3 мас.%, менее 2 мас.% или менее 1 мас.%.

Содержание твердых форм, как правило, измеряют с помощью любого подходящего метода, понятного специалисту в данной области техники, такого как PXRD, ЯМР твердого тела, ИК-спектроскопия, Рамановская спектроскопия или ДСК.

Иллюстративный метод анализа является следующим: Порошковая рентгеновская дифрактограмма может быть снята с помощью дифрактометра Rigaku D/MAX 2200 VPC или PANALYTICAL ExpertPro DY2408, или других подходящих используемых приборов, порошковую рентгеновскую дифрактограмму снимали при комнатной температуре с использованием трубки, заполненной Cu-K α (40 кВ, 40 мА), в качестве источника рентгеновского излучения с широкоугольным гониометром, 1° рассеивающей щелью, 1° щелью расходимости, вторичным графитовым монохроматором и сцинтилляционным счетчиком. Сбор данных выполняли в режиме 2 θ -непрерывного сканирования с скоростью сканирования 3°/минута с шагом сканирования 0,02° в диапазоне от 2° до 40°.

В одном аспекте в настоящем документе предложена аморфная форма соединения формулы (I), которая содержит не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при температуре до приблизительно 40°C и при относительной влажности от приблизительно 25% до приблизительно 75% в течение по меньшей мере приблизительно трех месяцев. Настоящее изобретение включает аморфную форму соединения формулы (I) в стабильной форме. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма по существу не превращается в какие-либо кристаллические формы соединения формулы (I) в различных условиях, т.е. содержит не более чем ("NMT") 10 мас.%, 5 мас.%, 4 мас.%, 3 мас.%, 2 мас.%, 1 мас.%, 0,5 мас.% какой-либо кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 10 мас.% какой-либо кристаллической формы и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и при следующих условиях: относительная влажность 0% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 20% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 40% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 60% в течение 3 дней, или предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 80% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 100% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I), описанная в настоящем документе, не превращается в кристаллическое соединение формулы (I) в условиях относительной влажности 0-100% при 25-40°C в течение по меньшей мере 0-360 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 10 мас.% и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и относительной влажности (RH) 60% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 10 мас.% и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и относительной влажности (RH) 80% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 30 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 60 дней. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 4 месяцев. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 5 месяцев. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма

ВЭЖХ, составляющую по меньшей мере 95 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 96 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 97 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 99 мас.%, и она не превращается в кристаллическую форму, как описано выше в настоящем документе. Следовательно, как раскрыто в настоящем документе, аморфная форма соединения формулы (I) может иметь высокую химическую чистоту, а также высокую полиморфную чистоту. Высокочистая и аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 10 мас.%, не более 5 мас.%, не более 4 мас.%, не более 3 мас.%, не более 2 мас.%, не более 1 мас.% какой-либо кристаллической формы при хранении в условиях, как показано в табл. 2 (а)-(с), которая включает аморфную форму соединений формулы (I), полученную согласно примеру 1 ниже в настоящем документе. В частности, аморфная форма соединения формулы (I) является неожиданно высокостабильной, демонстрируя отсутствие полиморфного превращения в кристаллические формы в жестких условиях высокой относительной влажности и высокой температуры.

В одном аспекте в настоящем документе предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), которая содержит не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при температуре до приблизительно 40°C и при относительной влажности от приблизительно 25% до приблизительно 75% в течение по меньшей мере приблизительно трех месяцев. Настоящее изобретение включает твердую дисперсию, содержащую аморфную форму соединения формулы (I) в стабильной форме. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму, по существу не превращается в какие-либо кристаллические формы соединения формулы (I) в различных условиях, т.е. содержит не более чем ("NMT") 10 мас.%, 5 мас.%, 4 мас.%, 3 мас.%, 2 мас.%, 1 мас.%, 0,5 мас.% какой-либо кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 10 мас.% какой-либо кристаллической формы, и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и при следующих условиях: относительная влажность 0% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 20% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 40% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 60% в течение 3 дней, или предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 80% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней, или относительная влажность 100% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), описанную в настоящем документе, не превращается в кристаллическое соединение формулы (I) в условиях относительной влажности 0-100% при 25-40°C в течение по меньшей мере 0-360 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 10 мас.% и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и относительной влажности (RH) 60% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 10 мас.% и предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при хранении при 25°C и относительной влажности (RH) 80% в течение 3 дней, предпочтительно в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 7 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 30 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более 5%, предпочтительно не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы при воздействии относительной влажности 0-100% при 25°C в течение 60 дней. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 4 месяцев. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит какого-либо обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) при воздействии относительной влажности 0-75% при 25-40°C в течение 5 месяцев. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической

осуществления температура составляет 35°C. В некоторых вариантах осуществления относительная влажность составляет приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления температура составляет 40°C.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, содержит менее приблизительно 0,05 мас. % (например, от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 1 мас. % или от приблизительно 0,01 мас. % до приблизительно 0,08 мас. %) 3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, анилина или их комбинаций, по данным ВЭЖХ.

В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения формулы (I) находится в высококочистой и стабильной форме. Высококочистая и аморфная форма, как правило, имеет чистоту по данным ВЭЖХ, составляющую по меньшей мере 95 мас. %, предпочтительно по меньшей мере 96 мас. %, предпочтительно по меньшей мере 97 мас. %, предпочтительно по меньшей мере 98 мас. %, предпочтительно по меньшей мере 99 мас. %, и она не превращается в кристаллическую форму, как описано выше в настоящем документе. Следовательно, как раскрыто в настоящем документе, твердая дисперсия, содержащая соединения формулы (I), может иметь высокую химическую чистоту, а также высокую полиморфную чистоту. Высококочистая и аморфная форма соединения формулы (I) содержит не более 10 мас. %, не более 5 мас. %, не более 4 мас. %, не более 3 мас. %, не более 2 мас. %, не более 1 мас. % какой-либо кристаллической формы при хранении в условиях, как показано в табл. 2(a)-(c), которая включает твердую дисперсию, содержащую соединения формулы (I), полученную согласно примеру 1 ниже в настоящем документе. В частности, твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), является неожиданно высокостабильной, демонстрируя отсутствие полиморфного превращения в кристаллические формы в жестких условиях высокой относительной влажности и высокой температуры.

В одном аспекте аморфная форма соединения формулы (I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1. В настоящем документе описана аморфная форма соединения формулы (I). Аморфная форма может быть охарактеризована порошковой рентгеновской дифрактограммой с аморфным "галом", порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1 и комбинацией этих данных. Аморфная форма соединения формулы (I) может быть получена путем процесса растворения соединения формулы (I), распылительной сушки раствора соединения и сушки высушенного распылением соединения.

В одном аспекте твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет неожиданно повышенную растворимость (табл. 3). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 10 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 20 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 30 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 40 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 50 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 60 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 70 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 80 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 90 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 100 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 110 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно в 120 раз превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизительно на 1 порядок превышающую таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеет повышенную растворимость, приблизи-

тельно на 2 порядка превышающую таковую для кристаллического соединения.

В одном аспекте твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется неожиданно улучшенным фармакокинетическим профилем (табл. 4). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 5 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 7 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 10 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 12 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 15 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется максимальной концентрацией (C_{max}), приблизительно в 20 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 5 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 7 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 10 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 12 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 15 раз превышающей таковую для кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), характеризуется общей экспозицией препарата ($AUC_{(0-\infty)}$), приблизительно в 20 раз превышающей таковую для кристаллического соединения.

Высушенные распылением дисперсии.

Дисперсии активного агента и фармацевтически приемлемого полимера, как описано в настоящем документе, получают с помощью процесса распылительной сушки. В контексте настоящего документе термин "высушенная распылением дисперсия" или "высушенная распылением порошкообразная дисперсия" означает продукт процесса распылительной сушки, где продукт содержит дисперсию по меньшей мере одного активного агента и по меньшей мере одного вспомогательного вещества, такого как полимер. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полиглицоловой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спирулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, сополимера полиметакриловой кислоты и этилакрилата, сополимера полиметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимера полиметилметакрилата и этилакрилата, сополимера триметиламмониеэтилметакрилата хлорида, метилметакрилата и этилакрилата, и поли(бутилметакрилат-

ко-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-кометилметакрилата), и их смесей.

В процессе распылительной сушки активный агент и один или более полимеров растворяют в общем растворителе. "Общий" в данном случае означает, что растворитель, который может представлять собой смесь соединений, будет растворять как активный агент, так и полимер(ы). После растворения как активного агента, так и полимера растворитель быстро удаляют путем выпаривания в устройстве для распылительной сушки, что приводит к образованию по существу однородной твердой дисперсии. В таких дисперсиях активный агент диспергирован по всему полимеру как можно более равномерно, и их можно рассматривать как твердый раствор активного агента, диспергированного в полимере(ах).

Растворитель удаляют с помощью процесса распылительной сушки. Термин "распылительная сушка" является общепринятым и в широком смысле относится к процессам, предусматривающим разбивание жидких смесей на мелкие капли (атомизацию) и быстрое удаление растворителя из смеси в устройстве для распылительной сушки, где присутствует сильная движущая сила для выпаривания растворителя из капель. Процессы распылительной сушки и оборудование для распылительной сушки в общем описаны в Perry's Chemical Engineers' Handbook, стр. с 20-54 по 20-57 (шестое издание, 1984). Более подробная информация о процессах распылительной сушки и оборудовании для нее приведена в обзоре Marshall, "Atomization and Spray-Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954), и Masters, Spray Drying Handbook (четвертое издание, 1985). Кроме того, дополнительный способ, а также методики и оборудование для распылительной сушки в общем описаны в US 8343550 и US 7780988, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Сильная движущая сила для выпаривания растворителя, как правило, обеспечивается путем поддержания парциального давления растворителя в устройстве для распылительной сушки на уровне значительно ниже давления пара растворителя при температуре сохнувших капель. Это достигается путем (1) поддержания давления в устройстве для распылительной сушки в области низкого вакуума (например, от 0,01 до 0,50 атм); или (2) смешивания капель жидкости с теплым осушающим газом; или (3) путем как (1), так и (2). Кроме того, часть тепла, необходимая для выпаривания растворителя, может быть обеспечена путем нагревания распыляемого раствора.

Осушающий газ может представлять собой практически любой газ, но для минимизации риска возникновения пожара или взрыва из-за воспламенения воспламеняющихся паров и для минимизации нежелательного окисления лекарственного средства, повышающего концентрацию полимера или других веществ в дисперсии, используют инертный газ, такой как азот, обогащенный азотом воздух или аргон. Температура осушающего газа у впускного отверстия для газа устройства, как правило, составляет от приблизительно 60°C до приблизительно 300°C. Температура частиц продукта, осушающего газа и выпаренного растворителя у выпускного отверстия или на дистальном конце конусной части обычно находится в диапазоне от приблизительно 0°C до приблизительно 100°C.

Растворители, подходящие для процесса распылительной сушки, могут представлять собой любое органическое соединение, в котором активный агент и полимер оба являются растворимыми. Растворитель должен обладать относительно низкой токсичностью и быть удален из дисперсии до уровня, приемлемого в соответствии с рекомендациями Международного комитета по гармонизации (ICH). Для удаления растворителя до этого уровня может потребоваться последующая стадия обработки, такая как сушка на поддонах или вторичная сушка. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой спирт, кетон, простой эфир, сложный эфир, галогенированный алкан, амид, сульфон, кислоту или нитросоединение. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол или бутанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон (МЭК) или метилизобутилкетон (МИБК). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метилацетат, этилацетат или пропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метил-ТГФ, 2,5-диметил-ТГФ или 2,2,5,5-тетраметил-ТГФ. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, метиленхлорид, толуол, 1,1,1-трихлорэтан, диметилацетамид (ДМАА), нитрометан, уксусную кислоту или диметилсульфоксид (ДМСО). Смеси растворителя и воды являются подходящими при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются в достаточной степени растворимыми для осуществления процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:ацетон. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:ТГФ. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:метанол. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:этанол. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:метилэтилкетон. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:этилацетат. В некоторых вариантах осуществления смесь вода:растворитель представляет собой воду:метиленхлорид. В некоторых вариантах осуществления смеси растворителей являются подходящими при условии, что полимер и соединение формулы (I) являются в достаточной степени растворимыми для осуществления процесса распылительной сушки. В некоторых вариантах осуществления смесь растворитель:растворитель представляет собой метанол:этилацетат. В некоторых вариантах осуществления смесь растворитель:растворитель представляет

ацетона в дисперсии, когда она покидает камеру для распылительной сушки, составляет менее приблизительно 0,5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления содержание ацетона в дисперсии, когда она покидает камеру для распылительной сушки, составляет менее приблизительно 0,3 мас.%. В некоторых вариантах осуществления содержание ацетона в дисперсии, когда она покидает камеру для распылительной сушки, составляет менее приблизительно 0,1 мас.%. Для удаления растворителя до этого уровня может быть использована последующая стадия обработки, такая как сушка на поддонах.

Дисперсии из горячего расплава.

Дисперсии активного агента и фармацевтически приемлемого полимера, как описано в настоящем документе, могут быть получены путем экструзии горячего расплава. В настоящем документе в одном варианте осуществления предложен способ получения твердой дисперсии, содержащей аморфную или по существу аморфную форму соединения формулы (I), где способ включает: (a) взвешивание и дозирование соединения формулы (I), одного или более полимеров и необязательно одной или более дополнительных добавок, таких как пластификаторы; (b) смешивание соединения формулы (I), указанных полимеров и указанных дополнительных добавок в смесителе; (c) подачу смешанного материала в экструдер горячего расплава с контролируемой скоростью и при контролируемой температуре; (d) охлаждение экструдированного материала; (e) извлечение охлажденного экструдированного из горячего расплава материала; (f) измельчение или размалывание экструдированного материала до формы, подходящей для смешивания с дополнительными фармацевтическими вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I) получают в нагретом шнековом экструдере горячего расплава с контролируемой скоростью и при контролируемой температуре. В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I) получают при контролируемой температуре от 130°C до 180°C. В некоторых вариантах осуществления один или более полимеров в составе экструдата горячего расплава соединения формулы (I) представляют собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления один или более полимеров в составе экструдата горячего расплава соединения формулы (I) представляют собой сополимер винилпирролидона и винилацетата (например, Kollidon® VA64 и т.п.). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия экструдата горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 50 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия экструдата горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 40 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия экструдата горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия экструдата горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава.

В некоторых вариантах осуществления одна или более дополнительных добавок представляют собой пластификатор. В некоторых вариантах осуществления добавка в экструдате горячего расплава соединения формулы (I) содержит PEG400. В некоторых вариантах осуществления добавка в экструдате горячего расплава соединения формулы (I) содержит PEG1500. В некоторых вариантах осуществления добавка в экструдате горячего расплава соединения формулы (I) содержит витамин E TPGS. В некоторых вариантах осуществления добавка в экструдате горячего расплава соединения формулы (I) содержит Labrasol. В некоторых вариантах осуществления добавка в экструдате горячего расплава соединения формулы (I) содержит Pluronic P407. В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава, состоящего из полимера и пластификатора. В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава, состоящего из полимера и пластификатора. В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I) содержит от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения формулы (I) относительно общей массы экструдата горячего расплава, состоящего из полимера и пластификатора.

В некоторых вариантах осуществления экструдат горячего расплава соединения формулы (I), содержащий приблизительно 25% соединения формулы (I), приблизительно 20% PEG1500 и приблизительно 55% VA64, может быть экструдирован при приблизительно 160°C.

В некоторых вариантах осуществления дисперсию получают путем смешивания всех отдельных компонентов в подходящем смесителе, таком как смесительная установка, встряхиватель, V-образный смеситель или мельница, подачи смешанного материала в экструдер горячего расплава с контролируемой скоростью и при контролируемой температуре, охлаждения экструдированного материала на воздухе, или потоком газа, или в резервуаре с жидкостью, или на движущейся ленте, и получения охлажденного экструдированного из горячего расплава материала. В некоторых вариантах осуществления экструдированный из горячего расплава материал применяют в исходном виде. В некоторых вариантах осуще-

ствления из экструдированного из горячего расплава материала готовят препарат для контролируемой доставки соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления дисперсию получают путем смешивания одного или более отдельных компонентов в подходящем смесителе, таком как смесительная установка, встряхиватель, V-образный смеситель или мельница, добавления одного или более отдельных компонентов в экструдер горячего расплава во время процесса экструзии с контролируемой скоростью и при контролируемой температуре, охлаждения экструдированного материала на воздухе, или потоком газа, или в резервуаре с жидкостью, или на движущейся ленте, с получением охлажденного экструдированного из горячего расплава материала. В некоторых вариантах осуществления экструдированный из горячего расплава материал может применяться в исходном виде. В некоторых вариантах осуществления из экструдированного из горячего расплава материала может быть приготовлен препарат для контролируемой доставки соединения формулы (I).

Фармацевтические композиции и препараты.

В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. В одном аспекте в настоящем документе предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей, и полимер. В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

Такие композиции или фармацевтические композиции могут, например, быть в такой форме, как таблетка, капсула, драже, порошок, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, препараты с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Фармацевтическая композиция может содержаться в пероральном препарате, подходящем для однократного введения точных доз.

Из аморфной формы соединения формулы (I) может быть образована готовая лекарственная форма. Готовая лекарственная форма включает одну из более жидких, твердых или мягких лекарственных форм, в зависимости от способа введения.

Вспомогательные вещества, используемые в фармацевтических композициях, могут придавать прессуемому материалу хорошие характеристики сыпучести порошка и прессуемости. Желательные характеристики вспомогательных веществ могут включать высокую прессуемость, чтобы обеспечить получение прочных таблеток при низких усилиях прессования; хорошие свойства сыпучести порошка, которые могут улучшить сыпучесть порошка других вспомогательных веществ в композиции; и когезионную способность, например, для предотвращения раскрашивания таблетки во время обработки, доставки и упаковывания. Такие свойства придаются этим вспомогательным веществам посредством стадий предварительной обработки, таких как сухая грануляция (например, путем вальцевания, брикетирования), влажная грануляция, распылительная сушка со сферонизацией (например, высушенная распылением дисперсия, твердые нанодисперсии) или кристаллизация (например, солевые формы) фармацевтической композиции. Они могут быть классифицированы в соответствии с ролью, которую они играют в конечной таблетке. Другие вспомогательные вещества, которые придают готовой таблетке физические характеристики, представляют собой красители и вкусоароматические агенты (например, в случае жевательных таблеток). Примеры вспомогательных веществ описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th edition), под ред. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey и Sian C. Owen; издательство: Pharmaceutical Press.

Как описано в настоящем документе, фармацевтические композиции также могут содержать фармацевтически приемлемый полимер. Фармацевтически приемлемые полимеры могут быть ионогенными или неионогенными. Иллюстративные фармацевтически приемлемые полимеры включают поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль, сополимер винилпирролидона и винилацетата, блоксополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитые сополимеры, состоящие из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилаты, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полиоксиэтилированные касторовые масла, поликапролактамы, полимолочную кислоту, полигликолевую кислоту, сополимер молочной и гликолевой кислот, липиды, целлюлозу, пуллулан, декстран, мальтодекстрин, гиалуроновую кислоту, полисиаловую кислоту, хондроитинсульфат, гепарин, фукоидан, полисульфат пентозана, спинулан, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, ацетатфталат метилцеллюлозы, ацетатфталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерифталат целлюлозы, ацетатизофталат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетатфталат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат целлюлозы, ацетатсукцинат метилцеллюлозы, декстран,

ацетат декстрана, пропионат декстрана, сукцинат декстрана, ацетатпропионат декстрана, ацетатсукцинат декстрана, пропионатсукцинат декстрана, ацетатпропионатсукцинат декстрана, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, сополимер полиметакриловой кислоты и этилакрилата, сополимер полиметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер полиметилметакрилата и этилакрилата, сополимер триметиламмониоэтилметакрилата хлорида, метилметакрилата и этилакрилата, и поли(бутилметакрилат-ко-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-ко-метилметакрилата), или их смесей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полиглицоловой кислоты, сополимера молочной и глицоловой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, и их смесей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

Фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, может содержать один или более наполнителей, которые добавляют, например, для увеличения насыпной массы смеси, чтобы достичь удобного размера для прессования. Наполнители, которые могут быть использованы, включают одну или более солей кальция, таких как двухосновный фосфат кальция, и сахара, таких как лактоза, сахароза, декстроза, микрокристаллическая целлюлоза, маннит и мальтодекстрин. Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых разбавителей включают, не ограничиваясь перечисленным, сахарную пудру, прессованный сахар, декстраты, декстрины, декстрозу, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, сорбит, сахарозу и тальк. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, которая может быть получена путем контролируемого гидролиза альфа-целлюлозы. Подходящая микрокристаллическая целлюлоза будет иметь средний размер частиц от приблизительно 20 нм до приблизительно 200 нм. Подходящая микрокристаллическая целлюлоза включает Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 и Avicel PH 200, например, изготавливаемые FMC Corporation. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой лактозу.

Фармацевтическая композиция также может включать смазывающее вещество. "Смазывающее вещество" в контексте настоящего документа, как правило, добавляют для предотвращения прилипания материалов для таблетирования к пуансонам, минимизации трения при прессовании таблеток и для обеспечения возможности удаления прессованной таблетки из пресс-формы. Примеры смазывающих веществ включают, не ограничиваясь перечисленным, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, тальк, карбонат магния, оксид магния, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида (например, Sagowax), лаурилсульфат натрия, стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, лаурилстеарат магния и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Иллюстративные смазывающие вещества включают стеарат кальция, стеарат магния и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, также может содержать скользящее вещество. Термин "скользящее вещество" в контексте настоящего документа относится к веществу, добавляемому в порошок, которое может улучшить его сыпучесть, например, за счет снижения трения между частицами. Иллюстративные скользящие вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, коллоидные кремнеземы, коллоидный диоксид кремния, высокодисперсный диоксид кремния, CAB-O-SIL® M-5P, AEROSIL®, тальк, Syloid®, крахмал и алюмосиликаты магния. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой диоксид кремния. Следует отметить, что вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество, например, стеарат магния, также может выполнять функцию скользящего

вещества.

Разрыхлитель может присутствовать в количестве, необходимом для ускорения растворения (например, увеличения скорости распада таблеток). В контексте настоящего документа термин "разрыхлитель" относится к вспомогательному веществу, которое может противостоять физическим силам связывания частиц в таблетке или капсуле при помещении перорального препарата в водную среду. Разрыхлители включают производные крахмала и соли карбоксиметилцеллюлозы. Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают, не ограничиваясь перечисленным, крахмалы, например, крахмалгликолят натрия, прежелатинизированный крахмал; глины; целлюлозы; альгинаты; камеди; сшитые полимеры, например, сшитый поливинилпирролидон (например, polyplasdone™, поливинилпирролидон, кросповидон), сшитая кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы и сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (кроскармеллоза натрия), и соевые полисахариды. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон (например, PVP-XL).

Также в настоящем документе предложена твердая дисперсия, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и полимер вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями. В некоторых вариантах осуществления предложена аморфная твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и полимер и один или более фармацевтических носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. В некоторых вариантах осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I) и полимер, где твердая дисперсия по существу не содержит кристаллических форм соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления предложена твердая дисперсия, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, и полимер и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей.

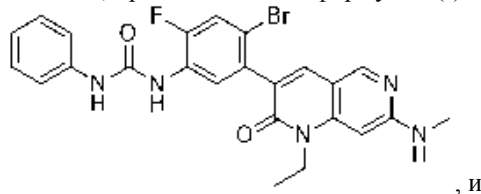
В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию, содержащую аморфную форму соединения, представленного формулой (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%. В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I) и полимер, где твердая дисперсия по существу не содержит кристаллических форм соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, и фармацевтически приемлемый полимер.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.%, или от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать приблизительно 25 мас.% соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой дисперсии.

Твердая дисперсия, предложенная в настоящем документе, содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, или их смесей. Например, фармацевтически приемлемый полимер в препарате, предложенном в настоящем документе, представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для перорального введения, содержащая: (i) твердую дисперсию, где твердая дисперсия

содержит: аморфную форму соединения, представленного формулой (I):

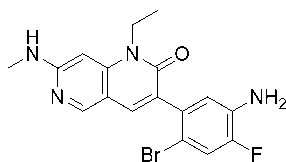


Формула (I)

фармацевтически приемлемый полимер; и (ii) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по существу не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу как показано на фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит в общей сложности не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение 1 месяца, 3 месяцев или 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит в общей сложности не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения при воздействии относительной влажности 75% при 40°C в течение 1 месяца, 3 месяцев или 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения относительно общей массы твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% соединения относительно общей массы твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит приблизительно 25 мас.% соединения относительно общей массы твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, полиоксиэтилированных касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спинулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, или их смесей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемый полимер присутствуют в отношении соединения:полимер от приблизительно 40:60 до приблизительно 10:90. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемый полимер присутствуют в отношении соединения:полимер от приблизительно 30:70 до приблизительно 20:80. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтически приемлемый полимер присутствуют в отношении соединения:полимер, составляющем приблизительно 25:75. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия представляет собой твердую высушенную распылением дисперсию. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет растворимость в воде при pH 6,5, составляющую от приблизительно 100 мкг/мл при 25°C до приблизительно 200 мкг/мл при 25°C. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет растворимость в воде при pH 6,5, составляющую приблизительно 120 мкг/мл при 25°C. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет растворимость в воде при pH 2, составляющую от приблизительно 150 мкг/мл при 25°C до приблизительно 300 мкг/мл при 25°C. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет растворимость в воде при pH 2, составляющую приблизительно 178 мкг/мл при 25°C.

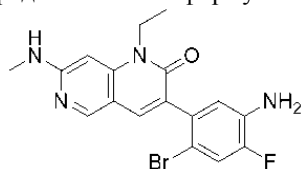
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 10 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

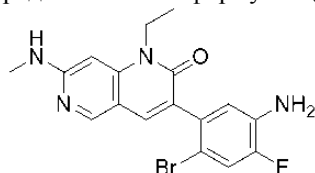
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 3 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

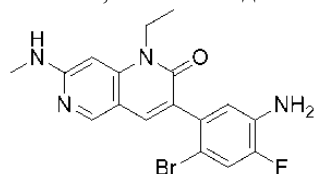
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 1 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

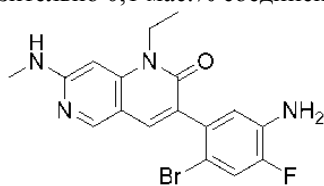
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 0,5 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

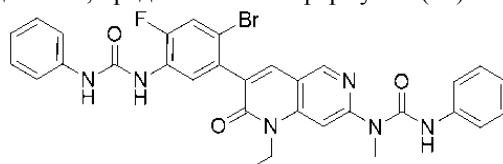
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 0,1 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

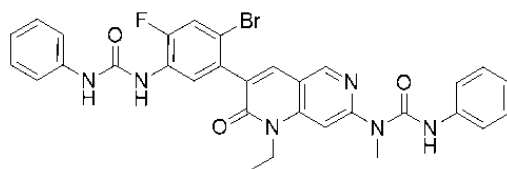
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 10 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

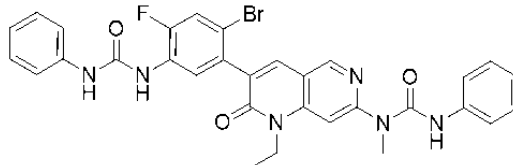
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 3 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

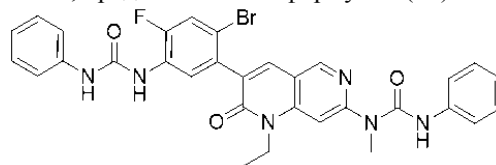
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 3 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

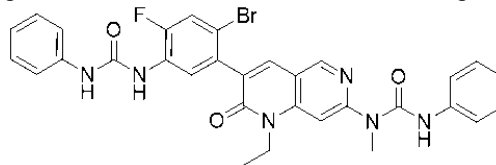
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит менее приблизительно 1 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

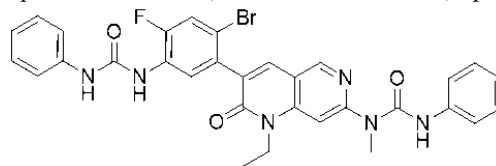
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 0,5 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

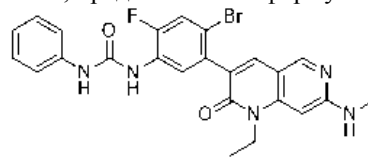
В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая композиция содержит от приблизительно 0,01 мас.% до приблизительно 0,1 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (I)



Формула (I)

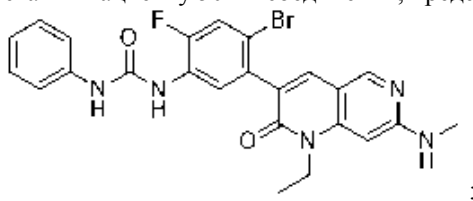
и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где более чем приблизительно 96 мас.% соединения, присутствующего в фармацевтически приемлемой композиции, находится в аморфной форме.

В некоторых вариантах осуществления аморфная форма имеет характеристическую порошковую рентгеновскую дифрактограмму с аморфным гало. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму по существу как показано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления спектр порошковой рентгеновской дифракции получают с использованием излучения Cu-K α . В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения

имеет температуру стеклования, составляющую приблизительно 125°C. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I).

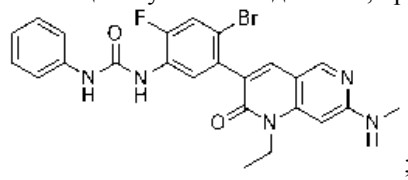
В одном варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемообразующий агент и/или наполнитель; и смазывающее вещество и/или скользящее вещество; и внегранулярную смесь, содержащую скользящее вещество и/или смазывающее вещество.

В одном варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; объемообразующий агент, наполнитель и смазывающее вещество и/или скользящее вещество.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит аморфную форму соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер в отношении от приблизительно 40:60 до приблизительно 10:90 или от приблизительно 30:70 до приблизительно 20:80. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер могут находиться в отношении, составляющем приблизительно 25:75.

Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) твердую высушенную распылением дисперсию, содержащую соединение, представленное формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер; (ii) один или более наполнителей; (iii) разрыхлитель; (iv) скользящее вещество; и (v) смазывающее вещество; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) скользящее вещество; и (ii) смазывающее вещество.

В некоторых вариантах осуществления соотношение внутригранулярной и внегранулярной смесей в смеси составляет от приблизительно 90:10 до приблизительно 99,5:0,5. Например, соотношение внутригранулярной и внегранулярной смесей в смеси может составлять приблизительно 99:1.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия внутригранулярной смеси содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.%, или от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% аморфной формы соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой высушенной распылением дисперсии. В некоторых вариантах осуществления твердая высушенная распылением дисперсия может содержать приблизительно 25 мас.% аморфной формы соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой высушенной распылением дисперсии.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, сополимера винилпирролидона и винилацетата, блок-сополимеров полиоксипропилена и полиоксипропилена, привитых сополимеров, состоящих из полиэтиленгликоля, поливинилкапролактама и поливинилацетата, полиметакрилатов, полиоксипропиленалкиловых эфиров, полиоксипропиленовых касторовых масел, поликапролактама, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимера молочной и гликолевой кислот, липидов, целлюлозы, пуллулана, декстрана, мальтодекстрина, гиалуроновой кислоты, полисиаловой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина, фукоидана, полисульфата пентозана, спорулана, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, ацетатфталата метилцеллюлозы, ацетатфталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетаттерефталата целлюлозы, ацетатизофталата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы,

ацетатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионатфталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионаттримеллитата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцината целлюлозы, ацетатсукцината метилцеллюлозы, декстрана, ацетата декстрана, пропионата декстрана, сукцината декстрана, ацетатпропионата декстрана, ацетатсукцината декстрана, пропионатсукцината декстрана, ацетатпропионатсукцината декстрана, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, или их смесей. Например, фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит аморфную форму соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер в отношении от приблизительно 40:60 до приблизительно 10:90 или от приблизительно 30:70 до приблизительно 20:80. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения, представленного формулой (I), и фармацевтически приемлемый полимер могут находиться в отношении, составляющем приблизительно 25:75.

В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная смесь фармацевтической композиции содержит один или более наполнителей, где общее количество одного или более наполнителей составляет от приблизительно 40 мас.% до приблизительно 80 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. Один или более наполнителей представляют собой лактозу, мальтодекстрин, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, сложные эфиры сахарозы или их гидраты. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная смесь содержит два наполнителя. Если внутригранулярная смесь содержит два наполнителя, каждый наполнитель может независимо присутствовать в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 40 мас.%, например, приблизительно 33 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления один наполнитель может представлять собой микрокристаллическую целлюлозу, а другой наполнитель может представлять собой моногидрат лактозы.

В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная смесь фармацевтической композиции содержит от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 10 мас.%, например, приблизительно 5 мас.% разрыхлителя относительно общей массы фармацевтической композиции. Разрыхлитель представляет собой кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, микрокристаллическую целлюлозу или прежелатинизированный крахмал. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель во внутригранулярной смеси может представлять собой кросповидон.

В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество во внутригранулярной смеси присутствует в количестве от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 1 мас.%, например, приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. Например, скользящее вещество во внутригранулярной смеси может представлять собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество во внегранулярной смеси присутствует в количестве от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 1 мас.%, например, приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество во внегранулярной смеси может представлять собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество во внутригранулярной смеси присутствует в количестве от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 1 мас.%, например, приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество во внутригранулярной смеси представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное касторовое масло, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, тальк, микрокристаллическую целлюлозу или сложные эфиры сахарозы. Например, смазывающее вещество во внутригранулярной смеси может представлять собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество во внегранулярной смеси присутствует в количестве от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 1 мас.%, например, приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество во внегранулярной смеси представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное касторовое масло, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат цинка, тальк, микрокристаллическую целлюлозу или сложные эфиры сахарозы. Например, смазывающее вещество во внегранулярной смеси может представлять собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (а) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 33 мас.% твердой высушенной распылением дисперсии относительно общей массы фармацевтической композиции, где твердая высушенная распылением дисперсия содержит аморфную форму соединения, представленного формулой (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, где твердая высушенная распылением дисперсия содержит приблизительно 25 мас.% соединения, представленного формулой (I), относительно общей массы твердой высушенной распылением

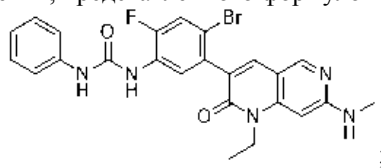
дисперсии; (ii) приблизительно 30 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества фармацевтической композиции; (iii) приблизительно 30 мас.% моногидрата лактозы относительно общего количества фармацевтической композиции; (iv) приблизительно 5 мас.% кросповидона относительно общего количества фармацевтической композиции; (v) приблизительно 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (vi) приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 200 мг твердой высушенной распылением дисперсии, содержащей аморфную форму соединения, представленного формулой (I), и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, где твердая высушенная распылением дисперсия содержит приблизительно 50 мг соединения, представленного формулой (I); (ii) приблизительно 179 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) приблизительно 179 мг моногидрата лактозы; (iv) приблизительно 30 мг кросповидона; (v) приблизительно 3 мг диоксида кремния; и (vi) приблизительно 3 мг стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 3 мг диоксида кремния; и (ii) приблизительно 3 мг стеарата магния.

Таблетки.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде таблеток. Таблетки могут быть не покрытыми оболочкой, покрытыми пленочной оболочкой, покрытыми сахарной оболочкой, с фаской, с гравировкой, простыми, многослойными или с замедленным высвобождением. Они могут быть изготовлены в различных размерах, формах и цветах. Таблетки можно проглатывать, жевать или растворять в щечной полости или под языком.

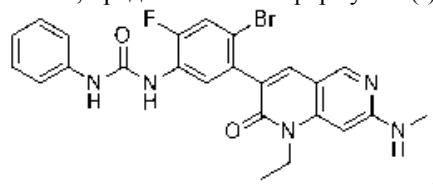
В одном варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% объемобразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 25-35 мас.% наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и внегранулярную смесь, содержащую скользкое вещество и/или смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления объемобразующий агент представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой лактозу или ее гидрат.

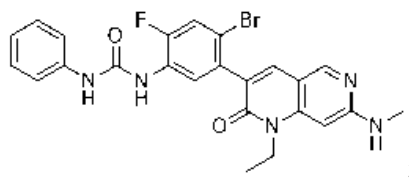
В одном варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 10 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 10 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% объемобразующего агента относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 25-35 мас.% наполнителя относительно общего количества фармацевтической композиции; и внегранулярную смесь, содержащую скользкое вещество и/или смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления объемобразующий агент представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой лактозу или ее гидрат.

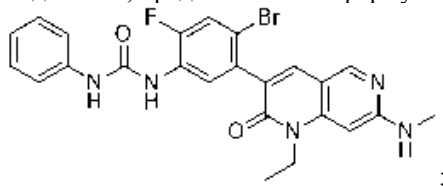
В другом варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

где таблетка содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и приблизительно 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтически приемлемая таблетка, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из: стеарата магния, кросповидона и диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления таблетка распадается менее чем за 1 мин при испытании по методу <701> USP для таблеток без оболочки.

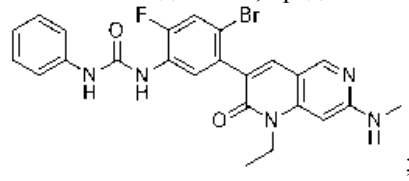
В другом варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 10 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

где таблетка содержит: твердую дисперсию, содержащую 10 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и приблизительно 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтически приемлемая таблетка, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из: стеарата магния, кросповидона и диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления таблетка распадается менее чем за 1 минуту при испытании по методу <701> USP (Фармакопеи США) для таблеток без оболочки.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая: внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит: твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 5 мас.% кросповидона относительно общего количества фармацевтической композиции; приблизительно 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция или таблетка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 10-40 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин. В некоторых вариантах осуществления композиция или таблетка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 10 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин. В некоторых вариантах осуществления композиция или таблетка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 20 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин. В некоторых вариантах осуществления композиция или таб-

летка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 30 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин. В некоторых вариантах осуществления композиция или таблетка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 40 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена таблетка, обеспечивающая приблизительно 50 мг аморфной формы соединения, представленного формулой (I), где таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) от приблизительно 195 мг до приблизительно 205 мг твердой высушенной распылением дисперсии, которая содержит приблизительно 50 мг соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) от приблизительно 177 мг до приблизительно 181 мг микрокристаллической целлюлозы; (iii) от приблизительно 177 мг до приблизительно 181 мг моногидрата лактозы; и (iv) от приблизительно 28 мг до приблизительно 32 мг кросповидона; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) от приблизительно 2 мг до приблизительно 4 мг диоксида кремния; и (ii) от приблизительно 2 мг до приблизительно 4 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза может быть заменена лактозой. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза может быть заменена маннитом. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза может быть заменена модифицированным крахмалом.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена таблетка массой приблизительно 600 мг, обеспечивающая приблизительно 25 мг аморфной формы соединения, представленного формулой (I), где таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 16,7 мас.% относительно общей массы таблетки твердой высушенной распылением дисперсии, которая содержит приблизительно 25 мг соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) приблизительно 37,7 мас.% относительно общей массы таблетки микрокристаллической целлюлозы; (iii) приблизительно 37,6 мас.% относительно общей массы таблетки моногидрата лактозы; (iv) приблизительно 6,0 мас.% относительно общей массы таблетки кроскармеллозы натрия; (v) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (vi) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена таблетка массой приблизительно 600 мг, обеспечивающая приблизительно 25 мг аморфной формы соединения, представленного формулой (I), где таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 16,7 мас.% относительно общей массы таблетки твердой высушенной распылением дисперсии, которая содержит приблизительно 25 мг соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) приблизительно 38,2 мас.% относительно общей массы таблетки микрокристаллической целлюлозы; (iii) приблизительно 38,1 мас.% относительно общей массы таблетки моногидрата лактозы; (iv) приблизительно 5,0 мас.% относительно общей массы таблетки кросповидона; (v) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (vi) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена таблетка массой приблизительно 600 мг, обеспечивающая приблизительно 25 мг аморфной формы соединения, представленного формулой (I), где таблетка содержит: (a) внутригранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 16,7 мас.% относительно общей массы таблетки твердой высушенной распылением дисперсии, которая содержит приблизительно 25 мг соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; (ii) приблизительно 32,7 мас.% относительно общей массы таблетки микрокристаллической целлюлозы; (iii) приблизительно 32,6 мас.% относительно общей массы таблетки моногидрата лактозы; (iv) приблизительно 6,0 мас.% относительно общей массы таблетки кроскармеллозы натрия; (v) приблизительно 10,0 мас.% относительно общей массы таблетки TPGS/Cabosil в отношении 70/30; (vi) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (vii) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния; и (b) внегранулярную смесь, содержащую: (i) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки диоксида кремния; и (ii) приблизительно 0,5 мас.% относительно общей массы таблетки стеарата магния.

Способы лечения.

Соединение формулы (I) является ингибитором c-KIT широкого спектра действия. Расстройства, поддающиеся лечению соединением формулы (I), включают, не ограничиваясь перечисленным: стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта с дефицитом NF-1, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT, стромаль-

ные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, меланому, острый миелоидный лейкоз, опухоли зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластома, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, лимфобластную Т-клеточную лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак легкого, глиобластома, глиому, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, гиперэозинофильный синдром, опухоль зародышевых клеток, обусловленную KIT (например, зародышевых клеток яичка), рак кожи, обусловленный KIT, почечно-клеточную карциному, обусловленную KIT, рак полового члена, рак полового члена, обусловленный PDGFRA, рак предстательной железы, рак предстательной железы, обусловленный PDGFRA, немеланомный рак кожи, обусловленный PDGFRA, глиому, обусловленную PDGFRA, саркому, обусловленную PDGFRA, глиобластома, обусловленную PDGFRA, рак поджелудочной железы, обусловленный PDGFRA, или заболевание рак влагалища, рак предстательной железы, рак полового члена, немеланомный рак кожи, меланому или саркому молочной железы (например, рак влагалища, рак предстательной железы, рак полового члена, немеланомный рак кожи, меланому или саркому молочной железы с мутацией PDGFRB).

Соответственно, в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластома, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, рака легкого, глиобластома, глиомы, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов и гиперэозинофильного синдрома, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, обусловленной KIT (например, зародышевых клеток яичка), рака кожи, обусловленного KIT, или почечно-клеточной карциномы, обусловленной KIT, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака полового члена, рака полового члена, обусловленного PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, обусловленного PDGFRA, немеланомного рака кожи, обусловленного PDGFRA, глиомы, обусловленной PDGFRA, саркомы, обусловленной PDGFRA, глиобластома, обусловленной PDGFRA, или рака поджелудочной железы, обусловленного PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложен способ лечения заболевания с мутацией PDGFRB, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища, рака предстательной железы, рака полового члена, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT и мута-

циями PDGFRA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболеваний, обусловленных мутациями KIT или мутациями PDGFRA, включая "пассажирские" мутации PDGFRB, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PGDFRA, или меланомы, обусловленной PGDFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества композиции или одной или более таблеток, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой кожную меланому или некожную меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой кожную меланому. В некоторых вариантах осуществления кожная меланома представляет собой поверхностно-распространяющуюся меланому, узловую меланому, акрально-лентицинозную меланому или амеланотическую и десмопластическую меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой некожную (некожной локализации) меланому. В некоторых вариантах осуществления некожная меланома представляет собой меланому глаза или меланому слизистых оболочек. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли зародышевых клеток, обусловленной KIT (например, зародышевых клеток яичка), рака кожи, обусловленного KIT (например, плоскоклеточной карциномы кожи, обусловленной KIT, карциномы из клеток Меркеля, обусловленной KIT, увеальной меланомы, немеланомного рака кожи), или почечно-клеточной карциномы, обусловленной KIT (например, почечно-клеточной карциномы, хромофобной почечно-клеточной карциномы). В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из рака полового члена, рака полового члена, обусловленного PDGFRA, рака предстательной железы, рака предстательной железы, обусловленного PDGFRA, немеланомного рака кожи, обусловленного PDGFRA, обусловленной PDGFRA, саркомы, обусловленной PDGFRA, глиобластомы, обусловленной PDGFRA, или рака поджелудочной железы, обусловленного PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание с мутацией PDGFRB выбрано из группы, состоящей из рака влагалища, рака предстательной железы, рака полового члена, немеланомного рака кожи, меланомы или саркомы молочной железы.

Также в настоящем документе в другом варианте осуществления предложено применение композиции или таблеток, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления предложено получение лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, рака легкого, глиобластомы, глиомы, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов и гиперэозинофильного синдрома.

Аморфная форма соединения формулы (I), имеющая чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, как описано в настоящем документе, является ингибитором c-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, некожной меланомы, мела-

номы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), имеющего чистоту по данным ВЭЖХ более 95%. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR роста опухоли или прогрессирования опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), имеющего чистоту по данным ВЭЖХ более 95%.

В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), имеющее чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, вводят пациенту, страдающему раком, где рак представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где соединение формулы (I) имеет чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, противораковыми биологическими препаратами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, включают введение аморфной формы соединения формулы (I) или содержащей ее фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту до проведения хирургического вмешательства (в качестве неoadьювантной терапии). В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, включают введение композиции соединения формулы (I), описанной в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту после проведения хирургического вмешательства (в качестве адьювантной терапии).

Аморфная форма соединения формулы (I), не содержащая обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, как описано в настоящем документе, является ингибитором с-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, некожной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскокле-

точного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), не содержащего обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR роста опухоли или прогрессирования опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), не содержащего обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), не содержащее обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, вводят пациенту, страдающему раком, где рак представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), где соединение формулы (I) не содержит обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, противораковыми биологическими препаратами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими агентами.

Аморфная форма соединения формулы (I), содержащая не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащая обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, является ингибитором с-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы или немелкоклеточного рака легкого, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), содержащего не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащего обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA,

и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR роста опухоли или прогрессирования опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), содержащего не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержащего обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), не содержащее обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, вводят пациенту, страдающему раком, где рак представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где соединение формулы (I) содержит не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы или не содержит обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, противораковыми биологическими препаратами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими агентами.

Аморфная форма соединения формулы (I), содержащая не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, является ингибитором с-KIT широкого спектра действия. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы или немелкоклеточного рака легкого, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), содержащего не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах

осуществления заболелание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR роста опухоли или прогрессирования опухоли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), содержащего не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), не содержащее обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, вводят пациенту, страдающему раком, где рак представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), где соединение формулы (I) содержит не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), вводят в качестве единственного агента или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, противораковыми биологическими препаратами, ингибиторами иммунных контрольных точек или химиотерапевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболелания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PGDFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления заболелание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболелание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, применяют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR опухолевого роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), имеющую чистоту по данным ВЭЖХ более 95%, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболелания, где заболелание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому,

глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, нежной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PDGFRA, или меланомы, обусловленной PDGFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью c-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR опухолевого роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), не содержащую обнаружимых количеств какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обуслов-

ленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, некожной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PGDFRA, или меланомы, обусловленной PGDFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), применяют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR опухолевого роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более приблизительно 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I), применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы (например, кожной меланомы, некожной меланомы, меланомы, обусловленной KIT, или меланомы, обусловленной PGDFRA, или меланомы, обусловленной PGDFR), острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание вызвано киназной активностью с-KIT и/или PDGFRA, и/или их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществле-

ния заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром. В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредованного киназой PDGFR опухолевого роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения формулы (I), содержащую не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения формулы (I) или не содержащую обнаружимого количества какой-либо кристаллической формы, применяют для получения лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

Фармацевтические композиции и фармацевтические композиции, содержащие аморфную форму соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, таким образом, могут быть применимы при лечении определенных расстройств у нуждающегося в этом пациента. В некоторых вариантах осуществления такое заболевание вызвано киназой активностью с-KIT или PDGFRA, и их онкогенными формами. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, меланому (например, кожную меланому, некожную меланому, меланому, обусловленную KIT, или меланому, обусловленную PDGFRA, или меланому, обусловленную PGDFR), острый миелоидный лейкоз, опухоли зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, злокачественную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, лимфобластную Т-клеточную лимфому или немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные KIT. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

В некоторых вариантах осуществления такое заболевание представляет собой опосредованный киназой PDGFR опухолевый рост опухоли. В некоторых вариантах осуществления рост опухоли или прогрессирование опухоли вызваны сверхэкспрессией киназы PDGFR α , онкогенными миссенс-мутациями PDGFR α , онкогенными делеционными мутациями PDGFR α , онкогенными перестройками гена PDGFR α , приводящими к слитым белкам PDGFR α , внутригенными делециями PDGFR α внутри рамки считывания и/или онкогенной амплификацией гена PDGFR α . В некоторых вариантах осуществления такое заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, обусловленные PDGFRA, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, глиобластому, глиому, детскую глиому, астроцитомы, саркомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачест-

венную саркому оболочек периферических нервов, интимальные саркомы, гиперэозинофильный синдром, идиопатический гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, связанный с эозинофилией, или лимфобластную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), обусловленные PDGFRA. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественную саркому оболочек периферических нервов. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперэозинофильный синдром.

Фармацевтически композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозировках, которые обеспечат оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует исходить из того, что доза, необходимая в каком-либо конкретном случае применения, будет отличаться для разных пациентов, не только выбранным конкретным соединением или композицией, но также способом введения, природой состояния, лечение которого осуществляют, возрастом и состоянием пациента, сопутствующей лекарственной терапией или особой диетой, которой следует пациент, и другими факторами, которые будут известны специалисту в данной области техники, и выбор подходящей дозировки в конечном итоге осуществляется на усмотрение лечащего врача.

Лечение может проводиться в течение настолько длительного или настолько короткого периода времени, насколько необходимо. Композиции могут быть введены по схеме, предусматривающей, например, от одного до четырех или более раз в сутки. Подходящим периодом лечения может являться, например, по меньшей мере приблизительно одна неделя, по меньшей мере приблизительно две недели, по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно шесть месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 год или неопределенный срок. Период лечения может быть прекращен по достижении необходимого результата.

Комбинированная терапия.

В настоящем изобретении описаны методы комбинированной терапии, которые предусматривают введение аморфной формы соединения формулы (I) или композиции, содержащей аморфную форму соединения формулы (I), и одного или более терапевтических агентов. Методы комбинированной терапии, описанные в настоящем документе, можно применять по отдельности или в дополнительной комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами (например, одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными ниже). Например, соединение формулы (I) или композиция, содержащая аморфную форму соединения формулы (I), могут быть введены вместе с противораковым терапевтическим агентом, противораковым биологическим препаратом, ингибитором иммунных контрольных точек или химиотерапевтическим агентом. В случае комбинированной терапии терапевтические агенты могут быть введены вместе с другим терапевтическим агентом, описанным в настоящем документе, или последовательно с ним.

Комбинированная терапия может быть осуществлена путем введения двух или более терапевтических агентов, каждый из которых включают в состав препарата и вводят отдельно. В качестве альтернативы, комбинированная терапия может быть осуществлена путем введения двух или более терапевтических агентов в одном препарате.

Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Хотя два или более агентов, используемых в комбинированной терапии, могут быть введены одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого агента (или комбинации агентов) может происходить раньше введения второго агента (или комбинации агентов) на несколько минут, часов, дней или недель. Таким образом, два или более агентов могут быть введены с интервалом в несколько минут или с интервалом в 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 ч, или с интервалом в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней, или с интервалом в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более агентов, применяемых в качестве комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента в одно и то же время, это не является обязательным.

Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более агентов, применяемых в комбинации, с использованием различной последовательности введения агентов, являющихся компонентами. Например, если агент X и агент Y применяют в комбинации, то их можно вводить последовательно в любой комбинации один или более раз, например, в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т.д.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент, который может быть введен согласно настоящему изобретению, включает, не ограничиваясь перечисленным, цитотоксические агенты, цисплатин, доксорубин, этопозид, иринотекан, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, лонафарниб, типифарниб, 4-((5-((4-(3-хлорфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-1-ил)метил)бензонитрила гидрохлорид, (R)-1-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3-бензил-4-(тиофен-2-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-

1Н-бензодиазепин-7-карбонитрил, цетуксимаб, иматиниб, интерферон альфа-2b, пегилированный интерферон альфа-2b, комбинации с ароматазой, гемцитабин, урамустин, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиэтиленфосфорамин, бусульфид, кармустилин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабинфосфат, лейковорин, оксалиплатин, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, эпирубицин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестрола ацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианазен, 17 α -гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустилин, медроксипрогестерона ацетат, лейпролида ацетат, флутамид, торемифена цитрат, гозерелина ацетат, карбоплатин, гидроксимочевину, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, винорелбин, анастрозол, летрозол, капецитабин, ралоксифен, дролоксафин, гексаметилмеламин, бевацизумаб, трастузумаб, тозитумомаб, бортезомиб, ибритумомаб тиуксетан, триоксид мышьяка, порфирин натрия, цетуксимаб, тиотепу, алтретамин, фулвезант, эксеместан, ритуксимаб, алемтузумаб, дексаметазон, бикалутамид, хлорамбуцил и валрубицин.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент, который может быть введен, может включать, не ограничиваясь перечисленным, ингибитор АКТ, алкилирующий агент, политрансретиноевую кислоту, антиандроген, азацитидин, ингибитор BCL2, ингибитор BCL-XL, ингибитор BCR-ABL, ингибитор BTK, ингибитор BTK/LCK/LYN, ингибитор CDK1/2/4/6/7/9, ингибитор CDK4/6, ингибитор CDK9, ингибитор CBP/p300, ингибитор EGFR, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор RAF, ингибитор MEK (митоген-активируемая протеинкиназа), ингибитор ERK, ингибитор фарнезилтрансферазы, ингибитор FLT3, агонист глюкокортикоидного рецептора, ингибитор HDM2, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор IKK β , иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD), ингенол, ингибитор ITK, ингибитор JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, ингибитор MTOR, ингибитор киназы PI3, двойной ингибитор киназы PI3/MTOR, ингибитор протеасомы, агонист протеинкиназы C, ингибитор SUV39H1, TRAIL, ингибитор VEGFR2, ингибитор сигнального пути Wnt/ β -катенина, децитабин и моноклональное антитело к CD20.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов CTLA4, таких как, не ограничиваясь перечисленным, ипилимумаб и тремелиумаб; ингибиторов PD1, таких как, не ограничиваясь перечисленным, пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PDL1, таких как, не ограничиваясь перечисленным, атезолизумаб (ранее MPDL3280A), дурвалумаб (ранее MEDI4736), авелумаб, PDR001; ингибиторов 4 1BB или лиганда 4 1BB, таких как, не ограничиваясь перечисленным, урелумаб и PF-05082566; агонистов лиганда OX40, таких как, не ограничиваясь перечисленным, MEDI6469; агентов против GITR, таких как, не ограничиваясь перечисленным, TRX518; ингибиторов CD27, таких как, не ограничиваясь перечисленным, варлилумаб; ингибиторов TNFRSF25 или TL1A; агонистов CD40, таких как, не ограничиваясь перечисленным, CP-870893; ингибиторов HVEM, или LIGHT, или LTA, или BTLA, или CD160; ингибиторов LAG3, таких как, не ограничиваясь перечисленным, BMS-986016; ингибиторов TIM3; ингибиторов Siglec; агонистов ICOS или лиганда ICOS; ингибиторов B7 H3, таких как, не ограничиваясь перечисленным, MGA271; ингибиторов B7 H4; ингибиторов VISTA; ингибиторов HHLA2 или TMIGD2; ингибиторов бутирофилинов, включая ингибиторы BTN2L2; ингибиторов CD244 или CD48; ингибиторов представителей семейства TIGIT и PVR; ингибиторов KIR, таких как, не ограничиваясь перечисленным, лирилумаб; ингибиторов ILT и LIR; ингибиторов NKG2D и NKG2A, таких как, не ограничиваясь перечисленным, IPH2201; ингибиторов MICA и MICB; ингибиторов CD244; ингибиторов CSF1R, таких как, не ограничиваясь перечисленным, эматузумаб, кабирализумаб, пексидартиниб, ARRY382, BLZ945; ингибиторов IDO, таких как, не ограничиваясь перечисленным, INCB024360; талидомида, леналидомида, ингибиторов TGF β , таких как, не ограничиваясь перечисленным, галунизертиб; ингибиторов аденозина или CD39, или CD73; ингибиторов CXCR4 или CXCL12, таких как, не ограничиваясь перечисленным, улокуплумаб и (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-амино-5-гуанидино-1-оксопентан-2-ил)-26,29-бис(4-аминобутил)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-фторбензамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-5-гуанидинопентанамидо)-3-(нафталин-2-ил)пропанамидо)-6-(3-гуанидинопропил)-3,20-бис(4-гидроксibenзил)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-нонаоксо-9,23-бис(3-уреидопропил)триаконтагидро-1H,16H-пирроло[2,1-p][1,2]дитиа[5,8,11,14,17,20,23,26,29]нонаазациклодотриаконтин-12-карбоксамид BKT140; ингибиторов фосфатидилсерина, таких как, не ограничиваясь перечисленным, бавитуксимаб; ингибиторов SIRPA или CD47, таких как, не ограничиваясь перечисленным, CC-90002; ингибиторов VEGF, таких как, не ограничиваясь перечисленным, бевацизумаб; и ингибиторов нейропилина, таких как, не ограничиваясь перечисленным, MNRP1685A.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из химиотерапевтических агентов, включающих, не ограничиваясь перечисленным, антитубулиновые агенты (например, паклитаксел, свя-

занные с белком частицы паклитаксела для инъекционной суспензии, в том числе наб-паклитаксел, эрибулин, доцетаксел, иксабепилон, винкристин), винорелбин, ДНК-алкилирующие агенты (в том числе цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид), ДНК-интеркалирующие агенты (в том числе доксорубин, пегилированный липосомальный доксорубин, даунорубин, идарубин и эпирубин), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацитидин, гемцитабин и метотрексат.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из паклитаксела, связанных с белком частиц паклитаксела для инъекционной суспензии, эрибулина, доцетаксела, иксабепилона, винкристина, винорелбина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, доксорубина, пегилированного липосомального доксорубина, даунорубина, идарубина, эпирубина, 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азацитидина, гемцитабина, метотрексата, эрлотиниба, gefитиниба, лапатиниба, эверолимуса, темсиролимуса, LY2835219, LEE011, PD 0332991, кризотиниба, кабозантиниба, сунитиниба, пазопаниба, сорафениба, регорафениба, акситиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, иделалисиба, тамоксифена, фулвестранта, анастрозола, летрозолола, эксеместана, абиратерона ацетата, энзалутамида, нилутамида, бикалутамида, флутамида, ципротерона ацетата, преднизона, дексаметазона, иринотекана, камптотецина, топотекана, этопозида, этопозида фосфата, митоксантрона, вориностата, ромидепсина, панобиностата, вальпроевой кислоты, белиностата, DZNeP 5-аза-2'-дезокситидина, бортезомиба, карфилзомиба, талидомида, леналидомида, помалидомида, трастузумаба, пертузумаба, цетуксимаба, панитумумаба, ипилимумаба, лабролизумаба, ниволумаба, MPDL3280A, бевализумаба, афлиберцепта, брентуксимаба ведотина, адо-трастузумаба эмтанзина, лучевой терапии и сипулейцела-Т.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы, выбранный из группы, состоящей из эрлотиниба, gefитиниба, лапатиниба, эверолимуса, темсиролимуса, LY2835219, LEE011, PD 0332991, кризотиниба, кабозантиниба, сунитиниба, пазопаниба, сорафениба, регорафениба, акситиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, иделалисиба и квизартиниба.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтическое средство на основе антитела к PD1. Примеры терапевтических средств на основе антител к PD1, которые могут быть введены в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанными в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным, ниволумаб, пидилизумаб, цемиплимаб, тислелизумаб, AMP-224, AMP-514 и пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из иммуномодулирующих агентов, включая, не ограничиваясь перечисленным, терапевтические средства на основе антител к PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 и авелумаб, терапевтические средства на основе антител к TIM3, включая TSR-022 и MBG453, терапевтические средства на основе антител к LAG3, включая релатлимаб, LAG525 и TSR-033, терапевтические средства на основе агониста CD40, включая SGN-40, CP-870,893 и RO7009789, терапевтические средства на основе антител к CD47, включая Hu5F9-G4, терапевтические средства на основе антител к CD20, терапевтические средства на основе антител к CD38 и другие иммуномодулирующие терапевтические средства, включая талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из антибубулиновых агентов (например, паклитаксела, связанных с белком частиц паклитаксела для инъекционной суспензии, эрибулина, абраксана, доцетаксела, иксабепилона, таксистерема, винкристина или винорелбина), антагонистов LHRH, включая, не ограничиваясь перечисленным, лейпролид, гозерелин, трипторелин или гистрелин, антиандрогенных агентов, включая, не ограничиваясь перечисленным, абиратерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, энзалутамид и апалутамид, антиэстрогенных агентов, включая, не ограничиваясь перечисленным, тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, ДНК-алкилирующих агентов (включая цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид и темозоломид), ДНК-интеркалирующих агентов (включая доксорубин, пегилированный липосомальный доксорубин, даунорубин, идарубин и эпирубин), 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азацитидина, гемцитабина метотрексата, бортезомиба и карфилзомиба.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из терапевтических средств направленного действия, включая ингибиторы киназ эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, эверолимус, темсиролимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кризотиниб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, иделалисиб, квизартиниб, аваптитиниб, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, ларотректиниб и квизартиниб, антиэстрогенные агенты, включая, не ограничиваясь перечисленным, тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, ан-

тиандрогенные агенты, включая, не ограничиваясь перечисленным, абиратерона ацетат, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат, стероидные агенты, включая, не ограничиваясь перечисленным, преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, включая, не ограничиваясь перечисленным, нерапариб, олапариб и рупапариб, ингибиторы топоизомеразы I, включая, не ограничиваясь перечисленным, иринотекан, камптотецин и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, включая, не ограничиваясь перечисленным, этопозид, этопозид фосфат и митоксантрон, ингибиторы гистоновой деацетилазы (HDAC), включая, не ограничиваясь перечисленным, вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту и белиностат, ингибиторы метилирования ДНК, включая, не ограничиваясь перечисленным, DZNep и 5-аза-2'-дезокситидин, ингибиторы протеасом, включая, не ограничиваясь перечисленным, бортезомиб и карфилзомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, биологические агенты, включая, не ограничиваясь перечисленным, трастузумаб, адо-трастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ипилимумаб, тремелиумаб, вакцины, включая, не ограничиваясь перечисленным, сипулейсел-Т, и лучевую терапию.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора иммунокиназы TIE2, включающего ребастиниб или ARRY-614.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора иммунокиназы TIE2, включающего ребастиниб или ARRY-614, и терапевтического средства на основе антитела к PD1.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из антиангиогенных агентов, включающих AMG386, бевацизумаб и афлиберцепт, и конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), включающих брентуксимаб ведотин, трастузумаба эмтанзин и ADC, содержащие полезную нагрузку, такую как производное камптотецина, димер пирролобензодиазепина (PBD), димер индолинобензодиазепина (IGN), DM1, DM4, MMAE или MMAF.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из аналога лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ), включающего гозерелин и лейпролид.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Лер-ету, нолатрекседа, azd2171, батабулина, атумтунаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрина, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиба, витеспана, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xr 311, ромидепсина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозид, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомальная доксорубицина, 5'-дезоксид-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этил]бензоила]-, динатриевой соли, гептагидрата, камптотецина, PEG-меченого иринотекана, тамоксифена, торемифена цитрата, анастразола, эксместана, летроззола, DES (диэтилстильбэстрола), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CNIR-258; 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]-хинолона, ваталаниба, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ ацетата [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, где x равняется от 1 до 2,4], гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субериоланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоклутетимида, арнсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбэстрола, эпирубицина, флударабина, флуорокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливека, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамин, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, фенилаланиновой горчицы, урамустина, эстрамустина, алтретамин, флоксуридина, 5-деоксиуридина, цитозин-арабинозида, 6-меркаптопурина, дезоксиформимицина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластин, винорелина, топотекана, разоксина, маримастата, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, IM862, ангиостатина, витакина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерид, циметидина, трастузумаба, денилейкина дифтитокса, гефитиниба,

бортезимиба, иринотекана, топотекана, доксорубицина, доцетаксела, винорелбина, бевацизумаба (моноклональное антитело) и эрбитукса, не содержащего кремофор паклитаксела, эпитилона В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнина, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстима, дарбепоетина, эритропоетина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золедроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пегилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азацитидина, PEG-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алемтузумаба, политрансретиноевой кислоты, кетоконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммунноглобулина, азотистого иприта, метилпреднизолона, ибридумомаба тиуксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тоситумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубина, аспарагиназы Egrinia, стронция 89, касопитанта, нетупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палонсетрона, апрепитанта, дифенгидрамина, гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпразолама, галоперидола, дроперидола, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, пэгфилграстима, эритропоетина, эпоэтина альфа и дарбепоетина альфа, ипилимумаба, вемурафениба и их смесей.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор HSP90 (например, AT13387). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор АКТ (например, перифозин). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор BCR-ABL (например, нилотиниб). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор mTOR (например, RAD001). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор FGFR (например, эрдафитиниб, K0947 или BGJ398). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой терапевтическое средство на основе антитела к PDL1. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор Bcl2 (например, венетоклакс). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор аутофагии (например, гидроксихлорохин). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор MET.

Примеры

Настоящее изобретение не подлежит ограничению в объеме конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в примерах, которые предназначены в качестве иллюстраций нескольких аспектов изобретения, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, входят в объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации, помимо показанных и описанных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники, и подразумевается, что они входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

В приведенных ниже примерах используются следующие сокращения: "HPMCAS-HG" относится к ацетатсукцинату гидроксиметилпропилцеллюлозы (марка, растворимая при высоком pH; гранулированная); "SDD" относится к высушенной распылением дисперсии; и "PVP-XL" относится к сшитому поливинилпирролидону. В приведенных ниже примерах соединение 1" относится к соединению формулы (I), как описано в настоящем документе. "Примесь А" и "соединение 2" оба относятся к соединению формулы (II), как описано в настоящем документе. "Соединение 3" относится к соединению формулы (III), как описано в настоящем документе.

В контексте приведенного ниже примера 1 "массовая доля суспензии" представляет собой долю компонента, выраженную в массовых процентах, в суспензии, использованной для получения высушенной распылением дисперсии, относительно количества соединения 1 в суспензии.

Пример 1. Получение высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение 1 и HPMCAS-HG.

Получение суспензии. HPMCAS-HG добавляют в очищенную воду и раствор ацетона и перемешивают для обеспечения растворения полимера. В раствор добавляют кристаллическое соединение 1 и перемешивают суспензию при температуре 15-25°C. Перемешивание не выключают до конца процесса распылительной сушки.

Получение и использование растворителя для запуска и остановки. Смешивают очищенную воду и ацетон. Растворитель для запуска и для остановки распыляют в начале и в конце цикла распылительной сушки.

Распылительная сушка. Суспензию пропускают через встроенный в линию теплообменник (скорость потока 38-51 кг/ч), который нагревает суспензию до температуры в диапазоне 112-124°C для растворения суспендированных частиц перед распылительной сушкой. Затем раствор подвергают распыли-

тельной сушке в фармацевтической распылительной сушилке (PSD-2 или эквивалентной), оснащенной капиллярной форсункой, при помощи давления защитного газа азота 65-85 фунт/кв.дюйм изб., используя объемную скорость потока осушающего газа 400-500 кг/ч, температуру на выходе из камеры 50-70°C и температуру конденсатора -10°C.

Вторичная сушка. Частично влажный высушенный распылением промежуточный продукт, полученный в результате процесса, описанного выше, сушат с получением SDD, содержащей соединение 1 и НРМСАС-НГ, с помощью вакуумной сушилки с перемешиванием при температуре в диапазоне 40-50°C и давлении в камере 40-50 мбар.

Пример 2. Получение высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение 1 и НРМСАС-НГ.

Получение раствора. Кристаллическое соединение 1 добавляют в очищенную воду и раствор ТГФ и перемешивают для обеспечения растворения соединения. К раствору добавляют НРМСАС-НГ и перемешивают при температуре окружающей среды до растворения полимера.

Получение и использование растворителя для запуска и остановки. Смешивают очищенную воду и ТГФ. Растворитель для запуска и для остановки распыляют в начале и в конце цикла распылительной сушилки.

Распылительная сушка. Затем раствор подвергают распылительной сушке в фармацевтической распылительной сушилке при скорости распыления 175-205 г/мин, используя объемную скорость потока осушающего газа 1550-2150 г/мин и температуру на выходе из камеры 40-50°C.

Вторичная сушка. Частично влажный высушенный распылением промежуточный продукт, полученный в результате процесса, описанного выше, сушат с получением SDD, содержащей соединение 1 и НРМСАС-НГ, с помощью сушилки на поддонах при температуре в диапазоне 15-45°C.

Пример 3. Чистота методом ВЭЖХ для твердой дисперсии, содержащей аморфное соединение формулы (I).

В табл. 1 показаны значения чистоты, измеренные с помощью ВЭЖХ для твердых дисперсий, каждая из которых содержала аморфную форму соединения формулы (I). Каждую партию (партию 1, партию 2, партию 3 и партию 4) получали согласно способу, описанному в примере 1.

Таблица 1

Твердые дисперсии, содержащие аморфную форму соединения формулы (I)

Номер партии	Партия 1	Партия 2	Партия 3	Партия 4	
Внешний вид	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	
Идентификация (ВЭЖХ)	1 измерение: 100,0% 2 измерение: 99,9%	1 измерение: 100,0% 2 измерение: 100,0%	1 измерение: 100,0% 2 измерение: 100,0%	1 измерение: 100,0% 2 измерение: 100,0%	
Количественный анализ (мас. %)	24,8	24,9	24,9	24,9	
Твердая форма	PXRD	Отсутствие кристаллическости не более 4% (LOD=4%)	Отсутствие кристаллическости не более 4% (LOD=4%)	Отсутствие кристаллическости не более 4% (LOD=4%)	Отсутствие кристаллическости не более 4% (LOD=4%)
	T_g (°C)	125	125	Не протестировано	125

Соединение 2 (мас. % относительно массы соединения 1)	0,14	0,13	0,13	0,13
Соединение 3 (мас. % относительно массы соединения 1)	0,3	0,2	0,2	0,2
Содержание воды (мас. %)	0,26	0,52	0,59	0,40
Ацетон (м.д.)	1837	1642	1552	711
Размер частиц (мкм)	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 32	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29	D ₁₀ : 6 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 30	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29
Насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	0,44	0,43	0,43	0,42

Легенда: LOD: предел обнаружения.

Пример 4. Исследования стабильности аморфных форм соединения формулы (I) в твердых дисперсиях.

Описаны исследования аморфных форм соединения формулы (I) в твердых дисперсиях. В табл. 2(a)-(c) описаны эти исследования для образцов (партии 5, партии 6 и партии 7), полученных согласно способу из примера 1, в указанные моменты времени, включая использованные условия (температуру и относительную влажность), температуру стеклования (T_g), оценку кристалличности методом XPRD и определение количества примеси А в образцах. Исследования показывают, что твердая дисперсия, содержащая аморфное соединение формулы (I), является неожиданно высокостабильной, демонстрируя отсутствие полиморфного превращения в кристаллические формы в жестких условиях высокой относительной влажности и высокой температуры.

Таблица 2(а)

Исследования партии 5, полученной согласно способу из примера 1

Партия SDI (высушенного распылением промежуточного продукта)	Условие	Момент времени	Твердая форма методом PXRD	T _g (°C)	Примесь А (%)
Партия 5, полученная согласно способу из примера 1	NA	Исходный	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	122	0,13
	5 °C	1 месяц	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,15
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	123	0,17
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	123	0,34
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,37
	5 °C		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,14
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара	3 месяца	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,21
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,64
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,76
	5 °C	6 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,14
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,25
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	1,10
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	1,26
		открытая тара		(LOD =4%)	
	5 °C	12 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,13
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	123	0,31

Таблица 2(b)

Исследования партии 6, полученной согласно способу из примера 1

Партия SDI	Условие	Момент времени	Твердая форма методом PXRD	T _g (°C)	Примесь А (%)
Партия 6, полученная согласно способу из примера 1	NA	Исходный	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,15
	5 °C	1 месяц	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,17
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,18
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,35
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,39
	5 °C		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,16
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара	3 месяца	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,22
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	126	0,65
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности	125	0,76
			(LOD =4%)		
	5 °C	6 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,16
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,27
40 °C/ОВ 75%, закрытая тара	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)		124	1,06	
40 °C/ОВ 75%, открытая тара	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)		124	1,15	
5 °C	12 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,14	
25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,32	

Таблица 2(с)

Исследования партии 7, полученной согласно способу из примера 1

Партия SDI	Условие	Момент времени	Твердая форма методом PXRD	T _g (°C)	Примесь А (%)
Партия 7, полученная согласно стадиям, описанным в примере 1	NA	Исходный	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,14
	5 °C	1 месяц	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,16
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,17
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,34
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара	3 месяца	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,37
	5 °C		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,15
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,20
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,63
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	125	0,75
	5 °C	6 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,14
	25 °C/ОВ 60%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,25
	40 °C/ОВ 75%, закрытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	1,05
	40 °C/ОВ 75%, открытая тара		Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	1,24
	5 °C	12 месяцев	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)	124	0,13
25 °C/ОВ 60%, закрытая тара	Отсутствие кристалличности (LOD =4%)		124	0,31	

В одном аспекте аморфное соединение формулы (I) характеризуется рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1. В настоящем документе описано аморфное соединение формулы (I). Аморфная форма может быть охарактеризована порошковой рентгеновской дифрактограммой с аморфным "галом", порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу как показано на фиг. 1 и комбинацией этих данных. Аморфное соединение формулы (I) может быть получено путем процесса растворения соединения формулы (I), распылительной сушки раствора соединения и сушки высушенного распылением соединения.

Пример 5. Исследования растворимости твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения формулы (I).

Оценивали растворимость твердой дисперсии аморфного соединения 1 (25%)/HPMCAS-HG, полученной в примере 1, при выбранных значениях pH. В частности, в табл. 3 приведены значения кинетической растворимости кристаллического соединения 1 и твердой дисперсии аморфного соединения 1 (25%)/HPMCAS-HG при выбранных значениях pH. В табл. 3 продемонстрирована значительная повышенная растворимость твердой дисперсии по сравнению с кристаллической формой соединения 1

Таблица 3

Кинетическая растворимость кристаллического соединения 1 и твердой дисперсии, содержащей аморфную форму, при выбранном pH

pH	Кинетическая растворимость (мкг/мл)	
	Кристаллическое соединение 1	Аморфное соединение 1, 25%/HPMCAS-HG
2	6	178
6,5	1	120

Кинетическая растворимость в воде соединения 1 при 25°C в кристаллической форме или аморфной твердой форме SDI в зависимости от pH.

Пример 6. Фармакокинетические исследования высушенной распылением дисперсии соединения 1.

Проводили исследования на крысах, где сравнивали фармакокинетику кристаллического соединения 1 и твердой дисперсии аморфного соединения 1 (25%), полученной в примере 1. Доза в обоих исследованиях составляла 10 мг/кг (в пересчете на соединение 1). Крысам вводили кристаллическое соединение 1 в виде пероральной суспензии в носителе, представлявшем собой 20% Captisol/0,4% HPMC, при pH 2. Крысам вводили аморфное соединение 1 в виде пероральной суспензии с использованием носителя, представлявшего собой 0,5% Methocel. Результаты исследования приведены в табл. 4, которая демонстрирует неожиданно улучшенный фармакокинетический профиль для твердой дисперсии.

Таблица 4

Фармакокинетические данные

Параметр (единицы измерения)	Кристаллическое соединение 1, свободное основание	Аморфное соединение 1 (25% в SDD)
T _{max} (ч)	1,67	4,00
C _{max} (нг/мл)	20,2	437
AUC _(0-t) (нг•ч/мл)	111	2570
AUC _(0-∞) (нг•ч/мл)	131	2584
t _{1/2} (ч)	8,76	3,43

Фармакокинетические параметры соединения 1 после перорального введения крысам свободного основания кристаллического соединения 1; фармакокинетические параметры соединения 1 после перорального введения крысам аморфной 25%-ной дисперсии, высушенной распылением (SDD).

Пример 7. Получение таблеток.

Высушенную распылением дисперсию соединения 1 и HPMCAS-HG, как указано в примере 1, первоначально смешивают со всеми внутригранульными компонентами, за исключением смазывающего вещества стеарата магния, в подходящем смесителе с диффузионным смешиванием (бункерном смесителе или эквиваленте). Проводят удаление комков из исходной предварительной смеси с помощью ситовой мельницы (такой как конусная мельница или эквивалент) и повторно перемешивают (перемешивание перед добавлением смазывающего вещества) перед добавлением стеарата магния и перемешиванием (перемешивание после добавления смазывающего вещества). Конечную смесь прессуют в таблетки с применением подходящего роторного таблеточного пресса с электроприводом. Композиции иллюстративных таблеток, содержащих 25 мг соединения 1 или 50 мг соединения 1, представлены ниже в таблицах 5 и 6 соответственно. В таблице 5 каждый из высушенных распылением промежуточных продуктов таблеток 1, 2 и 3 получали способом из примера 2. В табл. 6 высушенный распылением промежуточный продукт таблетки 4 получали способом из примера 2, а высушенный распылением промежуточный продукт таблетки 5 получали способом из примера 1.

Таблица 5

Иллюстративные таблетки, содержащие 25 мг соединения 1

Компонент	Функция	Партия препарата		
		Таблетка 1	Таблетка 2	Таблетка 3
Внутригранулярные вспомогательные вещества		% смеси		
25% соединения 1: НМPCAS-HG	Действующее вещество	16,67%	16,67%	16,67%
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	Объемообразующий агент	37,67%	38,17%	32,67%
Моногидрат лактозы (лактоза № 310)	Наполнитель	37,67%	38,17%	32,67%
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol®)	Разрыхлитель	6,00%	NA	6,00%
Кросповидон (PVP-XL: поливинилпирролидон)	Разрыхлитель	NA	5,00%	NA
TPGS/Cabosil 70/30	Солубилизатор	NA	NA	10,00%
Диоксид кремния (CabOSil® M5P)	Скользкое вещество	0,50%	0,50%	0,50%
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,50%	0,50%	0,50%
Внегранулярные вспомогательные вещества				
Диоксид кремния (CabOSil® M5P)	Скользкое вещество	0,50%	0,50%	0,50%
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,50%	0,50%	0,50%
Определение характеристик таблеток				
Общая масса таблетки		600 мг	600 мг	600 мг
Доля твердого вещества		~87,6%	~87,2%	~94,7%
Прочность на растяжение (МПа)		1,95	2,00	1,98
Время полного распада (мин:сек)		0:20	0:10	2:24

Таблица 6

Иллюстративные таблетки, содержащие 50 мг соединения 1

Компонент	Функция	Маркировка	Состав			
			Таблетка 4 мас.%	Таблетка 5 мас.%	Таблетка 4 (мг)	Таблетка 5 (мг)
Высушенный распылением промежуточный продукт						
Соединение 1	Действующее вещество	Собственного производства	8,42%	8,33%	50,0	50,0
НМPCAS-HG	Диспергирующее вещество	NF	25,25%	25,0%	150,0	150,0
Внутригранулярные (IG) вспомогательные вещества						
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	Объемообразующий агент	NF	30,13	29,84%	179,0	179,0

Моногидрат лактозы (лактоза № 310)	Наполнитель	NF	30,13	29,83%	179,0	179,0
Кросповидон (PVP-XL: поливинилпирролидон)	Разрыхлитель	NF	5,05%	5,0%	30,0	30,0
Диоксид кремния (CabOSil® M5P)	Скользкое вещество	NF	0,5%	0,5%	3,0	N/A
Диоксид кремния (Syloid 244FP)	Скользкое вещество	NF	0,5%	0,5%	N/A	3,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	NF	0,5%	0,5%	3,0	3,0
Внегранулярные вспомогательные вещества						
CabOSil® M5P (коллоидный диоксид кремния)	Скользкое вещество	NF	0%	0,5%	3,0	N/A
Диоксид кремния	Скользкое вещество	NF	0,51%	0,5%	N/A	3,0
Стеарат магния	Смазывающее вещество	NF	0%	0,5%	3,0	3,0
Всего			100%	100%	600	600,0

NF=Национальный формуляр; USP=Фармакопея США; N/A=не использовали с указанной лекарственной формой.

Пример 8. Испытание таблеток на растворение.

Таблетки, изготовленные согласно способу и составу, описанным в примере 7, подвергали испытанию на растворение с использованием параметров устройства для растворения, описанных в табл. 7, и параметров прибора ВЭЖХ для анализа образцов, испытываемых на растворение, в табл. 8.

Таблица 8

Растворение	
Устройство	Устройство 2 USP (лопастная мешалка) с автоматическим пробоотборником или без него.
Сосуды	Сосуд для растворения объемом 1 л
Скорость вращения лопастей	75 ± 3 об./мин
Средняя температура	37,0°C ± 0,5°C
Размер образца	По одной таблетке на сосуд, всего 6 таблеток.
Среда для растворения	0,25% (мас./об.) лаурилсульфата натрия в 10 мМ натрий-ацетатном буфере при pH 4,5.
Объем среды	900 мл

Таблица 9

ВЭЖХ-анализ образцов из испытания на растворение

ВЭЖХ-система	Подходящая ОФ-ВЭЖХ, оснащенная УФ-детектором и системой обработки данных
Колонка	Zorbax Bonus RP, 3,5 мкм, 4,6 мм x 50 мм (Agilent), или эквивалент
Температура колонки	30 °С
Температура автоматического пробоотборника	Температура окружающей среды
Скорость потока	1,0 мл/мин
Объем вводимой пробы	10 мкл
Детекция	УФ при 252 нм
Время записи хроматограммы	8 минут (изократическое)
Подвижная фаза	65:35:0,1 (об./об./об.) вода:ацетонитрил:муравьиная кислота
Промывка колонки после анализа	Промывку колонки после анализа следует проводить в соответствии с процедурой на месте проведения испытания

Изучение тестируемых характеристик иллюстративных таблеток с 50 мг соединения 1 (DOE 1, DOE 2, DOE 3 и DOE 4), включая % высвобождения при растворении в зависимости от времени, с использованием метода растворения, описанного выше. На фиг. 2 в обобщенном виде представлен профиль растворения каждой таблетки, протестированной в табл. 10.

Таблица 10

Характеристики таблетки

Характеристики таблетки					
		DOE 1	DOE 2	DOE 3	DOE 4
Средняя масса таблетки (мг) (% RSD)	Начало	601 (0,6)	601 (0,6)	607 (0,8)	602 (0,9)
	Окончание	600 (0,6)	599 (0,7)	602 (0,8)	600 (0,9)
Крошимость (%)	Начало	0,05	0,01	0,03	0,01
	Окончание	0,06	0,00	0,02	0,00
Время полного распада (мин:сек)	Начало	0:16	1:34	0:16	1:23
	Середина	0:18	1:37	0:17	2:01
	Окончание	0:16	1:36	0:17	2:02
Анализ		97,3	97,6	98,8	98,4
Соединение 2 (мас.% относительно массы соединения 1)		0,13	0,13	0,13	0,14
Однородность дозирования	AV (показатель приемлемости)	2,9	3,6	2,8	1,9
	% RSD	0,8	0,9	0,7	0,6
% Высвобождения при растворении (n=12)	5 мин	50	34	41	31
	10 мин	70	54	62	51
	15 мин	81	67	74	65
	20 мин	87	75	82	73
	30 мин	93	86	91	84
	40 мин	96	91	94	90
	60 мин	97	96	97	96

Кроме того, в табл. 11 приведены показатели растворения и другие характеристики трех иллюстративных партий таблеток с 50 мг соединения 1, изготовленных способом, описанным в примере 7 (таблетка 5). Высушенные распылением промежуточные продукты изготавливали в соответствии с процедурой в примере 1. % Высвобождения при растворении измеряли с помощью метода испытания на растворение, описанного выше.

Таблица 11

№ партии таблеток		1	2	3
Масса таблетки (мг)	Количество таблеток	220	240	170
	Общее среднее значение	602	601	595
	Общий % RSD	1,3	1,3	1,4
	Среднее для 10 таблеток	590-612	584-614	584-610
Крошимость (%)		0,0	0,0	0,0
Время полного распада (мин:сек)		00:35	00:27	00:36
Анализ		100,5	99,9	98,0
	Соединение 2 (мас. %)	0,2	0,2	0,2
	Соединение 3 (мас. % относительно массы соединения 1)	0,3	0,2	0,2
	Общее содержание примесей (мас. % относительно массы соединения 1)	0,5	0,4	0,4
Содержание воды, %		3,5	3,4	3,4
Твердая форма методом XRPD		Отсутствие кристалличности (LOD=6%)	Отсутствие кристалличности (LOD=6%)	Отсутствие кристалличности (LOD=6%)
% Высвобожде ния при растворении (n=6)	5 мин	46	44	40
	10 мин	69	67	62
	15 мин	82	79	75
	20 мин	88	87	83
	30 мин	95	93	91
	40 мин	97	96	95
	60 мин	98	97	97

Пример 9. Получение стандартного образца соединения формулы (III).

3-(5-амино-2-бром-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (40 г), фенилизоцианат (30 г, 2,7 экв.), пиридин (3 экв.) и метансульфоновую кислоту (1 экв.) объединяли в растворителе, содержащем 1-метил-2-пирролидинон (10 об.) и метансульфоновую кислоту (5 об.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 7 дней с периодическим добавлением еще 0,1-0,2 экв. фенилизоцианата (0,1-0,2 экв.) с получением неочищенного влажного осадка 1-(3-(2-бром-4-фтор-5-(3-фенилуридо)фенил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-метил-3-фенилмочевины. Неочищенный влажный осадок кристаллизовали из 1-метил-2-пирролидинона (4 об.) и метанола (8 об.) с получением 57 г 1-(3-(2-бром-4-фтор-5-(3-фенилуридо)фенил)-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-7-ил)-1-метил-3-фенилмочевины. МС m/z: 629 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,44 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 и 8,27 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 и 7,70 (d, 1H), 7,59 и 7,57 (d, 2H), 7,45 и 7,43 (d, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,27-1,23 (t, 3H).

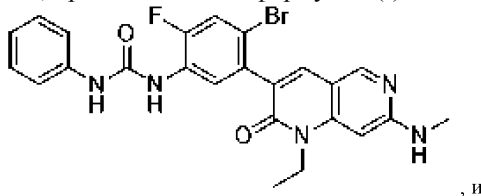
Эквиваленты

Различные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, отдельно описанных в настоящем документе, будут очевидны специалисту в данной области техники, или он будет способен установить их с использованием не более чем обычных экспериментов. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая композиция для перорального введения, содержащая:

(i) твердую дисперсию, где твердая дисперсия содержит:
аморфную форму соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; и

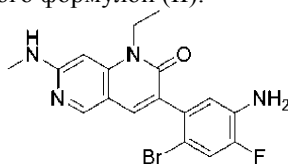
(ii) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1, где твердая дисперсия содержит не более 5 мас.% какой-либо кристаллической формы соединения.

3. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1 или 2, содержащая от 10 до 30 мас.% соединения относительно общей массы твердой дисперсии.

4. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-3, содержащая 25 мас.% соединения относительно общей массы твердой дисперсии.

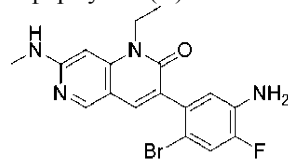
5. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая менее 10 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

6. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-5, дополнительно содержащая менее 3 мас.% соединения, представленного формулой (II):



Формула (II)

относительно массы соединения формулы (I).

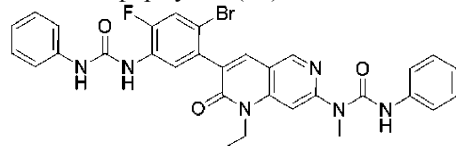
7. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-6, дополнительно содержащая менее 10 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

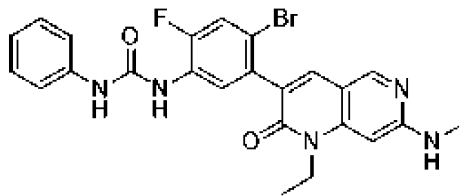
8. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая менее 3 мас.% соединения, представленного формулой (III):



Формула (III)

относительно массы соединения формулы (I).

9. Фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки пациенту 50 мг соединения, представленного формулой (I):

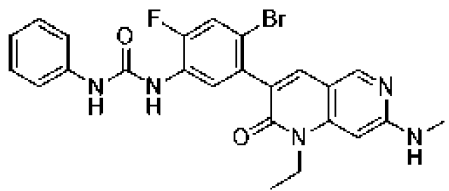


Формула (I)

содержащая:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы;
 объемобразующий агент,
 наполнитель; и
 смазывающее вещество и/или скользящее вещество.

10. Фармацевтически приемлемая таблетка, содержащая 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

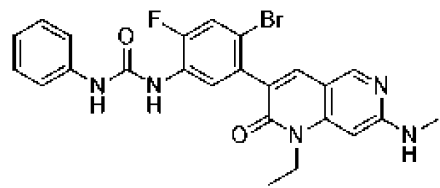
где таблетка содержит:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы;
 25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общей массы таблетки; и
 25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции.

11. Фармацевтически приемлемая таблетка по п.10, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из: стеарата магния, кросповидона и диоксида кремния.

12. Фармацевтически приемлемая таблетка по п.10 или 11, где таблетка распадается менее чем за 1 мин при испытании по методу <701> USP (Фармакопеи США) для таблеток без оболочки.

13. Фармацевтически приемлемая композиция для пероральной доставки 50 мг соединения, представленного формулой (I):



Формула (I)

содержащая:

внутригранулярную смесь, где внутригранулярная смесь содержит:

твердую дисперсию, содержащую 50 мг соединения, где соединение присутствует в аморфной форме, и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы;

25-35 мас.% микрокристаллической целлюлозы относительно общего количества фармацевтической композиции;

25-35 мас.% лактозы или ее гидрата относительно общего количества фармацевтической композиции;

5 мас.% кросповидона относительно общего количества фармацевтической композиции;

0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и

0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции; и

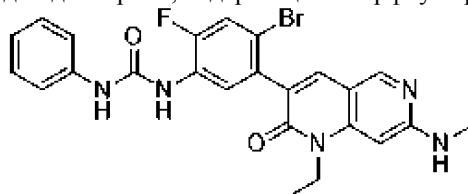
внегранулярную смесь, содержащую 0,5 мас.% диоксида кремния относительно общего количества фармацевтической композиции; и (ii) 0,5 мас.% стеарата магния относительно общего количества фармацевтической композиции.

14. Фармацевтически приемлемая композиция или таблетка по любому из пп.1-13, где композиция или таблетка высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 10-40 мин при испытании композиции в 900 мл натрий-ацетатного буфера при pH 4,5 с использованием устройства II USP (Метод с использованием лопастной мешалки) при 37°C со скоростью вращения лопастей 75 об/мин.

15. Композиция или таблетка по любому из пп.1-14 для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта с дефицитом NF-1, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных KIT, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, обусловленных PDGFRA, меланомы, острого миелоидного лейкоза, опухолей зародышевых клеток семиномы или дисгерминомы, мастоцитоза, тучноклеточного лейкоза, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, глиобластомы, глиомы, детской глиомы, астроцитом, сарком, злокачественной саркомы оболочек периферических нервов, интимальных сарком, гиперэозинофильного синдрома, идиопатического гиперэозинофильного синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, связанного с эозинофилией, лимфобластной Т-клеточной лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, у нуждающегося в этом пациента.

16. Композиция или таблетка по п.15, где заболевание представляет собой стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

17. Способ получения твердой дисперсии, содержащей аморфную форму соединения формулы (I)



Формула (I)

по любому из пп.1-9, где способ включает:

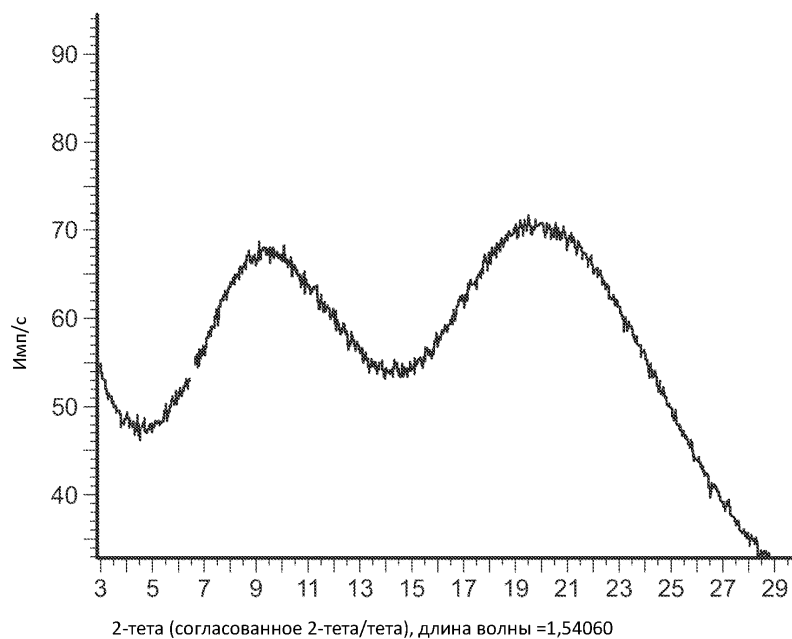
смешивание соединения формулы (I), растворителя, полимера и воды с получением суспензии;

необязательно, перемешивание и/или смешивание суспензии при поддержании температуры от 10 до 25°C;

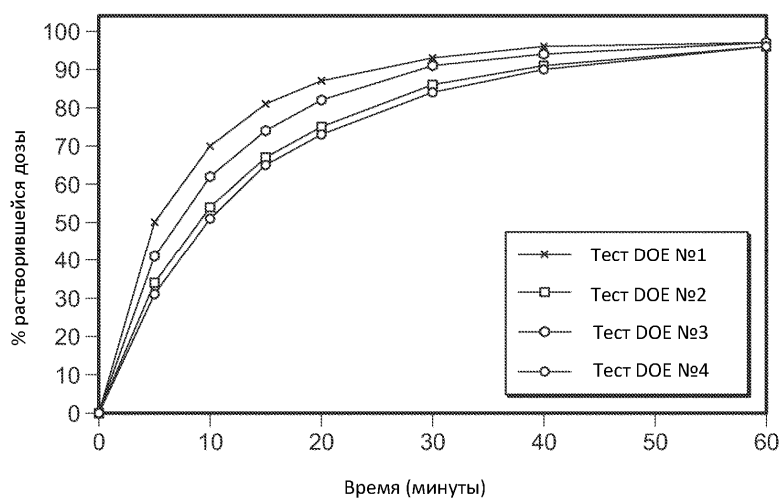
нагревание суспензии для растворения суспендированных частиц перед введением в распылительную сушилку; и

распылительную сушку суспензии с получением высушенной распылением дисперсии;

сушку высушенной распылением дисперсии с получением твердой дисперсии.



Фиг. 1



Фиг. 2

