

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047421**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291221

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/923,927**

(56) WO-A1-2019209692
WO-A1-2020210418
WO-A1-2016007854

(32) **2019.10.21**

(33) **US**

(43) **2022.08.02**

(86) **PCT/US2020/056410**

(87) **WO 2021/080937 2021.04.29**

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

(72) Изобретатель:
**Бхат Среенивас С., Боулино Фабьен,
Кэрролл Донна, Гэбил Трейси
Ли, Гонг Ючуан, Хун Изабель
Миньцзюнь, Ли Чжэньмао, Тянь Йе
(US)**

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

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям (например, пероральным дозированным составам), содержащим (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль и носитель или разбавитель. Настоящее изобретение относится также к способам получения и к способам применения фармацевтических композиций.

B1

047421

047421

B1

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/923927, поданной 21 октября 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

1. Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, и носитель или разбавитель. Настоящее изобретение относится также к способам применения таких фармацевтических композиций для лечения, предотвращения и управления течением различных нарушений.

2. Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Рак характеризуется в первую очередь увеличением количества аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией в соседние ткани этих аномальных клеток, или распространением с лимфой или с кровью злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак является многостадийным процессом, начинающимся с незначительных пренеопластических изменений, которые могут в определенных условиях прогрессировать до неоплазии. Неопластический очаг может вовлекать клональность и развивать увеличенную способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, в которых неопластические клетки избегают иммунологического надзора хозяина. Современные виды терапии рака могут вовлекать хирургию, химиотерапию, гормональную терапию и/или радиационное лечение для уничтожения неопластических клеток у пациента. Недавние успехи противораковых лекарственных средств обсуждают в Rajkumar et al. in Nature Reviews Clinical Oncology 11, 628-630 (2014).

Все современные способы противораковой терапии имеют значительные недостатки для пациента. Хирургия, например, может быть противопоказана вследствие состояния здоровья пациента или может являться неприемлемой для пациента. Кроме того, хирургия может не полностью удалять неопластическую ткань. Радиотерапия является эффективной, только когда неопластическая ткань проявляет более высокую восприимчивость к радиации, чем нормальная ткань. Радиотерапия может также часто вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональную терапию редко проводят в форме монотерапии. Хотя гормональная терапия может являться и эффективной, ее часто используют для предотвращения или задержки повторного возникновения рака после того, как другими видами лечения удалили большинство раковых клеток.

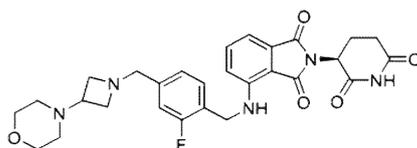
Несмотря на доступность множества химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Почти все химиотерапевтические средства являются токсичными, и химиотерапия вызывает значительные, и часто опасные побочные эффекты, включая тяжелую тошноту, подавление функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств, многие клетки опухолей являются устойчивыми или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. Фактически, клетки, которые устойчивы к конкретным химиотерапевтическим средствам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют посредством механизма, отличного от механизмов лекарственных средств, используемых при специфическом лечении. Этот феномен обозначен как плеiotропное лекарственное средство или множественная лекарственная устойчивость. Из-за устойчивости к лекарственному средству, многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

Гематологические злокачественные новообразования представляют собой виды рака, начинающиеся в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примерами гематологических злокачественных новообразований являются лейкоз, лимфома и миелома. Более конкретные примеры гематологических злокачественных новообразований включают, но без ограничения, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) и миелодиспластические синдромы (MDS).

Множество возможных фармацевтических композиций (например, пероральных дозированных составов, содержащих различные наполнители), создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор фармацевтических композиций имеют большую важность в разработке эффективного, стабильного и конкурентоспособного на рынке фармацевтического продукта.

3. Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям (например, пероральным дозированным составам) содержащим соединении 1



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, и носитель или разбавитель. Соединение 1 имеет химическое наименование (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион. Также, настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций. Соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, также в совокупности обозначены как "соединение А".

Согласно одному варианту осуществления, носитель или разбавитель представляет собой маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу или их смесь. Согласно одному варианту осуществления, носитель или разбавитель представляет собой маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу, смесь маннита и целлюлозы, или смесь маннита и крахмала. Согласно одному варианту осуществления, носитель или разбавитель представляет собой смесь маннита и крахмала. Согласно некоторым вариантам осуществления, термин "носитель" или "разбавитель" использован взаимозаменяемо с термином "связующее средство".

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, являются полезными составами для использования для животных или человека. Таким образом, варианты осуществления в настоящем документе включают использование этих фармацевтических композиций в качестве конечного продукта лекарственного средства.

Конкретные варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям, применимым при получении конечных дозированных форм с улучшенными свойствами, например, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости наполнителя, среди прочего, которые являются необходимыми для изготовления, переработки, формулирования и/или хранения конечных продуктов лекарственных средств.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, сформулированным для введения посредством подходящего способа и средств, содержащим эффективные концентрации соединения А, например, соединения 1, представленного в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, фармацевтические композиции представляют собой пероральные дозированные составы. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции представляют собой пероральные дозированные составы с немедленным высвобождением (IR).

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения гематологического злокачественного новообразования. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения гематологического злокачественного новообразования. Согласно одному варианту осуществления, фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для облегчения гематологического злокачественного новообразования.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

Согласно одному варианту осуществления, фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения неходжкинской лимфомы. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения неходжкинской лимфомы. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для облегчения неходжкинской лимфомы.

Настоящее изобретение относится также к способам применения фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, предотвращения или управления течением неходжкинской лимфомы (NHL). Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для лечения NHL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для предотвращения NHL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для управления течением NHL.

Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Настоящее изобретение относится также к способам применения фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, отдельно или в комбинации с обинутузумабом, для лечения, предотвращения или управления течением хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL). Согласно од-

ному варианту осуществления способ предназначен для лечения CLL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для предотвращения CLL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для управления течением CLL.

Настоящее изобретение относится также к способам применения фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, отдельно или в комбинации с обинутузумабом, для лечения, предотвращения или управления течением мелколимфоцитарной лимфомы (SLL). Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для лечения SLL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для предотвращения SLL. Согласно одному варианту осуществления способ предназначен для управления течением SLL.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, представленным в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания, представленном в настоящем документе, предусматривающем введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической упаковке или набору, содержащим один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими из ингредиентов фармацевтических композиций. Необязательно, сопровождающим такой контейнер(ы) может являться уведомление на бланке, предусмотренном государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, где уведомление отражает одобрение органом изготовления, применения или продажи для введения человеку. Упаковка или набор могут быть снабжены этикеткой с информацией относительно способа введения, последовательности введения лекарственных средств (например, отдельно, последовательно или одновременно) или аналогичной информацией.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу получения фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе.

Эти и другие аспекты объекта изобретения, раскрытого в настоящем документе, станут очевидными со ссылкой на следующее подробное описание.

4. Краткое описание фигур

На фиг. 1A, 1B и 1C показана химическая стабильность (общее количество примесей) прототипических составов в течение вплоть до 12 недель при 40°C/75% RH без десиканта, при 40°C/75% RH с десикантом и при 50°C/75% RH с десикантом соответственно.

На фиг. 2A, 2B и 2C показаны данные хиральной стабильности прототипических составов в течение вплоть до 12 недель при 40°C/75% RH без десиканта, при 40°C/75% RH с десикантом и при 50°C/75% RH с десикантом соответственно.

На фиг. 3 представлены технологические схемы способа влажной грануляции.

На фиг. 4 представлены технологические схемы способа RC.

На фиг. 5 показаны профили растворения партии вальцевания (Cap-5) и партии влажной грануляции с большим усилием сдвига (Cap-10).

На фиг. 6 показана технологическая схема способа вальцевания для партий составов Cap-5.

На фиг. 7 представлен репрезентативный паттерн XRPD формы A гидрохлоридной соли соединения 1.

5. Подробное раскрытие настоящего изобретения

5.1 Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое является общепринятым для специалиста в данной области. Полное содержание всех патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций включено посредством ссылки. В случае, когда существует множество определений для термина в настоящем документе, определения в этом разделе имеют преимущество, если не указано иное.

В рамках изобретения, и в описании и сопутствующей формуле изобретения, неконкретизированные и конкретизированные термины единственного числа включают объекты ссылки множественного числа, так же как единственного числа, если контекст явно не указывает на иное.

В рамках изобретения, термины "содержащий" и "включающий" можно использовать взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, как обозначено, но не препятствующие присутствию или добавлению одного или нескольких признаков или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" можно использовать вместо терминов "содержащий" и "включающий" для предоставления более конкретных вариантов осуществления изобретения.

Термин "состоящий из" означает, что объект имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% указанных признаков или компонентов, из которых он состоит. Согласно другому варианту осуществления термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются необходимыми для технического эффекта, подлежащего достижению.

В рамках изобретения термин "или" следует интерпретировать как включительное "или", означаю-

шее любой один или любую комбинацию. Таким образом, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения может возникать только когда в комбинации элементы, функции, стадии или действия являются некоторым образом заведомо взаимоисключающими.

В рамках изобретения и если не указано иное, термины "приблизительно" и "около", при использовании в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, признаваемые специалистом в данной области как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному для указанных дозы, количества или массового процента. Согласно конкретным вариантам осуществления термины "приблизительно" и "около", при использовании в этом контексте, предусматривают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

В рамках изобретения и если не указано иное, термины "приблизительно" и "около", при использовании в связи с числовым значением или диапазоном значений, представленными для характеристики конкретной твердой формы, например конкретной температуры или диапазона температур, например, такими как описывающие температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменение массы, например, такое как изменение массы как функция от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, в отношении, например, массы или процента; или положение пика, например, такого как при анализе посредством ИР или рамановской спектроскопии, или XRPD; показывают, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая кажется обоснованной специалисту в данной области, все еще описывая в то же время конкретную твердую форму. Например, согласно конкретным вариантам осуществления термины "приблизительно" и "около", при использовании в этом контексте, показывают, что числовое значение или диапазон значений могут изменяться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от перечисленного значения или диапазона значений. Например, согласно некоторым вариантам осуществления значение положения пика XRPD может изменяться на вплоть до $\pm 0,2^\circ$ градуса 2θ , все еще описывая в то же время конкретный пик XRPD. В рамках изобретения, тильда (т.е., "~"), предшествующая числовому значению или диапазону значений, обозначает "приблизительно" или "около".

Если не указано иное, термины "рентгеновская порошковая дифракция", "порошковая рентгеновская дифракция", "PXRD" и "XRPD" использованы взаимозаменяемо в настоящем документе.

В рамках изобретения и если не указано иное, термины "твердая форма" и родственные термины относятся к физической форме, которая по большей части не находится в жидком или газообразном состоянии. В рамках изобретения, термины "твердая форма" и "твердые формы" включают полутвердые вещества. Твердые формы могут являться кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или представлять собой смеси форм.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "кристаллический" и родственные термины, применяемые в настоящем документе, при использовании для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются по существу кристаллическими, например, как определено посредством рентгеновской дифракции. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd edition, 1843-1844(1995).

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "аморфный", "аморфная форма", и родственные термины, применяемые в настоящем документе, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не являются по существу кристаллическими, как определено посредством рентгеновской дифракции. В частности, термин "аморфная форма" описывает нарушенную твердую форму, т.е., твердую форму, лишенную дальнего кристаллического порядка. Согласно конкретным вариантам осуществления аморфная форма вещества может являться в основном свободной от других аморфных форм и/или кристаллических форм. Согласно другим вариантам осуществления аморфная форма вещества может содержать менее чем приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или нескольких других аморфных форм и/или кристаллических форм на основании массы. Согласно конкретным вариантам осуществления аморфная форма вещества может являться физически и/или химически чистой. Согласно конкретным вариантам осуществления аморфная форма вещества может являться приблизительно на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90% физически и/или химически чистой. Согласно конкретным вариантам осуществления аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или наполнитель, которые могут служить для дополнительной стабилизации аморфной формы). Согласно конкретным вариантам осуществления аморфная форма может представлять собой твердый раствор.

В рамках изобретения, и если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, включающих неорганические кислоты и органические кислоты. Согласно конкретным вариантам осуществления пригодные кислоты включают, но без ограничения, уксусную, адипиновую, 4-аминосалициловую,

аскорбиновую, аспарагиновую, бензолсульфоновую, бензойную, камфорную, камфорсульфоновую, каприновую, капроновую, каприловую, коричную, карбоновую, лимонную, цикламовую, дигидрофосфорную, 2,5-дигидроксibenзойную (гентиизиновую), 1,2 этандисульфоновую, этансульфоновую, фумаровую, галактуриновую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, глутаровую, гликолевую, гиппуровую, бромистоводородную, соляную, йодистоводородную, изомасляную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, моногидрокарбоновую, моногидрофосфорную, моногидросерную, муциновую, 1,5-нафталиндисульфоновую, никотиновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, пироглутаминовую, салициловую, субериновую, янтарную, серную, виннокаменную, толуолсульфоновую кислоту и аналогичные кислоты (см., например, S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); и Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Согласно конкретным вариантам осуществления пригодные кислоты представляют собой сильные кислоты (например, с рКа менее чем приблизительно 1), включающие, но без ограничения, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, нафталинсульфоновую, нафталиндисульфоновую, пиридинсульфоновую или другие замещенные сульфоновые кислоты. Включены также соли других относительно нетоксичных соединений, имеющих кислотный характер, включая аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и аналогичные кислоты, и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и аналогичные соединения. Кислотно-аддитивные соли можно получать посредством приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством желательной кислоты, либо неразведенной, либо в пригодном растворителе. В качестве твердых веществ соли могут существовать в кристаллических или аморфных формах, или их смесях. Соли могут также существовать в полиморфных формах.

Следует отметить, что если присутствует несоответствие между изображенной структурой и наименованием для этой структуры, изображенной структуре следует придавать большее значение.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "лечение" означает облегчение, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или уничтожение собственно причин(ы) нарушения, заболевания или состояния.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "предотвращение" означает способ задержки и/или предотвращения начала, повторного возникновения или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; защиты субъекта от приобретения нарушения, заболевания или состояния; или уменьшения риска приобретения субъектом нарушения, заболевания или состояния.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "управление течением" включает предотвращение повторного возникновения конкретного заболевания или нарушения у пациента, страдающего им, продление времени, на протяжении которого пациент, страдавший заболеванием или нарушением, остается в ремиссии, уменьшение частот смертности пациентов, и/или поддержание уменьшения тяжести или исключение симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подвергаемым управлению течением.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "эффективное количество", в связи с соединением, означает количество, способное к лечению, предотвращению или управлению течением нарушения, заболевания или состояния, или его симптомов.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "субъект" или "пациент" включает животное, включающее, но без ограничения, такое животное, как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, согласно одному варианту осуществления млекопитающее, согласно другому варианту осуществления человек.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "рецидивирующее" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое отвечало на лечение (например, достигло полного ответа), затем имело прогрессирование. Лечение может включать одну или несколько линий терапии. Согласно одному варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. Согласно другому варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение, заболевание или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

Согласно одному варианту осуществления "рецидивирующая" DLBCL может относиться к DLBCL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее подвергали лечению с использованием двух или более линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления "рецидивирующая" FL может относиться к FL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. Согласно одному

варианту осуществления рецидивирующая FL представляет собой FL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая FL представляет собой FL, которую ранее подвергали лечению с использованием двух или более линий лечения.

В рамках изобретения и если не указано иное, термин "невосприимчивый" относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не отвечало на предшествующее лечение, которое может включать одну или несколько линий терапии. Согласно одному варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее подвергали лечению с использованием двух или более линий лечения, и оно имеет менее, чем полный ответ (CR), на наиболее недавний режим, включающий системную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение, заболевание или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

Согласно одному варианту осуществления "рецидивирующая или невосприимчивая" CLL/SLL может относиться к CLL/SLL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая или невосприимчивая CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее подвергали лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая или невосприимчивая CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее подвергали лечению с использованием двух или более линий терапии. Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая или невосприимчивая CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее подвергали лечению с использованием ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK). Согласно одному варианту осуществления рецидивирующая или невосприимчивая CLL/SLL является рецидивирующей или невосприимчивой к ингибитору BTK. Согласно одному варианту осуществления ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор BTK представляет собой акалабрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор BTK представляет собой занубрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор BTK представляет собой тирабрутиниб.

В контексте рака, например гематологического злокачественного новообразования, ингибирование можно оценивать посредством ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения связанных с опухолью симптомов, ингибирования секретируемых опухолью факторов, задержки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, уменьшения возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или уменьшения тяжести вторичных эффектов заболевания, ареста роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования (TTP), увеличения выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличения общей выживаемости (OS), среди прочего. OS, в рамках изобретения, означает время от начала лечения до смерти по любой причине. TTP, в рамках изобретения, означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает случаи смерти. Согласно одному варианту осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. Согласно одному варианту осуществления PFS означает время от первой дозы соединения до первого возникновения прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Согласно одному варианту осуществления частоты PFS вычисляют с использованием оценок Каплана-Мейера. Выживаемость без неблагоприятных событий (EFS) означает время от начала лечения до любой неудачи в лечении, включающей прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. Согласно одному варианту осуществления общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, достигающих ответа. Согласно одному варианту осуществления, ORR означает сумму процентов пациентов, достигающих полных и частичных ответов. Согласно одному варианту осуществления, ORR означает процент пациентов, у которых наилучший ответ \geq частичного ответа (PR). Согласно одному варианту осуществления длительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от первого документированного ответа до первого документированного прогрессирования заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления DoR представляет собой время от первого документированного ответа \geq частичного ответа (PR) до первого документированного прогрессирования заболевания или смерти. Согласно одному варианту осуществления время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого документированного ответа. Согласно одному варианту осуществления TTR означает время от первой дозы соединения до первого документированного ответа \geq частичного ответа (PR). В предельном случае, полное ингибирование обозначено в настоящем документе как предотвращение или химиопрофилактика. В этом контексте термин "предотвращение" включает либо предотвращение начала клинически доказанного рака в совокупности, либо предотвращение начала доказанной пре-клинической стадии рака. Также предназначены для включения в это определение предотвращение

трансформации в злокачественные клетки или арест или обращение прогрессирования предзлокачественных клеток до злокачественных клеток. Это включает профилактическое лечение индивидуумов, подверженных риску развития рака.

Согласно конкретным вариантам осуществления, лечение NHL можно оценивать по критериям ответа злокачественной лимфомы Международной рабочей группы (см. Cheson et al., J. Clin. Oncol. 2014, 32(27):3059-3068) и критериям Довиль для интерпретации сканов позитронной эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) (Itti et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2013, 40(9): 1312-20; Meignan et al., Leuk Lymphoma, 2014, 55(1):31-37) ("критериям Лугано"), с использованием определения ответа и конечных точек, показанных в табл. 1-3.

Таблица 1. Критерии для вовлечения участка

Участок ткани	Клинические	FDG-avidность	Тест	Положительное обнаружение
Лимфатические узлы	Пальпируемая	FDG-avidная гистология	PET/CT	Увеличение поглощения FDG
		Неavidное заболевание	CT	Необъяснимое увеличение узла
Селезенка	Пальпируемая	FDG-avidная гистология	PET/CT	Диффузное поглощение, изолированная масса, просовидные очаги, узелки
		Неavidное заболевание	CT	> 13 см по вертикальной длине, объемная, узелки
Печень	Пальпируемая	FDG-avidная гистология	PET/CT	Диффузное поглощение, объемная
		Неavidное заболевание	CT	Узелки
ЦНС	Признаки, симптомы	N/A	CT	Объемный очаг(и)
			MRI	Лептоменингеальная инфильтрация, объемные очаги
			Оценка CSF	Цитология, проточная цитометрия
Другой (например, кожа, легкое, GI тракт, кость, костный мозг)	В зависимости от участка	N/A	PET/CT ^a , биопсия	Вовлечение лимфомы

ЦНС=центральная нервная система;

CSF=спинномозговая жидкость;

CT=компьютерная томография;

FDG=фтордезоксиглюкоза;

GI=желудочно-кишечный;

MRI=магнитно-резонансная томография;

PET=позитронная эмиссионная томография;

N/A=неприменимо.

^aPET/CT является адекватной для определения затрагивания костного мозга и может считаться очень многообещающей для затрагивания других внелимфатических участков. Подтверждение посредством биопсии этих участков можно учитывать при необходимости.

Таблица 2. Критерии ответа Лугано для неходжскинской лимфомы

Ответ	Участок	PET/CT (метаболический ответ)	СТ (радиологический ответ)
Полный ответ	Лимфатические узлы и внелимфатические участки	Балл 1, 2, 3 в присутствии или в отсутствие остаточной массы на 5-PS (Таблица 3)	Все из следующего: Целевые узлы/узловые массы должны регрессировать до $\leq 1,5$ см в LDI Отсутствие внелимфатических участков заболевания
	Не поддающиеся измерению очаги	N/A	Отсутствуют
	Увеличение органа	N/A	Регрессирует до нормы
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Отсутствие доказательства FDG-avidного заболевания в костном мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате, отрицательная по ИНС
Частичный ответ	Лимфатические узлы и внелимфатические участки	Балл 4 или 5 на 5-PS с уменьшенным поглощением, по сравнению с исходным, и остаточной массой(ами) любого размера При промежуточном анализе эти обнаружения позволяют предполагать отвечающее заболевание В конце лечения эти обнаружения могут указывать на остаточное заболевание	Все из следующего: $\geq 50\%$ уменьшение SPD для вплоть до 6 целевых поддающихся измерению узлов и внеузловых участков Когда очаг является слишком маленьким для измерения на СТ, приписывают 5 мм x 5 мм в качестве значения по умолчанию Когда больше не является видимым, 0 мм x 0 мм Для узла > 5 мм x 5 мм, но меньшего, чем нормальный, использование фактического измерения для расчета
	Не поддающийся измерению очаг	N/A	Отсутствуют/нормальные, регрессированные, но без увеличения
	Увеличение органа	N/A	Слезенка должна регрессировать на $>50\%$ в длину за пределами нормы
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Остаточное поглощение выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но уменьшено, по сравнению с исходным. Если персистируют очаговые изменения в костном мозге в контексте узлового ответа, учитывать MRI или биопсию, или сканирование с интервалами	N/A
Стабильное заболевание	Целевые узлы/узловые массы, внеузловые очаги	Балл 4 или 5 на 5-PS без значительного изменения поглощения FDG от исходного	$<50\%$ уменьшение от исходного для вплоть до 6 доминирующих, поддающихся измерению узлов и внеузловых участков Не соответствует никаким критериям прогрессирующего заболевания
	Не поддающийся измерению очаг	N/A	Отсутствие увеличения, согласующегося с прогрессированием
	Увеличение органа	N/A	Отсутствие увеличения, согласующегося с прогрессированием
	Новые узлы	Нет	Нет
	Костный мозг	Отсутствие изменения от исходного	N/A

Прогрессирующее заболевание	Лимфатические узлы и внелимфатические участки	Балл 4 или 5 на 5-PS с увеличением интенсивности поглощения, по сравнению с исходным и/или Новые FDG-avidные очаги, согласующиеся с лимфомой	По меньшей мере одно из следующего: Прогрессирование PPD: Индивидуальный узел/очаг должен являться аномальным с: LDi > 1,5 см и Увеличением на ≥50% PPD от низшего уровня и Увеличением LDi или SDi от низшего уровня 0,5 см для очагов ≤2 см 1,0 см для очагов > 2 см В условиях спленомегалии, длина селезенки должна увеличиваться на >50% степени ее предшествующего увеличения выше исходного (например, селезенка 15 см должна увеличиваться до > 16 см). При отсутствии спленомегалии, должно присутствовать увеличение по меньшей мере на 2 см от исходного Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Не поддающийся измерению очаг	Нет	Новое или явное прогрессирование предшествующих не поддающихся измерению очагов
	Новые очаги	Новые FDG-avidные очаги, согласующиеся с лимфомой, а не с другой этиологией (например, инфекцией, воспалением). При неясной этиологии, учитывать биопсию или сканирование с интервалами	Повторный рост ранее разрешившихся очагов Новый узел > 1,5 см по любой оси Новый внеузловой участок >1,0 см по любой оси; если <1,0 см по любой оси, его присутствие должно быть несомненным, и должно быть возможно приписать его лимфоме Поддающееся оценке заболевание любого размера, которое можно однозначно приписать лимфоме
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие FDG-avidные очаги	Новое или рецидивирующее вовлечение

CMR=полный метаболический ответ;

LDi=наиболее длинный поперечный диаметр очага;

PPD=перекрестное произведение LDi и перпендикулярного диаметра;

SDi=наиболее короткая ось, перпендикулярная LDi;

SPD=сумма произведений перпендикулярных диаметров для множества очагов;

N/A=неприменимо.

^aНеобходимо для CR при вовлечении костного мозга в исходной точке

^bВ кольце Вальдейера или внеузловых участках с высоким физиологическим поглощением или с активацией в пределах селезенки или костного мозга; (например, с использованием химиотерапии или миелоидных колониестимулирующих факторов), поглощение может быть больше, чем в нормальных средостении и/или печени. В этих условиях можно предполагать CMR, если поглощение в участках первоначального вовлечения не более, чем в окружающей нормальной ткани.

^cFDG-avidные лимфомы должны иметь ответ, оцененный посредством PET-CT. Некоторые заболевания можно, как правило, отслеживать с использованием только CT (т.е., лимфому маргинальной зоны).

^dPET следует проводить с диагностической CT с контрастным усилением и можно проводить одновременно или в отдельных процедурах.

Таблица 3. Шкала PET из пяти пунктов (5-PS)

1	Отсутствие поглощения выше фона
2	Поглощение ≤ средостения
3	Поглощение > средостения, но ≤ печени
4	Поглощение умеренно > печени
5	Поглощение заметно выше, чем в печени, и/или новые очаги
X	Новые области поглощения, маловероятно связанные с лимфомой

^aШкала Довиль из пяти пунктов (5PS) является международно рекомендованной шкалой для повседневной клинической практики и клинических исследований с использованием FDG-PET/CT для первоначального определения стадии и оценки ответа на лечение при лимфоме Ходжкина (HL) и конкретных типах неходжкинских лимфом (NHL).

Согласно одному варианту осуществления ответ на лечение CLL/SLL можно оценивать по критериям ответа хронического лимфоцитарного лейкоза Международной рабочей группы (см. Hallek, M, et al., iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood, 131(25), 2745-2760 (2018)) (табл. 4).

Таблица 4. Определение ответа после лечения для пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Группа	Параметр	CR	PR	PD	SD
А	Лимфатические узлы	Нет > 1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$ (от исходного) ^а	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Размер печени и/или селезенки ^б	Размер селезенки ≤ 13 см; размер печени нормальный	Уменьшение $\geq 50\%$ (от исходного)	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Генерализованные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
	Количество циркулирующих лимфоцитов	Нормальное	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ выше исходного	Изменение от -49% до +49%
В	Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение $\geq 50\%$ выше исходного	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного, вторичное по отношению к CLL	Изменение от -49% до +49%
	Гемоглобин	$\geq 11,0$ г/дл (без трансфузий и без эритропоэтина)	$\geq 11,0$ г/дл или увеличение $\geq 50\%$ выше исходного	Уменьшение > 2 г/дл от исходного, вторичное по отношению к CLL	Увеличение, $11,0$ г/дл или $< 50\%$ выше исходного, или уменьшение < 2 г/дл
	Костный мозг	С нормальным клеточным содержанием, отсутствие клеток CLL, отсутствие В-лимфоидных узелков	Присутствие клеток CLL или В-лимфоидных узелков, или не анализировано	Увеличение количества клеток CLL на $\geq 50\%$ при последовательных биопсиях	Отсутствие изменений в инфильтрате костного мозга

CR=полная ремиссия (необходимо соответствие всем критериям);

PD=прогрессирующее заболевание (необходимо соответствие по меньшей мере 1 из критериев группы А или группы В);

PR=частичная ремиссия (для PR, по меньшей мере 2 из параметров группы А и 1 параметр группы В должны быть улучшены, если ранее являлись аномальными; если только 1 параметр из обеих групп А и В является аномальным до терапии, только 1 должен быть улучшен);

SD=стабильное заболевание (необходимо соответствие всем критериям; только генерализованные симптомы не определяют PD).

^аСуммы произведений для 6 или менее лимфатических узлов (как оценено посредством сканирования СТ и физического обследования в клинических исследованиях или посредством физического обследования в обычной практике).

^бРазмер селезенки считают нормальным при < 13 см. Не существует твердо установленного международного соглашения для размера нормальной печени; таким образом, размер печени следует оценивать посредством визуализации и пальпации вручную в клинических исследованиях и регистрировать в соответствии с определением, используемым в протоколе исследования.

Согласно одному варианту осуществления ответ на лечение CLL/SLL можно оценивать посредством функционального статуса согласно Восточной объединенной онкологической группе США (ECOG) (табл. 5).

Таблица 5. Функциональный статус ECOG

Степень	ECOG
0	Полностью активный, способный осуществлять всю предшествующую заболеванию деятельность без ограничения.
1	Ограничен в требующей физического напряжения активности, но является амбулаторным и способным осуществлять деятельность легкого или малоподвижного характера, например, легкую работу по дому, работу в офисе.
2	Амбулаторный и полностью способный к самообслуживанию, но неспособный к какой-либо трудовой деятельности. Проводит в вертикальном положении приблизительно более чем 50% времени бодрствования.
3	Способный только к ограниченному самообслуживанию, проводит в постели или кресле более чем 50% времени бодрствования.
4	Инвалид. Совершенно не способен к самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Смерть.

ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа США, руководитель группы Robert Comis, MD.

Источник: Oken M, et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 5(6):649-655 (1982).

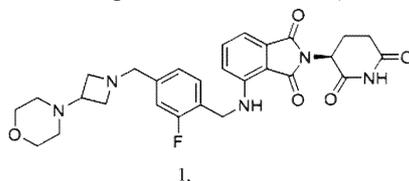
Согласно конкретным вариантам осуществления стабильное заболевание или его отсутствие можно определять способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, изображение которой получено, например, с использованием FDG-PET (позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой), сканирование PET/CT (позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография), MRI (магнитно-резонансная томография) головного и спинного мозга, исследование CSF (спинномозговой жидкости), офтальмологические обследования, отбор образцов жидкости стекловидного тела, фотографирование сетчатки, оценка костного мозга и другие общепринятые способы оценки.

В рамках изобретения и если не указано иное, термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение одного или нескольких лекарственных средств (например, соединения, представленного в настоящем документе, и другого противоракового средства или средства для поддерживающего лечения) одновременно, параллельно или последовательно, без конкретных ограничений по времени. Согласно одному варианту осуществления, средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время, или проявляют свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. Согласно одному варианту осуществления лекарственные средства находятся в одной и той же композиции или единичной дозированной форме. Согласно другому варианту осуществления лекарственные средства находятся в отдельных композициях или единичных дозированных формах.

Термин "средство для поддерживающего лечения" относится к любому веществу, осуществляющему лечение, предотвращение или управление течением неблагоприятного эффекта от лечения с использованием другого лекарственного средства.

5.2 Фармацевтические композиции, содержащие соединение 1

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям (например, пероральным дозированным составам), содержащим соединение 1



или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, и носитель или разбавитель. Соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, также в совокупности обозначены как "соединение А".

Согласно одному варианту осуществления носитель или разбавитель представляет собой маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу или их смесь. Согласно одному варианту осуществления носитель или разбавитель представляет собой маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу, смесь маннита и целлюлозы или смесь маннита и крахмала. Согласно одному варианту осуществления носитель или разбавитель представляет собой смесь маннита и крахмала. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "носитель" использован взаимозаменяемо с термином "связующее средство".

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, являются пригодными для перорального введения пациенту. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, проявляют обеспечивающие преимущество физические и/или фармакологические свойства. Такие свойства включают, но без ограничения, простоту анализа, однородность содержания, свойства текучести для изготовления, растворимость и биодоступность, и стабильность. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, имеют срок хранения по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев без охлаждения. Согласно конкретным вариантам осуществления "без охлаждения" относится к температуре около или выше 20°C. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, хранят в условиях охлаждения. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, имеют срок хранения по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца, по меньшей мере приблизительно 30 месяцев или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев при хранении в условиях охлаждения. Согласно одному варианту осуществления свойства фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, делают их пригодными для немедленного высвобождения (IR).

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно формулировать в пригодные фармацевтические составы, такие как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения, или в стерильные растворы или суспензии для офтальмологического или парентерального введения, так же как для получения чрескожного пластыря и для ингаляторов сухого порошка. Как правило, соединения, раскрытые выше, формулируют в фармацевтические композиции с использованием способов и процедур, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Tenth Edition 2013). Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, представляют собой пероральные дозированные формы. Согласно одному варианту осуществления пероральная единичная дозированная форма представляет собой таблетку. Согласно одному варианту осуществления пероральная единичная дозированная форма представляет собой капсуловидную таблетку. Согласно одному варианту осуществления пероральная единичная дозированная форма представляет собой капсулу. Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, представляют собой капсулы с немедленным высвобождением.

Таблетки, капсуловидные таблетки и капсулы как правило, содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг фармацевтической композиции (т.е., активного ингредиента и наполнителя(ей)). Капсулы могут быть любого размера. К примерам стандартных размеров относятся #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4 и #5. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, page 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), который включен в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления капсулы, представленные в настоящем документе, имеют размер #1 или более, #2 или более, #3 или более, или #4 или более.

В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей является (являются) смешанными с пригодным фармацевтическим носителем или наполнителем. Согласно конкретным вариантам осуществления концентрации соединений в композициях являются эффективными для доставки количества, которое после введения осуществляет лечение, предотвращение или облегчение одного или нескольких симптомов и/или прогрессирования неходжкинской лимфомы.

(a) Формы соединения 1

Соединение 1 имеет химическое наименование (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион. Способы получения соединения 1 раскрыты в заявке на выдачу патента США № 16/390815, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно одному варианту осуществления соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, представлены в фармацевтической композиции в твердой форме. Согласно одному варианту осуществления твердая форма является аморфной. Согласно одному варианту осуществления твердая форма является кристаллической. Согласно одному варианту осуществления твердая форма представляет собой гидрат. Согласно одному варианту осуществления твердая форма представляет собой ангидрат. Согласно одному варианту осуществления твердая форма представляет собой сольват. Согласно одному варианту осуществления твердая форма является несольватированной.

Твердые формы можно характеризовать с использованием ряда способов, известных специалисту в данной области, включающих, но без ограничения, рентгеновскую дифракцию монокристаллов, рентге-

новскую порошковую дифракцию (PXRD), микроскопию (например, оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термический гравиметрический анализ (TGA) и высокотемпературную микроскопию), динамическую сорбцию паров (DVS), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и ядерный магнитный резонанс), высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Размер частиц и распределение размеров частиц твердой формы, представленной в настоящем документе, можно определять посредством общепринятых способов, таких как способ рассеяния лазерного излучения.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит свободное основание соединения 1. Согласно одному варианту осуществления свободное основание соединения 1 является аморфным. Согласно одному варианту осуществления свободное основание соединения 1 является кристаллическим. Согласно одному варианту осуществления свободное основание соединения 1 представляет собой смесь одной или нескольких из аморфной формы и кристаллических форм.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления соль представляет собой гидрохлоридную соль, фумаратную соль, тозилатную соль, малеатную соль или безилатную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления соль соединения 1 является аморфной. Согласно одному варианту осуществления соль соединения 1 является кристаллической. Согласно одному варианту осуществления соль соединения 1 представляет собой смесь одной или нескольких из аморфной формы и кристаллических форм.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит гидрохлоридную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит фумаратную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит тозилатную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит малеатную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит безилатную соль соединения 1.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит форму А гидрохлоридной соли соединения 1.

Согласно одному варианту осуществления форма А представляет собой гидрат гидрохлоридной соли соединения 1. Согласно одному варианту осуществления форма А представляет собой канальный гидрат гидрохлоридной соли соединения 1.

Репрезентативный паттерн XRPD формы А гидрохлоридной соли соединения 1 представлен на фиг. 7.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит гидрохлоридную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или всеми из пиков, локализованных приблизительно в следующих положениях: 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5, 16,3, 17,1, 17,3, 17,9, 18,2, 18,9, 19,2, 20,1, 20,4, 20,7, 21,7, 22,4, 23,0, 24,4, 24,8, 25,7, 27,5, 28,1, 29,1, 29,8, 30,2 и 30,8° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется 3 из пиков. Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется 5 из пиков. Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется 7 из пиков. Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется 9 из пиков. Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется 11 из пиков. Согласно одному варианту осуществления твердая форма характеризуется всеми из пиков.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит гидрохлоридную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся паттерном XRPD, содержащим пики при приблизительно 15,1, 16,3 и 20,7° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления, паттерн XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 7,8 и 22,4° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления паттерн XRPD дополнительно содержит пики при приблизительно 18,2, 18,9 и 24,8° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления паттерн XRPD содержит пики при приблизительно 7,8, 15,1, 16,3, 17,9, 18,2, 18,9, 19,2, 20,4, 20,7, 21,7, 22,4 и 24,8° 2 θ .

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит гидрохлоридную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся паттерном XRPD, содержащим пики при приблизительно 4,2, 7,8 и 11,1° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления паттерн XRPD содержит пики при приблизительно 4,2, 7,8, 11,1, 12,4 и 15,1° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления паттерн XRPD содержит пики при приблизительно 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5 и 16,3° 2 θ . Согласно одному варианту осуществления паттерн XRPD содержит пики при приблизительно 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5, 16,3, 17,1 и 17,3° 2 θ .

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит гидрохлоридную соль соединения 1, которая представляет собой твердую форму, характеризующуюся паттерном XRPD, совпадающим с паттерном XRPD, представленным на фиг. 7.

Согласно одному варианту осуществления паттерны XRPD получают с использованием излучения Cu K α .

(b) Фармацевтическая композиция на основе маннита-крахмала

Согласно одному варианту осуществления носитель или разбавитель в фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, представляет собой смесь маннита и крахмала.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит дезинтегрирующее средство, способствующее скольжению средство, смазывающее средство или их смесь.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 2% мас./мас.; 2) смесь маннита и крахмала в количестве от приблизительно 85 до приблизительно 99,7% мас./мас.; 3) дезинтегрирующее средство в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 6% мас./мас.; 4) способствующее скольжению средство в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 2% мас./мас. и 5) смазывающее средство в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 10% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль, представляет собой гидрохлоридную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления гидрохлоридная соль соединения 1 представляет собой кристаллическую гидрохлоридную соль соединения 1. Согласно одному варианту осуществления гидрохлоридная соль соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, содержащим пики при приблизительно 15,1, 16,3 и 20,7° 2 θ .

Согласно одному варианту осуществления количество соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 2% мас./мас., от общей массы фармацевтической композиции). Согласно одному варианту осуществления количество составляет от приблизительно 0,07 до приблизительно 1,5% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления, количество составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет от приблизительно 0,14 до приблизительно 0,71% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет от приблизительно 0,6 до приблизительно 0,8% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления количество соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли, составляет приблизительно 0,05, приблизительно 0,06, приблизительно 0,07, приблизительно 0,08, приблизительно 0,09, приблизительно 0,1, приблизительно 0,11, приблизительно 0,12, приблизительно 0,13, приблизительно 0,14, приблизительно 0,15, приблизительно 0,16, приблизительно 0,17, приблизительно 0,18, приблизительно 0,19, приблизительно 0,2, приблизительно 0,25, приблизительно 0,3, приблизительно 0,35, приблизительно 0,4, приблизительно 0,45, приблизительно 0,5, приблизительно 0,55, приблизительно 0,6, приблизительно 0,65, приблизительно 0,7, приблизительно 0,75, приблизительно 0,8, приблизительно 0,85, приблизительно 0,9, приблизительно 0,95, приблизительно 1, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9 или приблизительно 2% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет приблизительно 0,14% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет приблизительно 0,142% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет приблизительно 0,71% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество составляет приблизительно 0,712% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления крахмал представляет собой частично прежелатинизированный крахмал. Согласно одному варианту осуществления крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.

Согласно одному варианту осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет от приблизительно 85 до приблизительно 99,7% мас./мас. (от общей массы фармацевтической композиции). Согласно одному варианту осуществления количество смеси крахмала и лактозы составляет от приблизительно 87,5 до приблизительно 97,5% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество смеси крахмала и лактозы составляет от приблизительно 90 до приблизительно 95% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество смеси крахмала и лактозы составляет от приблизительно 91,5 до приблизительно 93% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления количество смеси крахмала и лактозы составляет от приблизительно 92 до приблизительно 93% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления количество смеси маннита и крахмала составляет приблизительно 85, приблизительно 86, приблизительно 87, приблизительно 88, приблизительно 89, приблизительно 90, приблизительно 90,5, приблизительно 91, приблизительно 91,5, приблизительно 91,6, приблизительно 91,7, приблизительно 91,8, приблизительно 91,9, приблизительно 92, приблизительно 92,1,

4% мас./мас. и 4) стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 4% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве приблизительно 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве приблизительно 73,86% мас./мас. и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве приблизительно 3% мас./мас. и 4) стеарилфумарат натрия в количестве приблизительно 3% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2% мас./мас.; 2) маннит в количестве от приблизительно 70 до приблизительно 73% мас./мас. и микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 19 до приблизительно 21% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 4% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве приблизительно 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве приблизительно 71,86% мас./мас. и микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве приблизительно 3% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 5% мас./мас.

(d) Фармацевтическая композиция на основе целлюлозы

Согласно одному варианту осуществления носитель или разбавитель в фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, представляет собой целлюлозу. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит дезинтегрирующее средство, способствующее скольжению средство, смазывающее средство или их смесь.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) соединение 1, или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль, в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 2% мас./мас.; 2) целлюлозу в количестве от приблизительно 75 до приблизительно 95% мас./мас.; 3) дезинтегрирующее средство в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 20% мас./мас. и 4) смазывающее средство в количестве от приблизительно 0 до приблизительно 10% мас./мас.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2% мас./мас.; 2) микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 82 до приблизительно 87% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве от приблизительно 8 до приблизительно 12% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 6% мас./мас. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 (например, форму А) в количестве приблизительно 0,14% мас./мас.; 2) микрокристаллическую целлюлозу в количестве приблизительно 84,86% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве приблизительно 10% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве приблизительно 5% мас./мас.

(e) Дополнительные варианты осуществления фармацевтических композиций

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут, необязательно, дополнительно содержать один или несколько дополнительных наполнителей. Дополнительные наполнители включают, но без ограничения, увлажняющее средство, солубилизатор, стабилизатор кристаллизации, антиадгезивное средство и ингибитор преципитации.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, сформулированы в капсулу. Согласно одному варианту осуществления капсула представляет собой капсулу НРМС.

Как правило, композиции сформулированы для введения однократной дозы. Для формулирования композиции массовую долю соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают с выбранным носителем в эффективной концентрации, так чтобы смягчать или облегчать подвергаемое лечению состояние. Фармацевтические носители или наполнители, пригодные для введения соединений, представленных в настоящем документе, включают любые такие носители, известные специалисту в данной области как пригодные для конкретного способа введения.

Кроме того, соединения могут быть сформулированы в качестве единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть скомбинированы с другими активными ингредиентами. Липосомные суспензии, включающие нацеленные на ткани липосомы, такие как нацеленные на опухоли липосомы, также могут являться пригодными в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалисту в данной области. Например, липосомные составы можно получать, как известно в данной области. Кратко, липосомы, такие как мультиламеллярные везикулы (MLV), можно формировать посредством высущивания фосфатидилхолина яиц и фосфатидилсерина головного мозга (в молярном соотношении 7:3) на внутренней части колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в настоящем документе, в фосфатно-солевом буфере, лишенном двухвалентных катионов (PBS), и колбу взбалтывают до диспергирования липидной

пленки. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают посредством центрифугирования и затем ресуспендируют в PBS.

Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для проявления терапевтически полезного эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов на подвергаемого лечению пациента. Терапевтически эффективную концентрацию можно определять эмпирически посредством тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, раскрытых в настоящем документе, и затем экстраполяции из них доз для человека.

Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от скоростей абсорбции, распределения в ткани, инактивации, метаболизма и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, расписания дозирования и вводимого количества, так же как других факторов, известных специалисту в данной области.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного введения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные средства, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и средства для доведения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, шприц-ручки, одноразовые шприцы или флаконы для однократных или множественных доз, изготовленные из стекла, пластика или другого пригодного материала.

В случаях, в которых соединения проявляют недостаточную растворимость, можно использовать способы для солюбилизации соединений. Такие способы известны специалисту в данной области и включают, но без ограничения, использование соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

После смешивания или добавления соединения(й) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или аналогичную смесь. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включающих намеченный способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или наполнителе. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов подвергаемого лечению нарушения, заболевания или состояния и может быть определена эмпирически.

Фармацевтические композиции представлены для введения человеку и животным в единичных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и пероральные растворы или суспензии, и масляно-водяные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли формулируют и вводят в единичных дозированных формах или множественных дозированных формах. Единичные дозированные формы, в рамках изобретения, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для субъектов - людей и животных, и упакованным индивидуально, как известно в данной области. Каждая единичная доза содержит предопределенное количество терапевтически активного соединения, достаточное для получения желательного терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем, наполнителем или разбавителем. Примеры единичных дозированных форм включают ампулы и шприцы, и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Единичные дозированные формы можно вводить в их долях или множествах. Множественная дозированная форма представляет собой множество идентичных единичных дозированных форм, упакованных в один контейнер, для введения в разделенных единичных дозированных формах. Примеры множественных дозированных форм включают флаконы, бутылки с таблетками или капсулами или бутылки с пинтами или галлонами. Таким образом, множественная дозированная форма представляет собой множество единичных доз, не разделенных при упаковке.

Можно получать дозированные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005 до 100% с дополнением остатка с использованием нетоксичного носителя. Для перорального введения, фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию формулируют посредством включения любого из обычно применяемых наполнителей, например, такого как фармацевтические квалификации маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, кроскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или сахарина натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы с замедленным высвобождением, такие как, но без ограничения, имплантаты и микроинкапсулированные системы для доставки, и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфир, полимолочная кислота и другие. Способы получения этих композиций известны специалисту в данной области.

Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли можно получать с носителями, защищающими соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы или покрытия с модифицированным высвобождением.

Композиции могут включать другие активные соединения для получения желательных комбинаций свойств. Соединения, представленные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, как раскрыто в настоящем документе, можно также обеспечивающим преимущество образом вводить для терапевтических или профилактических целей вместе с другим фармакологическим средством, как в общем известно в данной области, имеющим ценность для лечения одного или нескольких из заболеваний или медицинских состояний, на которые ссылаются в настоящем документе выше, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в настоящем документе.

(f) Способ получения дозированных форм

Фармацевтические композиции (дозированные формы), представленные в настоящем документе, можно получать посредством любого из способов фармакологии, но все способы предусматривают стадию объединения активного ингредиента с наполнителем, составляющим один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают посредством равномерного смешивания (например, прямого смешивания) активного ингредиента с жидкими наполнителями или тонко измельченными твердыми наполнителями, или и с теми, и с другими, при необходимости, формирования продукта в желательную форму выпуска (например, уплотнения, такого как вальцевание). Если желательно, таблетки можно покрывать посредством стандартных водных или неводных способов.

Дозированную форму, представленную в настоящем документе, можно получать посредством прессования или формирования, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать посредством прессования в пригодном аппарате активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно, смешанного с наполнителем, как указано выше, и/или с поверхностно активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки можно получать посредством формирования в пригодном аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Инкапсуляцию дозированных форм, представленных в настоящем документе, можно осуществлять с использованием капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы, альгината кальция или желатина.

Согласно некоторым вариантам осуществления активные ингредиенты и наполнители напрямую смешивают и загружают, например, в капсулу, или напрямую прессуют в таблетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозированную форму или фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, получают посредством способа влажной грануляции. Согласно одному варианту осуществления способ влажной грануляции предусматривает стадии: (i) смешивания активного ингредиента (например, соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли), с первой порцией наполнителя(ей) (внутригранулярного наполнителя) и водой для формирования влажных гранул; (ii) сушки и затем размалывания (например, посредством конусной мельницы) гранул; и (iii) смешивания размолотых гранул с оставшимся наполнителем(ями) (внегранулярным наполнителем) для формирования конечной смеси. Согласно одному варианту осуществления, способ продолжают посредством стадии инкапсуляции.

Согласно одному варианту осуществления внутригранулярный наполнитель включает связующее средство (например, крахмал) и дезинтегрирующее средство (например, кросповидон), и внегранулярный наполнитель включает разбавитель (например, маннит) и смазывающее средство (например, стеариновую кислоту). Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не более чем приблизительно 33:67. Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не более чем приблизительно 23:77. Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет приблизительно 23:77.

Согласно одному варианту осуществления активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (250 мкм) или сито с меньшим размером пор, до стадии (i).

Согласно одному варианту осуществления размер частиц размолотых гранул (например, как измерено посредством D_{50}) совпадает (например, в пределах $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ или $\pm 30\%$) с размером частиц главного компонента внегранулярного наполнителя (например, разбавителя, например, маннита).

Согласно некоторым вариантам осуществления дозированную форму или фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, получают посредством способа вальцевания. Согласно одному варианту осуществления способ вальцевания предусматривает стадии: (i) смешивания активного ингредиента (например, соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли) с первой порцией наполнителя(ей) (внутригранулярного наполнителя) для формирования внутригранулярной смеси; (ii) пропускания внутригранулярной смеси через вальцовый пресс для формирования сухих гранул и (iii) смешивания сухих гранул с оставшимся наполнителем(ями) (внегранулярным наполнителем) для формирования конечной смеси. Согласно одному варианту осуществления стадия (i) предусматривает предварительное смешивание активного ингредиента с небольшой порцией связующего средства (например, крахмала) и затем его смешивание с оставшимися внутригранулярными наполнителями. Согласно одному варианту осуществления способ

продолжают посредством стадии инкапсуляции.

Согласно одному варианту осуществления активный ингредиент пропускают через сито 60 меш (250 мкм) или сито с меньшим размером пор, до стадии (i).

Согласно одному варианту осуществления внутригранулярный наполнитель включает связующее средство (например, крахмал), разбавитель (например, маннит), дезинтегрирующее средство (например, кросповидон), способствующее скольжению средство (например, диоксид кремния) и смазывающее средство (например, стеарилфумарат натрия), и внегранулярный наполнитель включает способствующее скольжению средство (например, диоксид кремния) и смазывающее средство (например, стеарилфумарат натрия). Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не менее чем приблизительно 67:33. Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не менее чем приблизительно 98:2. Согласно одному варианту осуществления соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет приблизительно 98:2.

5.3 Способы применения

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением гематологического злокачественного новообразования, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз. Согласно одному варианту осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой В-клеточный острый миелоидный лейкоз.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарную лимфому.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелому.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому. Согласно одному варианту осуществления множественная миелома представляет собой лейкоз плазматических клеток (PCL).

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточную лимфому. Согласно одному варианту осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). Согласно одному варианту осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой синдром Сезари.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны. Согласно одному варианту осуществления лимфома маргинальной зоны представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL).

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластические синдромы.

Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование является впервые диагностированным. Согласно одному варианту осуществления гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим или невосприимчивым.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением NHL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой первичную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из клеток, подобных В-клеткам зародышевого центра (GCB DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой неклассифицированную DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой первичную медиастинальную DLBCL В-клеточного типа (PMBL DLBCL). Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL с перестройками двух генов (DHIT DLBCL), также обозначенную как DLBCL с мутацией сМус/Vcl-2. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой DLBCL с перестройками трех генов (THIT DLBCL), также обозначенную как DLBCL с реаранжировкой сМус/Vcl2/Vcl6.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны (MCL).

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую NHL. Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую NHL. Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой невосприимчивую NHL.

Согласно конкретным вариантам осуществления субъект с NHL имеет радиологическое доказательство прогрессирования после достижения полного ответа (CR). Согласно конкретным вариантам осуществления субъект с NHL достиг менее чем CR на наиболее недавний режим лечения, предусматривающий системную терапию, и имеет радиологическое доказательство активного заболевания или прогрессирования заболевания, или повторного возникновения в пределах меньше или равно 12 месяцев от предшествующей трансплантации стволовых клеток (SCT).

Согласно конкретным вариантам осуществления субъект с NHL претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии и не является кандидатом для другой терапии. Согласно конкретным вариантам осуществления субъект подвергнут по меньшей мере одной предшествующей терапии и не является подходящим для любой терапии, отличной от способов лечения, раскрытых в настоящем документе. Согласно конкретным вариантам осуществления субъект имеет рецидив после или прогрессирования во время стандартной противораковой терапии.

Согласно конкретным вариантам осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно конкретным вариантам осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух видов предшествующей терапии.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой невосприимчивую DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую/невосприимчивую DLBCL. Согласно одному варианту осуществления DLBCL является невосприимчивой к доксорубину. Согласно одному варианту осуществления DLBCL является устойчивой к доксорубину. Согласно одному варианту осуществления DLBCL является невосприимчивой к одному или нескольким из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона, этопозиды, бендамустина, леналидомида, гемцитабина, дексаметазона, ифосфамида, полатузумаба или CAR-T.

Согласно одному варианту осуществления DLBCL подвергнута лечению с использованием двух или более предшествующих линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления DLBCL представляет собой трансформированную лимфому. Согласно другому варианту осуществления DLBCL представляет собой неуточненную (NOS) DLBCL.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую FL. Согласно одному варианту осуществления FL представляет собой рецидивирующую FL. Согласно одному варианту осуществления FL представляет собой невосприимчивую FL.

Согласно одному варианту осуществления FL подвергнута лечению с использованием одной или нескольких предшествующих линий лечения. Согласно одному варианту осуществления FL подвергнута лечению с использованием двух или более предшествующих линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую MCL. Согласно одному варианту осуществления MCL представляет собой рецидивирующую MCL. Согласно одному варианту осуществления MCL представляет собой невосприимчивую MCL.

Согласно одному варианту осуществления MCL подвергнута лечению с использованием одной или

нескольких предшествующих линий лечения. Согласно одному варианту осуществления MCL подвергнута лечению с использованием двух или более предшествующих линий лечения.

Согласно одному варианту осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую PCNSL. Согласно одному варианту осуществления PCNSL представляет собой рецидивирующую PCNSL. Согласно одному варианту осуществления PCNSL представляет собой невосприимчивую PCNSL.

Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную NHL. Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную фолликулярную лимфому. Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную лимфому из клеток мантийной зоны. Согласно конкретным вариантам осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную первичную лимфому центральной нервной системы.

Согласно конкретным вариантам осуществления, способы, представленные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления, первую терапию, представленную в настоящем документе (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), проводят до (например, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) подвергания субъекта второй терапии (например, ритуксимабом).

Согласно одному варианту осуществления первую терапию, представленную в настоящем документе (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), проводят одновременно с подверганием субъекта второй терапии (например, ритуксимабом).

Согласно одному варианту осуществления первую терапию, представленную в настоящем документе (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), проводят после (например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) подвергания субъекта второй терапии (например, ритуксимабом).

Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят в соответствии с представленной в местных утвержденных рекомендациях по применению или фармацевтическом руководстве информацией для получения, введения и хранения. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят подкожно. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят посредством IV инъекции или IV инфузии. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят посредством IV инфузии.

Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят в количестве, соответствующем решению терапевта. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят один раз или два раза в сутки. Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 1000 мг/м², от приблизительно 100 до приблизительно 750 мг/м², от приблизительно 250 до приблизительно 500 мг/м², или от приблизительно 300 до приблизительно 400 мг/м². Согласно конкретным вариантам осуществления ритуксимаб вводят в количестве 375 мг/м² в сутки.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения DLBCL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением DLBCL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения FL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

шем документе, пациенту с NHL. Согласно одному варианту осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам применения фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, отдельно или в комбинации с обинутузумабом, для лечения, предотвращения или управления течением хронического лимфоцитарного лейкоза/мелколимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

В рамках изобретения и если не указано иное, "CLL/SLL" или "CLL и/или SLL" означает CLL, или SLL, или CLL и SLL. Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением CLL. Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением SLL. Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения или управления течением CLL и CLL.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления субъект с CLL/SLL претерпел неудачу одной или нескольких линий терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере одной предшествующей терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект претерпел неудачу по меньшей мере двух предшествующих циклов терапии. Согласно одному варианту осуществления субъект ранее подвергнут лечению с использованием ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК). Согласно одному варианту осуществления субъект испытывает рецидив или является невосприимчивым к ингибитору ВТК. Согласно одному варианту осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. Согласно одному варианту осуществления ингибитор ВТК представляет собой тирабрутиниб.

Согласно одному варианту осуществления CLL/SLL представляет собой впервые диагностированный CLL/SLL. Согласно одному варианту осуществления CLL/SLL представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый CLL/SLL (R/R CLL/SLL).

Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется мутантным IGHV (геном тяжелой цепи иммуноглобулина). Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется немутантным IGHV.

Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется одной или несколькими мутациями в TP53 (белке опухолей 53). Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется TP53 дикого типа.

Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется одной или несколькими цитогенетическими аномалиями, например, del(13q), del(11q), del(17p), tri12, t(6;17), del(11q22,3), t(11;14), del(18q) и t(14;19). Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется del(17p).

Согласно одному варианту осуществления CLL характеризуется трансформацией Рихтера (также известной как синдром Рихтера).

Согласно одному варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), представленную в настоящем документе, проводят до (например, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 144 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) подвергания субъекта второй терапии (например, обинутузумабом).

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), представленную в настоящем документе, проводят одновременно с подверганием субъекта второй терапии (например, обинутузумабом).

Согласно одному варианту осуществления первую терапию (например, таким средством, как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе), представленную в настоящем документе, проводят после (например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 144 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) подвергания субъекта второй терапии (например, обинутузумабом).

Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в соответствии с представленной в местных утвержденных рекомендациях по применению или фармацевтическом руководстве информацией для получения, введения и хранения. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят внутривенно. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят подкожно. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят посредством внутривенной (IV) инъекции или IV инфузии. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят посредством IV инъекции. Согласно одному варианту осуществления, обинутузумаб вводят посредством IV инфузии.

Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в количестве, соответствующем решению терапевта. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в сутки. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе от приблизительно 75 мг до приблизительно 1100 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления, обинутузумаб вводят в дозе от приблизительно 75 до приблизительно 125 мг в сутки, от приблизительно 800 до приблизительно 1000 мг в сутки, или от приблизительно 900 до приблизительно 1100 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе приблизительно 100 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе приблизительно 900 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе приблизительно 1000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе приблизительно 100 мг на сутки 1 первого 28-суточного цикла, приблизительно 900 мг на сутки 2 первого 28-суточного цикла и приблизительно 1000 мг на каждые из суток 8 и 15 первого 28-суточного цикла и суток 1 второго - шестого 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в дозе приблизительно 1000 мг в совокупности на сутки 1 и 2 первого 28-суточного цикла, и приблизительно 1000 мг на каждые из суток 8 и 15 первого 28-суточного цикла и суток 1 второго-шестого 28-суточных циклов. Обинутузумаб можно вводить свыше шести циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-суточном цикле, как раскрыто в настоящем документе, и вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 второго - 12^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-суточном цикле, как раскрыто в настоящем документе, и вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 второго - 24^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-суточном цикле, как раскрыто в настоящем документе, и вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 последующих 28-суточных циклов до прогрессирования заболевания.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения впервые диагностированного CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения впервые диагностированного CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу управления течением впервые диагностированного CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рецидивирующего или невосприимчивого CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения рецидивирующего или невосприимчивого CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу управления течением рецидивирующего или невосприимчивого CLL/SLL, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания, как определено по критериям ответа хронического лимфоцитарного лейкоза у пациента Международной рабочей группы, предусматри-

вающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно одному варианту осуществления детекцию минимального остаточного заболевания (MRD) можно проводить у субъектов, подвергаемых оценке костного мозга для подтверждения полного ответа (CR). Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения отрицательного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно одному варианту осуществления отрицательный статус MRD измеряют в периферической крови и/или костном мозге. Согласно одному варианту осуществления отрицательный статус MRD сохраняется в течение минимум 3 месяцев. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без неблагоприятных событий, времени до прогрессирования или выживаемости без признаков заболевания у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения общей выживаемости у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения выживаемости без прогрессирования у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения выживаемости без неблагоприятных событий у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения времени до прогрессирования у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. Согласно одному варианту осуществления способы дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

Способы, представленные в настоящем документе, предусматривают лечение пациента, независимо от возраста пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет возраст 18 лет или старше. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст более чем 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст менее чем 65 лет. Согласно другим вариантам осуществления субъект имеет возраст более чем 65 лет.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, для применения в способе лечения заболевания, представленного в настоящем документе, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

5.4 Способы введения

Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно вводить перорально. Согласно одному варианту осуществления при введении перорально, фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят с пищей и водой. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в форме раствора или суспензии.

Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно также вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, подъязычно, интрацеребрально, интравагинально, чрескожно, ректально, на слизистые оболочки, посредством ингаляции, или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения остается на усмотрение медицинского работника и может частично зависеть от участка медицинского состояния.

Композиции могут находиться в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, лепешек, суппозиториев и суспензий, и в аналогичных формах. Композиции можно формулировать для содержания ежесуточной дозы, или удобной доли ежесуточной дозы, в единичной дозе, которая может представлять собой одиночную таблетку или капсулу, или удобный объем жидкости. Согласно одному варианту осуществления растворы получают из водорастворимых солей. Как правило, все композиции получают в соответствии со способами, известными в фармацевтической химии.

В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно вводить посредством перорального, парентерального (например, внутримышечной, внутрибрюшинной, внутривенной, CIV, интраци-

стеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции, или имплантации), ингаляционного, назального, вагинального, ректального, подъязычного или местного (например, чрескожного или локального) способов введения. Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно формулировать, отдельно или совместно, в подходящую единицу дозирования с фармацевтически приемлемыми расширителями, носителями, адьювантами и наполнителями, подходящими для каждого способа введения.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят перорально. Согласно другому варианту осуществления, фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят парентерально. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят внутривенно.

Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно доставлять в форме однократной дозы например, такой как однократная болюсная инъекция, или пероральные капсулы, таблетки или пилюли; или в течение некоторого времени, например, в такой форме, как непрерывная инфузия в течение некоторого времени или дробные болюсные дозы в течение некоторого времени. Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно вводить повторно, при необходимости, например, пока пациент не будет испытывать стабильное заболевание или регрессию, или пока пациент не будет испытывать прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность.

Фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, можно вводить один раз в сутки (QD), или делить на множественные ежесуточные дозы, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может являться непрерывным (т.е., ежесуточно на протяжении последовательных суток или каждые сутки), периодическим, например, в циклах (т.е., включающих несколько суток, недель или месяцев отдыха без лекарственного средства). В рамках изобретения, термин "ежесуточно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, вводят один раз или более одного раза каждые сутки, например, в течение некоторого периода времени. Термин "непрерывный" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, вводят ежесуточно в течение непрерывного периода от по меньшей мере 7 суток до 52 недель. Термин "периодический" или "периодически", в рамках изобретения, предназначен для обозначения остановки и начала либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, представляет собой введение в течение одних - шести суток в неделю, введение в циклах (например, ежесуточное введение в течение двух - восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение вплоть до одной недели), или введение на чередующиеся сутки. Термин "циклический режим", в рамках изобретения, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, вводят ежесуточно или непрерывно, но с периодом отдыха.

Согласно некоторым вариантам осуществления частота введения лежит в диапазоне от приблизительно ежесуточного дозирования до приблизительно ежемесячного дозирования. Согласно конкретным вариантам осуществления введение проводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в каждые вторые сутки, дважды в неделю, один раз каждую неделю, один раз в каждые две недели, один раз в каждые три недели или один раз в каждые четыре недели. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят четыре раза в сутки.

Согласно конкретным вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, в одном или нескольких 7-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления, способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-5 7-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществлению, способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-3 7-суточного цикла.

Согласно конкретным вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, в одном или нескольких 14-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в

настоящем документе, на сутки 1-7 14-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-10 14-суточного цикла.

Согласно конкретным вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, в одном или нескольких 28-суточных циклах лечения. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-21 28-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-5, сутки 8-12, сутки 15-19 и сутки 22-26 28-суточного цикла. Согласно другому варианту осуществления способы, представленные в настоящем документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, на сутки 1-10 и сутки 15-24 28-суточного цикла.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение 5 суток с последующими 2 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение 3 суток с последующими 4 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления, фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение 7 суток с последующими 7 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение 10 суток с последующими 4 сутками отдыха. Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, представленную в настоящем документе, вводят один раз в сутки в течение 21 суток с последующими 7 сутками отдыха.

Согласно конкретным вариантам осуществления лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ритуксимаба в одном или нескольких циклах лечения. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз в каждые 7 суток. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз в каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят один раз в каждые 8 недель. Согласно одному варианту осуществления ритуксимаб вводят на сутки 1, 8, 15 и 22 первого 28-суточного цикла, вводят на сутки 1 второго - шестого 28-суточных циклов и затем вводят один раз в каждые 8 недель.

Согласно одному варианту осуществления лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества обинутумаба в одном или нескольких циклах лечения. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят два раза в каждые 7 суток. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят один раз каждую неделю. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят один раз в каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят на сутки 1, 2, 8 и 15 первого 28-суточного цикла, и вводят на сутки 1 второго - шестого 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят на сутки 1 второго - 12^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят на сутки 1 второго - 24^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят на сутки 1 последующих 28-суточных циклов до прогрессирования заболевания.

Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят в дозе приблизительно 100 мг на сутки 1 первого 28-суточного цикла, приблизительно 900 мг на сутки 2 первого 28-суточного цикла, и приблизительно 1000 мг на каждые из суток 8 и 15 первого 28-суточного цикла. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят в дозе приблизительно 1000 мг в совокупности на сутки 1 и 2 первого 28-суточного цикла, и приблизительно 1000 мг на каждые из суток 8 и 15 первого 28-суточного цикла. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят в дозе приблизительно 1000 мг на сутки 1 второго - шестого 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 второго - 12^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 второго - 24^{го} 28-суточных циклов. Согласно одному варианту осуществления обинутумаб вводят при приблизительно 1000 мг на сутки 1 последующих 28-суточных циклов до прогрессирования заболевания.

Любой цикл лечения, раскрытый в настоящем документе, можно повторять в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более циклов. В конкретных случаях цикл лечения, как раскрыто в настоящем документе, включает от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В конкретных случаях цикл лечения, как раскрыто в настоящем документе, включает от 1 до приблизительно 4 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, и/или ритуксимаба вводят в течение 1-13 циклов из 28 суток (например, приблизительно 1 год). Со-

гласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, и/или ритуксимаба вводят в течение 1-24 циклов из 28 суток (например, приблизительно 2 года). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, и/или обинутузумаба вводят в течение 1-13 циклов из 28 суток (например, приблизительно 1 год). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, и/или обинутузумаба вводят в течение 1-24 циклов из 28 суток (например, приблизительно 2 года). В конкретных случаях циклический режим терапии не ограничен количеством циклов, и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в конкретных случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, раскрытых в настоящем документе.

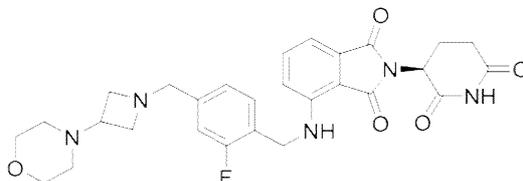
6. Примеры

Конкретные варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Использованные сокращения:

DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMSO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
MS	Масс-спектрометрия
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

6.1 Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (соединения 1)



(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в 2:1 диоксане-МеОН (75 мл) охлаждали до 0°C и В₁₀Н₁₄ (4,92 г, 40,3 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 5 мин. Реакционную колбу оборудовали перегородкой и отверстием игольчатого клапана (для давления) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смеси позволяли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и осадок очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в форме желтого твердого вещества (4,23 г, 56%). LCMS (ESI) m/z 411,8 [M+H]⁺.

(S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион:

раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом NMP (6 мл) охлаждали до 0°C и метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль) добавляли последовательно. Реакционной смеси позволяли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к H₂O (60 мл), охлажденной до 0°C, при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали с использованием H₂O и Et₂O. Твердое вещество растворяли в EtOAc и раствор сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в форме желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). LCMS (ESI) m/z 430,0 [M+H]⁺.

(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион:

к раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли 4-(азетидин-3-

ил)морфолингидрохлорид (125 мг, 0,698 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч и разводили с использованием DMSO (1 мл). Раствор очищали посредством хиральной обращеннофазовой хроматографии с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, 24%, 97% э.и.). LCMS (ESI) m/z 536,2 [M+H]⁺.

6.2 Анализ на основе клеток с использованием соединения 1

Далее приведены примеры анализов на основе клеток, которые можно использовать для определения антипролиферативной активности и апоптотического эффекта соединения 1 с использованием приведенных в качестве примера линий клеток неходжскинской лимфомы (NHL).

Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с использованием линии клеток SU-DHL-4: в следующем приведенном в качестве примера анализе используют линию клеток DLBCL, например, линию клеток SU-DHL-4 (Германская коллекция микроорганизмов и клеточных культур (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) GmbH [DSMZ]: каталожный номер ACC-495) через 120 ч после обработки. Плотность посева для SU-DHL-4 можно оптимизировать для обеспечения линейности анализа в 1536-луночных планшетах.

Каждую из увеличивающихся концентраций (0,5 нМ - 10 мкМ) соединения 1 наносили пятнами способом 20-точечного разведения (точки данных с неравными интервалами) посредством акустического диспенсера (EDC ATS-100) в пустой 1536-луночный планшет. Концентрацию DMSO сохраняли постоянной для конечной концентрации в анализе 0,1% DMSO. Перед тестированием клетки SU-DHL-4 выращивали в среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) с 10% FBS (эмбриональной бычьей сывороткой: HyClone) и размножали в культуральных флаконах для обеспечения достаточных количеств исходного материала. Затем клетки разводили до 500 клеток на лунку в объеме 5 мкл и добавляли непосредственно в 1536-луночные планшеты с пятнами соединения. Клеткам позволяли расти в течение 120 ч в 5% CO₂ при 37°C. На время, когда клетки начали подвергаться воздействию соединения (t₀), начальное количество жизнеспособных клеток оценивали посредством люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo® при соотношении 1 об.: 2 об., согласно инструкциям производителя (Promega Corporation, Madison, WI), посредством количественной оценки уровня люминесценции, образованной посредством аденозин-5'-трифосфата (ATP), присутствующего в жизнеспособных клетках. Через 120 ч жизнеспособность клеток для обработанных клеток оценивали посредством Cell Titer-Glo®, и считывали люминесценцию. Все кривые ингибирования роста обрабатывали и оценивали с использованием Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Значения IC₅₀ для жизнеспособности клеток рассчитывали с использованием четырех-параметрической логистической модели (модели сигмоидной кривой доза-ответ):

$$y = (A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))))$$

где

A=Y_{мин} B=Y_{макс}

C=EC₅₀

D=угловой коэффициент Хилла

IC₅₀=концентрация соединения, когда Y=50% от контроля с DMSO

Y=жизнеспособность клеток, измеренная как люминесцентные единицы и x=концентрация соединения.

Обнаружили, что соединение 1 имеет активность в анализе пролиферации клеток SU-DHL-4 с IC₅₀<0,2 мкМ.

Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с использованием гематологических линий клеток: в следующем приведенном в качестве примера антипролиферативном анализе используют приведенные в качестве примера гематологические линии клеток следующим образом. Активность ингибирования роста *in vitro* для соединения, 1 раскрытого в настоящем документе, оценивали с использованием анализа проточной цитометрии в 384-луночном формате.

Таблица 6. Гематологические линии клеток

Линия клеток	Тип опухоли	Подтип опухоли	Условия культивирования
ULA	DLBCL	не указан	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
SU-DHL-5	DLBCL	не указан	
OCI-LY18	DLBCL	не указан	
TMD8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-2	DLBCL	ABC	
Farage	DLBCL	PMBL	
SU-DHL-10	DLBCL	GCB	
NU-DHL-1	DLBCL	GCB	
VAL	DLBCL	не указан	
WILL-2	DLBCL	не указан	
SU-DHL-6	DLBCL	GCB	
KARPAS-422	DLBCL	GCB	
NU-DUL-1	DLBCL	ABC	
KARPAS-1106P	DLBCL	PMBL	
OCI-LY1	DLBCL	GCB	
SU-DHL-1	DLBCL	не указан	
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	
STR428	DLBCL	не указан	
U-2946	DLBCL	не указан	
U-2940	DLBCL	PMBL	
OCI-LY-19	DLBCL	GCB	
CARNAVAL	DLBCL	не указан	
Toledo	DLBCL	GCB	
RC-K8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-8	DLBCL	GCB	
OCI-LY10	DLBCL	ABC	
SU-DHL-16	DLBCL	GCB	
U-2932	DLBCL	ABC	
WILL-1	DLBCL	не указан	
SU-DHL-4	DLBCL	GCB	
Pfeiffer	DLBCL	GCB	
U-2904	DLBCL	не указан	
WSU-DLCL	DLBCL	GCB	
HT	DLBCL	GCB	
RIVA	DLBCL	ABC	
ROS-50	DLBCL	не указан	
GCBDB	DLBCL	GCB	
OCI-LY-7	DLBCL	GCB	IMDM + 20% человеческой плазмы
OCI-LY-3	DLBCL	ABC	
DOHH2	FL	не указан	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
RL	FL	не указан	
Mino	MCL	не указан	RPMI1640 + 15% FBS + 2 mM L-глутамин + 10 mM Heps + 1 mM пируват натрия + 4,5 г/л глюкозы
Rec-1	MCL	не указан	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин
EHEB	CLL	не указан	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
WA-C3-CD5+	CLL	не указан	
WA-OSEL	CLL	не указан	
PGA1	CLL	не указан	
HG3	CLL	не указан	
I83-E95	CLL	не указан	RPMI + 20% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
СII	CLL	не указан	
CI	CLL	не указан	
Mec2	CLL	не указан	
Mec1	CLL	не указан	IMDM + 10% FBS
SVSL/VL51	MZL	SMZL	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
Daudi	BL	не указан	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин
BL-41	BL	не указан	RPMI1640 + 10% FBS + 1 mM пируват натрия + 50 мкМ 2-меркаптоэтанол
MDS-L	MDS	не указан	RPMI + 10% FBS + 50 мкМ 2-меркаптоэтанол + 50 ед./мл+rhIL-3
HNT-34	AML	не указан	RPMI + 10% FBS + 2mM L-глутамин
GDM-1	AML	не указан	RPMI + 10% FBS
NCI-H929	MM	не указан	RPMI + 10% FBS + GlutaMax
OPM-2	MM	не указан	RPMI + 10% FBS
HuT-102	TCL	не указан	
Karpas-299	TCL	не указан	
JJN-3	MM	PCL	
L-363	MM	PCL	
SK-MM-1	MM	PCL	
Karpas-231	ALL	не указан	40% IMDM + 40% DMEM + 20% FBS
KOPN-8	ALL	не указан	RPMI + 10% FBS
L-428	HL	не указан	
L-591	HL	не указан	RPMI + 20% FBS

ABC=из клеток, подобных активированным В-клеткам;
 FBS=эмбриональная бычья сыворотка;
 GCB=из В-клеток зародышевого центра;
 IMDM=среда Дульбекко в модификации Искова;
 NEAA=заменяемая аминокислота;
 RPMI=RPMI1640.

Линии клеток рассеивали в 384-луночные плоскодонные планшеты и оценивали с использованием увеличивающихся концентраций соединения, лежащих в диапазоне от 0,00015 до 10 мкМ, или контроля - диметилсульфоксида (DMSO). Конечная концентрация DMSO составляла 0,1% (об./об.). После добавления соединения 1 или DMSO и инкубации в течение 120 ч, количество клеток и клеточную смерть анализировали посредством проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с использованием аннексина V и неспособного к проникновению в живые клетки красителя для ДНК, DRAQ7. Фосфатидилсерин транслоцируется из внутреннего слоя к внешнему слою клеточной мембраны на ранних стадиях апоптоза, и аннексин V связывается с экспонированным фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Краситель для оценки жизнеспособности DRAQ7 не включается в интактные живые клетки и окрашивает только клетки, погибшие в результате апоптоза или некроза.

Затем проводили анализ данных проточной цитометрии с использованием программного обеспечения Flow Jo_v10 для определения количества жизнеспособных клеток (клеток, дважды отрицательных по окрашиванию аннексином V и DRAQ7) и процента апоптотических клеток (положительных по аннексину V клеток) для каждого условия. Количество живых клеток для каждой концентрации нормализовали по контролю с DMSO (рассматриваемому как 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, остающихся после обработки, и наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.03. Затем значения IC₅₀ (50% ингибирующей концентрации) и E_{макс} (максимальной достигнутой эффективности) рассчитывали посредством проведения подбора кривой посредством нелинейной регрессии с использованием log(ингибитор) против нормализованного ответа - анализа переменного углового коэффициента в GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали посредством проведения анализа площади под кривой в GraphPad Prism 7.03. Подобным образом, для анализа апоптоза, процент апоптоза, объединяющий отборы клеток как по "раннему" (положительному по аннексину V и отрицательному по DRAQ7), так и по "позднему" апоптозу (положительному по аннексину V и DRAQ7), относительно DMSO, наносили на график с использованием GraphPad Prism 7.03. Значения AUC, EC₅₀ (концентрации соединения, приводящей к половине максимального ответа апоптоза) и Y_{макс} (максимального достигнутого процента апоптоза) по кривым апоптоза рассчитывали посредством проведения анализа площади под кривой и подбора кривой посредством нелинейной регрессии с использованием log(агонист) против нормализованного ответа - анализа переменного углового коэффициента в GraphPad Prism 7.03.

Кривые доза-ответ пролиферации для панели гематологических линий клеток и подбор кривой посредством нелинейной регрессии использовали для определения IC₅₀, AUC и E_{макс} для % жизнеспособных клеток (E_{макс} для жизнеспособности изменяется между 100 при низких дозах и 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток), и кривые доза-ответ апоптоза использовали для определения EC₅₀, AUC и Y_{макс} для % апоптоза (Y_{макс} для апоптоза изменяется между 0 при низких дозах и 100 при более высоких дозах, что соответствует смерти всех клеток). Клетки опухолей подвергали воздействию серийных разведений (0,00015-10 мкМ) соединения 1 или контроля диметилсульфоксида (DMSO) в течение 5 суток. Жизнеспособность и апоптоз для всех линий клеток определяли посредством проточной цитометрии с использованием аннексина V/7-аминоактиномицина D (7-AAD). Обнаружили, что соединение 1 имеет антипролиферативную активность и/или апоптотические эффекты почти во всех тестируемых гематологических линиях клеток, как показано в следующей таблице.

Таблица 7. Антипролиферативная активность и апоптотический эффект соединения 1 в гематологических линиях клеток

Линия клеток	% жизнеспособных клеток			Апоптоз		
	AUC	IC ₅₀	E _{макс}	AUC	EC ₅₀	Y _{макс}
ULA	0,5518	0,00099	0,02523	995,3	0,00179	99,76
SU-DHL-5	1,873	0,002389	0,1398	934,1	0,003603	95,23
OCI-LY18	1,965	0,0009441	0,05973	965,2	0,002976	97,44
TMD8	4,187	0,002459	0,245	963,3	0,006172	97,2
SU-DHL-2	5,586	0,001263	0,2145	928,4	0,006242	95,98
Farage	10,16	0,002375	0,7936	728,7	0,03017	84,17
SU-DHL-10	10,36	0,006101	0,6716	903	0,03942	92,27
NU-DHL-1	12,37	0,001073	0,4919	981,8	0,001267	99,17
VAL	14,62	0,0005703	0,9632	936,7	0,0006045	95,68
WILL-2	17,1	0,002359	0,03115	916,9	0,08971	99,43
SU-DHL-6	19,94	0,03248	0,2469	920,7	0,1045	95,92
KARPAS-422	19,97	0,01313	0,8721	911,9	0,0461	93,99
NU-DUL-1	22,12	0,03527	0,0228	962,8	0,06304	99,84
KARPAS-1106P	22,22	0,01748	0,1698	885,2	0,09182	97,08
OCI-LY1	22,77	0,006002	1,037	852,3	0,03338	90,09
SU-DHL-1	31,14	0,0005495	2,485	690,1	0,001105	73,83
WSU-DLCL2	36,7	0,01691	1,387	858,9	0,08473	92,1
STR428	43,48	0,09471	1,227	905,9	0,1016	95,17
U-2946	45,47	0,004604	0,4821	762,6	0,1922	93,34
U-2940	70,43	0,006313	5,192	792,5	0,0314	82,19
OCI-LY19	72,49	0,02944	3,228	706,2	0,2829	80,91
CARNAVAL	110,6	0,009122	7,134	708,7	0,1516	77,84
Toledo	112,3	0,002002	8,56	231,4	0,2231	27,5
RC-K8	115,7	0,003371	10,06	349,2	0,07435	26,31
SU-DHL-8	119,5	0,4857	2,081	363,2	0,6025	85,44
OCI-LY10	125,3	0,01417	10,16	188,9	0,3202	22,31
SU-DHL-16	149,7	0,1545	7,137	492,6	0,6619	60,79

U-2932	163,7	0,03595	12,8	212,8	0,5669	25,81
WILL-1	233,7	0,8166	4,216	549,4	2,515	79,51
SU-DHL-4	296,2	0,2777	23,44	209	0,7823	25,33
Pfeiffer	313,5	0,04768	24,49	493,3	0,0136	51,82
U-2904	334,1	0,2006	7,609	456,1	3,294	77,39
WSU-DLCL	341,9	0,142	27,83	565,1	0,01804	59,91
HT	396,7	0,3192	30,39	225,3	0,06622	25,16
RIVA	452,6	0,1135	36,65	242,8	0,01774	27,92
ROS-50	762,1	10	65,57	87,92	0,3347	10,9
U-2973	853,4	6,776	19,45	391,9	2,161	60,8
DB	941,4	10	89,46	80,31	0,06883	11,62
OCI-LY7	48,18	0,006477	4,191	682,7	0,01627	71,18
OCI-LY3	965,1	10	85,63	24,63	0,000263	4,493
DOHH2	6,902	0,002801	0,2066	923,9	0,01753	95,1
RL	234,8	0,008755	21,55	115,9	0,1566	13,93
Mino	62,67	0,005782	5,638	968,2	0,002051	97,04
Rec-1	281,8	0,03199	21,04	508,5	0,009258	57,27
EHEB	319,3	0,0303	28,68	65,03	0,5062	8,42
WA-C3-CD5+	474,8	0,53	44,2	162,9	0,05244	17,47
WA-OSEL	616,1	10	54,42	69,39	0,112	7,38
PGA1	736,7	10	69,21	48,94	0,1219	5,075
HG3	676,2	10	59,58	131,5	0,1107	14,28
I83-E95	259,2	0,01728	21,6	358,4	0,06111	40,69
СII	926,1	10	78,23	238,1	0,145	26,11
CI	603,9	9,701	53,58	123,2	0,02294	13,01
Mec2	312,5	0,07552	25,55	339,8	0,01331	35,28
Mec1	866,5	10	83,45	302,4	0,2097	36,61
SVSL	368,4	0,09517	34,07	340,2	0,002836	35,5
Daudi	196,4	0,0006	0	274	2,320	84,0
BL-41	270,2	6,065	96,65	288,2	6,919	79,5
MDS-L	182,6	0,0513	146,7	425,4	1,557	100
HNT-34	353	0,026	20,47	130,1	0,8756	44,33
GDM-1	1455	6,8e-22	388,4	696,9	1,625e20	265
NCI-H929	215,5	0,0007	6,1	16,86	11,27	7,00
OPM-2	210,5	0,0003	6,65	212,6	1,316	63,00
HuT-102	395,4	0,0065	36,34	42,75	23,36	18,50
Karpas-299	283,7	0,012	8,43	14,51	167,6	8,0
JJN-3	278,2	0,0004	21,6	57,97	5,14e22	26
SK-MM-1	202,2	0,0008	3	90,99	86,36	44,5
L-363	309,1	0,001	27,6	2,954	7,950	2
Karpas-231	449,4	0,484	0	5,720	895,5	5,00
KOPN-8	490,2	0,0418	38,3	14,95	726,5	5,00
L-428	450,4	0,252	47,3	63,35	64,50	27,50
L-591	334,2	0,0003	34,6	45,59	1,521	20,0

AUC=площадь под кривой;

IC₅₀=50% ингибирующая концентрация (мкМ);

E_{макс}=максимальная достигнутая эффективность уничтожения клеток опухолей, выраженная как процент оставшихся клеток опухолей;

EC₅₀=концентрация соединения, приводящая к половине максимального ответа апоптоза (мкМ);

Y_{макс}=рассчитанный процент от контроля при наивысшей концентрации соединения 1.

6.3 Совместимость наполнителей

Дизайн исследования совместимости наполнителей

Целью исследования совместимости наполнителей является оценка влияния каждого наполнителя на стабильность соединения 1, ранжирование наполнителей в каждой функциональной категории и предоставление рационального обоснования для выбора наполнителя.

В следующей таблице перечислены композиции смесей для анализа совместимости наполнителей. Наполнители перекрывают много функциональностей, включающих разбавители, связующие средства, дезинтегрирующие средства, способствующие скольжению средства и смазывающие средства. С учетом относительно высокой растворимости соединения 1, по сравнению с низкой дозой (настолько низкой, как 0,1 мг), растворение может не является критической проблемой, так что поверхностно-активные вещества не включали в эту оценку наполнителей.

Из-за низкой дозировки сегрегация и изменчивость однородности содержания (CU) могут представлять собой основные сложности способа. Способ грануляции (вальцевания или влажной грануляции с большим усилием сдвига) может предлагать лучшие варианты, чем прямое смешивание, для минимизации сегрегации. Таким образом, для каждой смеси состава, помимо порошкообразной смеси, получали

образцы прессованных пулек для имитации условий прессования вальцами, и влажные и высушенные образцы получали для имитации условий способа влажной грануляции.

Образцы оценивали как по химической, так и по хиральной стабильности после подвергания смесей условиям воздействия открытой атмосферы при 5°C (контроль), 50°C (сухие) и 50°C/75% RH (влажные) в течение 2 недель. Получали два повтора образцов для каждой временной точки и условия.

Таблица 8. Композиции смесей для анализа совместимости наполнителей

Код смеси		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	M	N	O
Наименование наполнителя	Торговое наименование	масс./масс. %												
Соединение 1 (соль HCl)		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,8	0,8	0,2
Маннит	Pearlitol SD 200	69,8	73,8	69,8	65,8	69,8	65,8	69,2	65,2	99,7				69,8
Высушенный распылением моногидрат лактозы	Fast Flo 316										99,7			
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC)	Avicel PH-105	25	25	25				25				99,2		
Прежелатинизированный крахмал	Starch 1500				25	25	25		25				99,2	25
Кросповидон	Kollidon CL				4	4	4		4					
Стеарилфумарат натрия (SSF)	PRUV	5			5			5	5					5
Стеарат магния	HyQual		1			1								
Стеариновая кислота	Kolliwax			5			5							
Диоксид кремния	Aerosil 200							0,6	0,6					
Всего		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Способ анализа совместимости наполнителей

Для каждой смеси в таблице различные формы (смесь после смешивания, пульки и влажную и сухую смесь) использовали для имитации условий способа прямого смешивания, вальцевания и влажной грануляции.

Для каждой смеси состава 120 мг соли HCl соединения 1 (формы А) и соответствующие наполнители точно взвешивали. Смесей получали посредством смешивания в течение 20 мин при 32 об./мин в смесителе Turbula. Для образца пулек, смесь прессовали в RRDI в пульки при 4,4 кН в течение 100 мс. Для образца влажной смеси 20% воды добавляли к порошку смеси, перемешивали на магнитной мешалке в течение 5 мин, затем помещали в печь при 50°C на 1 ч.

Все образцы помещали для анализа стабильности при 5°C, 50°C, влажности окружающего воздуха, 50°C/75% RH на 2 недели, для анализа как химической стабильности, так и хиральной стабильности. В следующих двух таблицах показаны данные химического анализа и хирального анализа соответственно.

Химическая стабильность

Таблица 9. Данные химической стабильности для исследования совместимости наполнителей

Состав	Порошок			Пульки			Влажные и сухие		
	Исходно	2 недели		Исходно	2 недели		Исходно	2 недели	
		50°C, влажность окружающего воздуха	50°C/75% RH		50°C, влажность окружающего воздуха	50°C/75% RH		50°C, влажность окружающего воздуха	50°C/75% RH
A-mcc/ssf	98,1	97,3	95,8	98,3	97,1	95,2	97,5	90,6	87,6
B-mcc/mg	98,2	97,6	94,1	98,4	97,0	93,7	97,9	NT	NT
C-mcc/sa	98,3	96,4	97,8	98,5	97,5	97,1	98,2	94,9	94,8
D-st/cr/ssf	98,2	97,1	93,9	98,2	97,5	92,4	97,6	94,2	77,1
E-st/cr/mg	98,2	97,0	94,2	98,2	96,8	93,4	97,8	90,6	47,0
F-st/cr/sa	98,2	95,5	94,3	98,2	95,9	93,2	97,9	92,9	88,7
G-mcc/ssf/sd	98,5	97,6	96,3	98,5	96,9	95,6	97,9	91,3	77,4
H-st/cr/ssf/sd	98,3	97,4	95,9	98,2	97,2	95,8	97,7	90,0	68,3
O-st/ssf	98,3	97,4	96,3	98,6	97,8	96,0	NT	NT	NT
J-маннит	98,5	97,9	98,3	98,6	97,2	98,5	NT	NT	NT
K-лактоза	97,8	95,8	98,0	N/A	N/A	N/A	NT	NT	NT
M-MCC	98,3	97,9	98,0	98,3	97,7	97,5	NT	NT	NT
N-крахмал	98,4	97,7	97,8	98,4	97,5	98,2	NT	NT	NT

N/A=данные недоступны

NT=не тестировали

Хиральная стабильность

Таблица 10. Данные хиральной стабильности для исследования совместимости наполнителей

Состав	Порошок			Пульки			Влажные и сухие		
	Исходно	2 недели		Исходно	2 недели		Исходно	2 недели	
		50°C влажность окружающ его воздуха	50°C/75% RH		50°C влажность окружающ его воздуха	50°C/75% RH		50°C влажность окружающ его воздуха	50°C/75% RH
A-mcc/ssf	98,5	98,5	91,9	98,7	98,2	92,3	95,7	86,0	86,0
B-mcc/mg	98,7	98,7	93,5	98,7	98,6	93,6	95,8	NT	NT
C-mcc/sa	98,7	97,8	94,9	98,8	98,6	86,9	98,6	93,5	74,6
D-st/cr/ssf	98,6	98,4	95,0	98,7	98,6	93,4	97,2	93,6	85,3
E-st/cr/mg	98,7	98,7	95,2	98,7	98,7	94,8	97,5	91,2	69,0
F-st/cr/sa	98,7	97,4	93,1	98,8	98,0	91,0	98,7	96,0	85,8
G-mcc/ssf/sd	98,6	98,6	93,2	98,6	98,2	93,3	96,7	81,4	65,0
H-st/cr/ssf/sd	98,7	98,6	94,8	98,7	98,4	93,9	97,2	87,0	73,0
O-st/ssf	98,8	98,4	93,5	98,8	98,5	92,5	95,8	NT	NT
J-маннит	98,8	98,8	95,4	98,8	98,6	96,0	98,6	NT	NT
K-лактоза	98,8	98,7	98,1	N/A	N/A	N/A	98,6	NT	NT
M-MCC	98,8	98,7	98,0	98,8	98,7	94,9	98,5	NT	NT
N-крахмал	98,8	98,7	97,3	98,8	98,7	97,5	98,8	NT	NT

N/A=данные недоступны

NT=не тестировали

6.4 Стабильность прототипического состава

Дизайн прототипического состава

Составы прототипических капсул выбирали на основании результатов исследования совместимости наполнителей, как показано в следующей таблице.

Для способов прямого смешивания и вальцевания, поскольку для МСС и прежелатинизированного крахмала показана сходная результативность для стабильности в анализе совместимости наполнителей, оба использовали в прототипических составах в качестве связующих средств; диоксид кремния использовали в качестве способствующего скольжению средства; стеарат магния и стеарилфумарат натрия использовали в качестве смазывающих средств.

Для способа влажной грануляции, использовали как МСС, так и прежелатинизированный крахмал, хотя для прежелатинизированного крахмала показана немного лучшая результативность, чем для МСС, для совместимости наполнителей; диоксид кремния не использовали; стеариновую кислоту, а не стеарат магния или стеарилфумарат натрия, использовали в качестве смазывающего средства.

Таблица 11. Композиции прототипических составов

	Функция	Прямое смешивание (DB)			Вальцевание (RC)			Влажная грануляция (WG)		
		Cap-1	Cap-2	Cap-3	Cap-4	Cap-5	Cap-6	Cap-7	Cap-8	Cap-9
Композиция	Функция	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Соединение 1 (соль HCl)	API	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
Маннит	Разбавитель	75,86	72,86	73,86	75,86	72,86	73,86	71,86	71,86	
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC)	Связующее средство			20			20		20	84,86
Прежелатинизированный крахмал	Связующее средство	20	20		20	20		20		
Кросповидон	Дезинтегрирующее средство	3	3	3	3	3	3	3	3	10
Диоксид кремния	Способствующее скольжению средство		1			1				
Стеарилфумарат натрия (SSF)	Смазывающее средство		3	3		3	3			
Стеарат магния	Смазывающее средство	1			1					
Стеариновая кислота	Смазывающее средство							5	5	5
Суммарный %		100	100	100	100	100	100	100	100	100

Получение прототипических составов

Для составов с прямым смешиванием (Cap-1, Cap-2, Cap-3), наполнители пропускали через сито 30 меш/595 мкм, API сначала пропускали через сито 60 меш/250 мкм; геометрическое разведение использовали для улучшения однородности содержания при смешивании - API сначала смешивали с небольшой порцией крахмала или МСС при 15 об./мин в течение 20 мин, затем в конусной мельнице смешивали с

остальными наполнителями (за исключением стеарата магния) при 15 об./мин в течение 20 мин, снова обрабатывали в конусной мельнице, промывали конусную мельницу маннитом, затем проводили конечное смешивание при 15 об./мин в течение 10 мин. Если стеарат магния использовали в качестве смазывающего средства, стеарат магния добавляли в конце в течение дополнительного 3-минутного перемешивания при 15 об./мин.

Для составов с вальцеванием (Сар-4, Сар-5, Сар-6), наполнители пропускали через сито 30 меш/595 мкм, АРІ сначала пропускали через сито 60 меш/250 мкм; геометрическое разведение использовали для улучшения однородности содержания при смешивании - АРІ сначала смешивали с небольшой порцией крахмала или МСС при 15 об./мин в течение 20 мин, затем в конусной мельнице (сито 457 мкм) смешивали с остальными внутригранулярными наполнителями (за исключением стеарата магния) при 15 об./мин в течение 20 мин, снова обрабатывали в конусной мельнице (сито 457 мкм), промывали конусную мельницу маннитом, затем перемешивали при 15 об./мин в течение 10 мин. Если стеарат магния использовали в качестве смазывающего средства, внутригранулярную порцию стеарата магния добавляли в конце в течение дополнительного 3-минутного перемешивания при 15 об./мин. Затем внутригранулярную смесь пропускали через вальцовый пресс Gerteis Polygran (зубчатые вальцы, скорость вращения 2 об./мин, зазор между вальцами 2,0 мм, усилие прокатки 4 кН/см, отверстие сита 1,0 мм, скорость гранулятора 50 об./мин). Наконец, внегранулярное смазывающее средство смешивали с сухими гранулами.

Для составов с влажной грануляцией (Сар-7, Сар-8, Сар-9), все наполнители (за исключением смазывающего средства) и сначала пропускали через сито АРІ 30 меш/595 мкм, затем смешивали в чашевом грануляторе с большим усилием сдвига Freund Vector в течение 10 мин при скорости лопасти 300 об./мин и скорости дробилки 3000 об./мин, затем распыляли 20% воды при 30 г/мин с такими же скоростью лопасти 300 об./мин и скоростью дробилки 3000 об./мин, с последующей 1 мин грануляции влажной массы. Влажные гранулы пропускали через сито 5 меш/4 мм, затем сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем Mini Glatt (температура воздуха на входе 50°C, поток воздуха на входе 50 CFM, температура продукта NMT 42°C). Сухие гранулы пропускали через конусную мельницу (сито 610 мкм), затем смешивали с пропущенной через сито 30 меш стеариновой кислотой (смазывающим средством) в течение 10 мин при 15 об./мин.

Все конечные смеси инкапсулировали в инкапсуляторе Bosch GKF 702 в белые непрозрачные НРМС капсулы размера 4 с массой наполнения 75 мг.

В следующей таблице показаны результаты исходного тестирования партий прототипических составов в различных условиях процесса. Для одинаковых композиций составов, партии с использованием способа вальцевания всегда имели меньшие значения AV, чем партии с использованием способа прямого смешивания (Сар-4 против Сар-1, Сар-5 против Сар-2, Сар-6 против Сар-3); таким образом, для лучшей однородности содержания, способ вальцевания является предпочтительным, по сравнению со способом прямого смешивания, для изготовления продукта лекарственного средства соли HCl соединения 1. Различные способы имели влияние на химическую стабильность. Общая химическая деградация сильно не изменялась после способа вальцевания, по сравнению с прямым смешиванием; однако, деградация увеличивалась после способа влажной грануляции, что подразумевает, что способ влажной грануляции может иметь более высокий риск для химической стабильности, чем способ вальцевания. На хиральную чистоту не влияли различные условия процесса.

Таблица 12. Результаты для партий прототипических составов

Партия #	Способ	AV*	Анализ (%LC)	Общая химическая деградация (%)	Хиральная чистота (% S-изомера)
Сар-4	Вальцевание	7,61	102,48	1,90	98,72
Сар-1	Прямое смешивание	10,64	97,41	1,70	98,74
Сар-5	Вальцевание	7,42	98,29	1,75	98,71
Сар-2	Прямое смешивание	11,33	98,65	1,63	98,73
Сар-6	Вальцевание	8,61	100,85	1,79	98,68
Сар-3	Прямое смешивание	9,16	96,74	1,58	98,73
Сар-7	Влажная грануляция	16,51	101,46	2,45	98,72
Сар-8	Влажная грануляция	NT	98,81	2,26	98,73
Сар-9	Влажная грануляция	NT	81,70	2,68	98,66

*AV: приемлемое значение

Стабильность прототипических составов

Капсулы каждого состава упаковывали в 50 100CC HDPE бутылей, с индукционно запаянными прокладками, 10 штук на бутылку; 35 бутылей с 2 г десикантов, 15 бутылей без десикантов. Стабильность оценивали в условиях ускоренной деградации (40°C/75% RH и 50°C/75% RH).

На фиг. 1А, 1В и 1С показана химическая стабильность (общее количество примесей) прототипических составов в течение вплоть до 12 недель при 40°C/75% RH без десиканта, при 40°C/75% RH с десикантом, и при 50°C/75% RH с десикантом соответственно.

Для эффекта десиканта, по сравнению с отсутствием десиканта, на стабильность при 40°C/75% RH, для составов, упакованных с десикантом, показана значительно более медленная скорость роста количества примесей API, чем для составов, упакованных без десиканта, что подразумевает, что контроль влажности являлся важным для стабильности продукта лекарственного средства, и гидролиз являлся одним из основных путей деградации для соли HCl соединения 1. Десикант является необходимым для поддержания срока хранения продукта лекарственного средства соли HCl соединения 1.

Для трех составов с вальцеванием, при 40°C/75% RH с десикантом, для составов Cap-5 и Cap-6 показаны сходные скорости роста количества примесей, которые были ниже, чем скорости для Cap-4. При 50°C/75% RH с десикантом, скорости роста общего количества примесей были быстрее, чем скорости при 40°C, но порядки ранжирования среди составов не изменялись. Главным отличием состава между Cap-4 и Cap-5/Cap-6 являлось то, что стеарат магния использовали в качестве смазывающего средства в Cap-4, в то время как стеарилфумарат натрия (SSF) использовали в Cap-5/Cap-6 в качестве смазывающего средства. Таким образом, SSF является более предпочтительным, чем стеарат магния, в качестве смазывающего средства в составах с RC. Связующее средство, используемое в Cap-5, представляло собой прежелатинизированный крахмал, в то время как в Cap-6 оно представляло собой микрокристаллическую целлюлозу. Cap-5 и Cap-6 имели сходные профили химической стабильности.

Для трех составов с влажной грануляцией, при 40°C/75% RH с десикантом, Cap-9 имел намного более быструю скорость роста количества примесей, чем Cap-7 и Cap-8. При 50°C/75% RH с десикантом, скорости роста количества примесей были более быстрыми, чем скорости при 40°C, но порядки ранжирования среди составов не изменялись; Cap-8 имел немного более быструю скорость роста количества примесей, чем Cap-7.

Cap-5 и Cap-7 имели сходные композиции составов, но подвергались различным способам грануляции. Составы с влажной грануляцией (Cap-7) имели более высокий исходный уровень примесей, чем составы с вальцеванием (Cap-5), вероятно, из-за способа; в то же время, они имели сходные скорости роста общего количества примесей в ходе исследования стабильности.

На фиг. 2А, 2В и 2С показаны данные хиральной стабильности прототипических составов в течение вплоть до 12 недель при 40°C/75% RH без десиканта, при 40°C/75% RH с десикантом и при 50°C/75% RH с десикантом соответственно.

Для эффекта десиканта, по сравнению с отсутствием десиканта, на стабильность при 40°C/75% RH, для составов, упакованных с десикантом, показана значительно более медленная скорость хиральной изомеризации API, чем для составов, упакованных без десиканта, что подразумевает, что контроль влажности являлся важным для хиральной стабильности продукта лекарственного средства, десикант является необходимым для поддержания срока хранения продукта лекарственного средства.

Для составов с вальцеванием, при 40°C/75% RH с десикантом, для всех трех составов показаны медленные скорости хиральной изомеризации - приблизительно 1% уменьшения хиральной чистоты в пределах 12 недель. Порядок хиральной стабильности, по-видимому, представляет собой Cap-4 > Cap-5 > Cap-6. При 50°C/75% RH с десикантом, скорости хиральной изомеризации были более быстрыми, чем скорости при 40°C, но порядки ранжирования среди составов не изменялись. По-видимому, хиральная стабильность подвергает меньшему риску, чем химическая стабильность, срок хранения продукта лекарственного средства.

Для составов с влажной грануляцией, при 40°C/75% RH с десикантом, для трех составов также показаны медленные скорости хиральной изомеризации - менее чем 1,5% уменьшения хиральной чистоты в пределах 12 недель. Порядок хиральной стабильности, по-видимому, представлял собой Cap-8 > Cap-7 > Cap-9. При 50°C/75% RH с десикантом, скорости хиральной изомеризации являлись более быстрыми, чем скорости при 40°C, но порядки ранжирования среди составов не изменялись.

Cap-5 и Cap-7 имели сходные композиции составов, но подвергались различным способам грануляции. В начале два состава имели одинаковый уровень хиральной чистоты; через 12 недель, состав с влажной грануляцией (Cap-7) имел немного меньший уровень хиральной чистоты, чем состав с вальцеванием (Cap-5). Cap-5 и Cap-7 выбраны для дальнейшей разработки способа.

6.5 Разработка оценки способа

(а) Оценка и разработка способа влажной грануляции с большим усилием сдвига

Соотношение внутригранулярного /внегранулярного наполнителя

Предполагаемая клиническая дозировка для продукта лекарственного средства соли HCl соединения 1 являлась настолько низкой, как 0,1 мг, заполненный в 75 мг капсулу, что составляло приблизительно 0,14% загрузки лекарственного средства.

Такая необычайно низкая загрузка лекарственного средства представляет проблемы для способа и однородности содержания. Способом влажной грануляции с большим усилием сдвига не только возможно хорошо диспергировать API с использованием большого усилия сдвига во время смешивания, но воз-

можно также формировать гранулы для предотвращения сегрегации во время хранения без расфасовки и инкапсуляции. Способ влажной грануляции с большим усилием сдвига может являться хорошим выбором для составов с низкой дозировкой при опасениях относительно однородности содержания.

Для улучшения однородности содержания партии Cap-7 (CU %RSD 6,1%, AV 16,5), способ влажной грануляции оптимизировали. Поскольку количество API лекарственного средства являлось фиксированным, соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя уменьшали (от 95/5 до 23/77) для увеличения загрузки лекарственного средства во внутригранулярной смеси от 0,14 до 0,6%. На фиг. 3 показаны технологические схемы способа влажной грануляции. В первоначальном способе все, за исключением смазывающего средства, находилось во внутригранулярной части; в то время как в новом способе, API, прежелатинизированный крахмал и кросповидон находились во внутригранулярной части, маннит и смазывающее средство находились во внегранулярной части.

Партию Cap-10 получали с использованием соотношения внутригранулярного/внегранулярного наполнителя 23:77, в то время как в Cap-7 использовали соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя 95:5. Результаты использования способа для Cap-10 (CU %RSD 2,5%, AV 5,27) показали, что уменьшение соотношения внутригранулярного/внегранулярного наполнителя для способа влажной грануляции может улучшать однородность содержания. Для подтверждения этого заключения, получали повторы партий - в Cap-11 повторяли способ для Cap-7, в котором использовали исходное высокое соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя 95:5; в то время как в Cap-13 повторяли способ для Cap-10. Результаты использования способа в следующей таблице показали, что воспроизводимость партии была хорошей - CU %RSD для Cap-7 и Cap-11 являлись сравнимыми (6,1 против 6,8), но намного более высокими, чем для Cap-10 и Cap-13 (2,5 против 3,3). Таким образом, подтвердили, что новый способ влажной грануляции с более низким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя может улучшать однородность содержания для составов с низкой дозировкой.

Таблица 13. Обобщение результатов для партий при разработке способа влажной грануляции с большим усилием сдвига

Номер лота	Дозировка	Сито для API	Сито для наполнителя	Анализ (%)	CU %RSD	AV
Cap-7	0,1 мг	30 меш	30 меш	101,46	6,1	16,51
Cap-10	0,1 мг	30 меш	30 меш	101,7	2,5	5,27
Cap-11	0,1 мг	30 меш	30 меш	109,4	6,8	21,5
Cap-12	0,1 мг	60 меш	30 меш	99,1	3,5	8,5
Cap-13	0,1 мг	30 меш	30 меш	96,2	3,3	10,3
Cap-14	0,1 мг	60 меш	30 меш	91	2,0	11,5

Размер пор сита для API

Размер частиц API также может влиять на однородность содержания, поскольку меньшие частицы API можно лучше диспергировать. Кристаллы API соли HCl соединения 1 проявляют тенденцию к агрегации; хотя сила перемешивания с большим усилием сдвига может разбивать агрегаты, для составов с низкой дозировкой, это не настолько эффективно, как пропускание через сетчатые сита. Для способа с высоким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя, для партии Cap-12 пропустили API через сито 60 меш (250 мкм), по сравнению с Cap-7 и Cap-11 с использованием сита 30 меш (595 мкм). В результате, CU %RSD намного уменьшалось от 6,1% для Cap-7 до 3,5% для Cap-12. Эта тенденция также являлась справедливой для нового способа влажной грануляции с более низким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя - CU %RSD уменьшалось до 2,0% для Cap-14 от 2,5% для Cap-10 после изменения показателя меш сита для API от 30 до 60. Таким образом, пропускание API через поры сита меньшего размера может улучшать однородность содержания для партий.

Совпадение с размером частиц размолотых гранул

В способе влажной грануляции с низким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя (23/77), API смешивали с крахмалом, кросповидоном и водой, формировали влажные гранулы и затем сушили и размалывали посредством конусной мельницы; затем размолотые гранулы смешивали с маннитом и смазывающим средством для формирования конечной смеси. Поскольку порошок маннита составляет основную часть (~72% мас./мас.) конечной смеси, является важным, чтобы размер частиц размолотых гранул совпадал с размером частиц маннита для минимизации сегрегации.

Cap-13 представляла собой повтор партии Cap-10, с использованием более низкого соотношения внутригранулярного/внегранулярного наполнителя. Для Cap-10 получены хорошие данные CU, но CU для Cap-13 являлась не настолько хорошей (3,3 против 2,5). В следующей таблице перечислено распре-

деление размеров частиц для Cap-10, Cap-13 и наполнителя маннита (Pearlitol 200SD). Размер частиц размолотых гранул Cap-10 (D_{50} 145 мкм) хорошо совпадает с размером частиц маннита (D_{50} 148 мкм); однако, размер частиц размолотых гранул Cap-13 (D_{50} 259 мкм) был намного больше, чем размер частиц маннита (D_{50} 148 мкм), что может объяснять, почему данные CU для Cap-13 являлись не настолько хорошими, как для Cap-10. Размеры частиц конечных смесей Cap-10 и Cap-13 являлись сходными, поскольку маннит являлся основным компонентом и он доминировал в среднем размере частиц конечной смеси, а не размолотые гранулы.

В другом повторе партии (Cap-14), размер частиц размолотых гранул мониторировали и контролировали до смешивания с маннитом и смазывающим средством. Размер частиц размолотых гранул (D_{50} 139 мкм) совпадал с размером частиц размолотых гранул и маннита для Cap-10, что может объяснять, почему CU %RSD для Cap-14 (2,0) являлось настолько же хорошим, как для Cap-10 (2,5).

Таблица 14. Распределение размеров частиц для партий с влажной грануляцией и основных наполнителей

Наименование образца	D (10) (мкм)	D (50) (мкм)	D (90) (мкм)
Cap-10, размолотые гранулы	38	145	448
Cap-10, конечная смесь	73	158	323
Cap-13, размолотые гранулы	76	259	573
Cap-13, конечная смесь	62	150	301
Cap-14, размолотые гранулы	33	139	440
Cap-14, конечная смесь	NT	NT	NT
Маннит (Pearlitol 200SD)	85	148	237
Прежелатинизированный крахмал (Starch 1500)	18	88	183

NT: не тестировали

Изображения SEM (не показаны в настоящем описании) получали для наполнителей, размолотых гранул и конечных смесей для лучшего понимания размера и поверхностной морфологии частиц. Изображения SEM для прежелатинизированного крахмала (Starch 1500) и маннита (Pearlitol 200SD) показали, что большинство частиц прежелатинизированного крахмала были меньше, чем частицы маннита. Изображения SEM для размолотых гранул Cap-10 показали, что частицы размолотых гранул в основном представляли собой агрегаты частиц крахмала, и размеры гранул являлись сходными с размером гранул маннита. Изображения SEM для конечной смеси Cap-10 показали, что она состояла из частиц маннита.

В общем, для способа влажной грануляции с большим усилием сдвига, однородность содержания для составов с низкой дозировкой можно улучшать, при уменьшении соотношения внутригранулярного/внегранулярного наполнителя, пропускании API через сито с меньшим размером пор и совпадении размера частиц размолотых гранул с размером частиц маннита.

(b) Оценка и разработка способа вальцевания

Соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя

Предполагаемая клиническая дозировка для продукта лекарственного средства соли HCl соединения 1 являлась настолько низкой, как 0,1 мг, заполненный в 75 мг капсулу, что составляло приблизительно 0,14% загрузки лекарственного средства. Такая необычайно низкая загрузка лекарственного средства представляет проблемы для способа и однородности содержания. Собственно способ вальцевания не может способствовать равномерному диспергированию API, но может способствовать предотвращению последующей сегрегации; для достижения хорошей однородности содержания, API должен быть хорошо диспергированным до стадии вальцевания.

Геометрическое разведение использовали для партии Cap-5 для улучшения однородности смешивания, и получили приемлемый результат для однородности содержания (3,1% RSD, AV 7,4). Для дальнейшего улучшения однородности содержания тестировали увеличение внутригранулярной загрузки лекарственного средства до вальцевания. Поскольку количество API лекарственного средства являлось фиксированным, соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя необходимо было уменьшать (от 98/2 до 14/86) для увеличения внутригранулярной загрузки лекарственного средства от 0,14% до 1%. На фиг. 4 показаны технологические схемы способа RC.

В то время как для Cap-5 использовали исходный способ вальцевания с соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя 98:2, партию Cap-15 получали с использованием нового способа вальцевания с соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя 14:86. Поскольку крахмал отдельно невозможно успешно подвергать вальцеванию, в Cap-15, соотношения наполнителей в пределах внутригранулярной части поддерживали сходным с соотношениями наполнителей в пределах внегранулярной части.

Для партии Cap-5 API пропускали через сито 60 меш (250 мкм) до смешивания; однако, поскольку

является необычным использование сита 60 меш для масштабирования изготовления партий, сито 30 меш (595 мкм) использовали для партии Cap-15, как для API, так и для наполнителей. Не присутствовало других изменений способа между Cap-15 и Cap-5.

В следующей таблице перечислено обобщение результатов для партий при разработке способа вальцевания. CU %RSD для Cap-15 было выше, чем для Cap-5 (9,0 против 3,1). Даже для повтора партии (Cap-16) со стадиями дополнительного перемешивания и использования конусной мельницы сильно не изменялась однородность содержания (CU %RSD 8,6). В отличие от способа влажной грануляции, новый способ с более низким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя (14:86) не улучшал однородность содержания для составов с низкой дозировкой в способе вальцевания.

Таблица 15. Обобщение результатов для партий при разработке способа вальцевания

Номер лота	Дозировка	Сито для API	Сито для наполнителя	Анализ (%LC)	CU %RSD	AV
Cap-5	0,1 мг	60 меш	30 меш	98,29	3,1	7,42
Cap-15	0,1 мг	30 меш	30 меш	103,4	9,0	19,9
Cap-16	0,1 мг	30 меш	30 меш	95,5	8,6	20,2
Cap-17	0,1 мг	30 меш	30 меш	103,8	5,8	13,9
Cap-18	0,1 мг	60 меш	30 меш	92,4	2,9	11,9

Анализ размера частиц проводили для размолотых гранул и конечных смесей партий вальцевания, и результаты перечислены в следующей таблице. Для партий Cap-15 и Cap-16, значения D(50) для размолотых гранул и конечной смеси являлись сходными; однако, присутствовали огромные различия значений D(90) между размолотыми гранулами и конечной смесью, что указывает на то, что размолотые гранулы содержали слишком много больших частиц, которые невозможно было хорошо перемешать с внегранулярными наполнителями, когда внегранулярные наполнители составляли основную часть конечной смеси. Необходима дополнительная работа для нахождения надлежащих условий способа для контроля соответствия размера частиц размолотых гранул размеру частиц внегранулярных наполнителей для способа с низким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя. Однако, поскольку для общепринятого способа с высоким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя уже возможно достигать приемлемой CU, дополнительная работа над новым способом не являлась оправданной.

Таблица 16. Распределение размеров частиц для партий с вальцеванием

Наименование образца	D (10) (мкм)	D (50) (мкм)	D (90) (мкм)
Cap-5, конечная смесь	8	110	595
Cap-15, размолотые гранулы	16	145	568
Cap-15, конечная смесь	18	126	238
Cap-16, размолотые гранулы	16	154	659
Cap-16, конечная смесь	18	131	279
Cap-17, размолотые гранулы	15	165	786
Cap-17, конечная смесь	14	146	780
Cap-18, размолотые гранулы	31	253	864
Cap-18, конечная смесь	17	173	832

Размер пор сита для API

Размер частиц API также может влиять на однородность содержания, поскольку меньшие частицы API проявляют тенденцию к лучшему диспергированию. Кристаллы API соли HCl соединения 1 проявляют тенденцию к агломерации, и способ смешивания являлся слишком мягким для разрушения больших агломератов, так что пропускание порошка API через сетчатое сито перед смешиванием являлось эффективным способом для разрушения больших агломератов.

Для исходного способа с высоким соотношением внутригранулярного/внегранулярного наполнителя, для партии Cap-5 пропускали API через сито 60 меш (250 мкм) и получили приемлемое CU %RSD (3,1%); однако, при увеличении для Cap-17 размера пор сита для API до 30 меш (595 мкм), CU %RSD увеличивалось до 5,8%. При уменьшении для Cap-18 размера пор сита для API обратно до 60 меш (250 мкм), CU % RSD возвращалось к 2,9%. Таким образом, пропускание API через сито с меньшим размером пор может улучшать однородность содержания для партий с вальцеванием.

В общем, для способа вальцевания, пропускание API через сито 60 меш, а не 30 меш, являлось важ-

ным для однородности содержания составов с низкой дозировкой.

6.6 Оценка и изготовление составов

Сар-5 и Сар-7 имели сходные композиции составов, но их подвергали различным способам грануляции. Состав с влажной грануляцией (Сар-7) имел на 0,7% больший исходный уровень общего количества примесей, чем состав с вальцеванием (Сар-5), возможно, из-за того, что увлажнение и сушка в способе влажной грануляции индуцировали больше химической дегградации; в то время как скорости роста общего количества примесей двух партий являлись сходными во время исследования стабильности. Оба состава нуждались в десиканте для поддержания подходящего срока хранения. В общем, способ влажной грануляции подвергал большему риску химическую стабильность, чем способ вальцевания. Для хиральной чистоты, два состава являлись сходными.

Пригодность для промышленного изготовления оценивали по однородности содержания и количественному определению. На основании данных разработки способа, несмотря на то, что партии с влажной грануляцией имели лучшую однородность содержания (CU %RSD), чем для способа вальцевания, однородность содержания для партий с вальцеванием все еще являлась приемлемой. Вальцевание имело меньший риск потери АРІ (количественное определение), чем способ влажной грануляции, поскольку способ вальцевания был намного проще.

Поскольку растворимость АРІ соли HCl соединения 1 являлась относительно высокой, по сравнению с предполагаемыми уровнями дозирования, риск для растворения продукта лекарственного средства был низким. На фиг. 5 показана результативность (профиль растворения) для составов с двумя способами грануляции. Несмотря на то, что партия с влажной грануляцией (Сар-10) имела более быструю скорость растворения, партия с вальцеванием (Сар-5) все еще имела достаточно хорошую скорость растворения.

Вальцевание и состав Сар-5 выбраны для дальнейшей оценки. В следующих трех таблицах перечислены композиции составов для различных дозировок. Поскольку десикант являлся необходимым, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), а не желатин, выбрана в качестве материала оболочки капсулы, поскольку желатиновые капсулы могут трескаться в присутствии десиканта во время хранения.

Таблица 17. Состав капсул, дозировка 0,1 мг

Компоненты	Функция	Торговое наименование	Стандарт качества	Количество на капсулу	
				(мг)	(%)
Соединение 1, соль HCl	Активный ингредиент			0,107	0,142%
Маннит	Наполнитель	Pearlitol 200 SD	USP/ Ph. Eur./JP	54,64	72,86%
Прежелатинизированный крахмал	Связующее средство	Starch 1500	NF/Ph. Eur.	15,00	20,00%
Кросповидон	Дезинтегрирующее средство	Kollidon CL	NF/Ph. Eur./JP	2,25	3,00%
Диоксид кремния	Способствующее скольжению средство	Aerosil 200	NF/Ph. Eur./JP	0,75	1,00%
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее средство	PRUV	NF/Ph. Eur./JP	2,25	3,00%
Масса наполнения капсулы				75,0	
НРМС капсула, размер 4, непрозрачная белая	Оболочка капсулы	Vcaps Plus	USP/NF/EP/JP	38,0	
Общая масса капсулы				113,0 ¹	100,0%

¹ Приблизительная масса заполненной капсулы на основании массы капсулы 38,0 мг.

Таблица 18. Состав капсул, дозировка 0,5 мг

Компоненты	Функция	Торговое наименование	Стандарт качества	Количество на капсулу	
				(мг)	(%)
Соединение 1, соль HCl	Активный ингредиент			0,534	0,712%
Маннит	Наполнитель	Pearlitol 200 SD	USP/ Ph. Eur./JP	54,22	72,29%
Прежелатинизированный Крахмал	Связующее средство	Starch 1500	NF/Ph. Eur.	15,00	20,00%
Кросповидон	Дезинтегрирующее средство	Kollidon CL	NF/Ph. Eur./JP	2,25	3,00%
Диоксид кремния	Способствующее скольжению средство	Aerosil 200	NF/Ph. Eur./JP	0,75	1,00%
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее средство	PRUV	NF/Ph. Eur./JP	2,25	3,00%
Масса наполнения капсулы				75,0	
НРМС капсула, размер 4, шведский оранжевый	Оболочка капсулы	Vcaps Plus	USP/NF/EP/JP	38,0	
Общая масса капсулы				113,0 ¹	100,0%

¹ Приблизительная масса заполненной капсулы на основании массы капсулы 38,0 мг.

Таблица 19. Состав капсул, дозировка 1,5 мг

Компоненты	Функция	Торговое наименование	Стандарт качества	Количество на капсулу	
				(мг)	(%)
Соединение 1, соль HCl	Активный ингредиент			1,602	0,712%
Маннит	Наполнитель	Pearlitol 200 SD	USP/ Ph. Eur./JP	162,65	72,29%
Прежелатинизированный Крахмал	Связующее средство	Starch 1500	NF/Ph. Eur.	45,00	20,00%
Кросповидон	Дезинтегрирующее средство	Kollidon CL	NF/Ph. Eur./JP	6,75	3,00%
Диоксид кремния	Способствующее скольжению средство	Aerosil 200	NF/Ph. Eur./JP	2,25	1,00%
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее средство	PRUV	NF/Ph. Eur./JP	6,75	3,00%
Масса наполнения капсулы				225,0	
НРМС капсула, размер 1, шведский оранжевый	Оболочка капсулы	Vcaps Plus	USP/NF/EP/JP	75,0	
Общая масса капсулы				300,0 ¹	100,0%

¹ Приблизительная масса заполненной капсулы на основании массы капсулы 75,0 мг.

На фиг. 6 показана технологическая схема способа вальцевания для вышеуказанных партий. Описание способа изготовления для капсул соли HCl соединения 1 представлено ниже: (i) соль HCl соединения 1 предварительно смешивают с небольшой порцией прежелатинизированного крахмала, затем смешивают с оставшимися внутригранулярными наполнителями (прежелатинизированным крахмалом, маннитом, кросповидоном, диоксидом кремния, стеарилфумаратом натрия); (ii) внутригранулярную смесь пропускают через вальцовый пресс; (iii) внегранулярный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия пропускают через сито и добавляют к гранулам, и смешивают; и (iv) капсулу подходящего размера заполняют до указанной массы.

Три партии масштаба 3 кг (Cap-19, Cap-20, Cap-21, дозировка 0,1 мг, 0,5 мг, и 1,5 мг соответственно) изготавливали и упаковывали. В следующей таблице перечислены результаты для стабильности партий. Капсулы упаковывали в 100СС непрозрачные бутылки из полиэтилена высокой плотности (HDPE), снабженные индукционно запаиваемыми прокладками и полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия, с защитой от вскрытия детьми. Каждая бутылка содержала 21 капсулу и 2 г десиканта.

Таблица 20. Результаты для партий

Партия #	Дозировка	Анализ (% LC)	CU %RSD	AV
Cap-19	0,1 мг	96,1%	2,43%	8,4
Cap-20	0,5 мг	97,2%	1,61%	3,8
Cap-21	1,5 мг	96,2%	1,89%	5,5

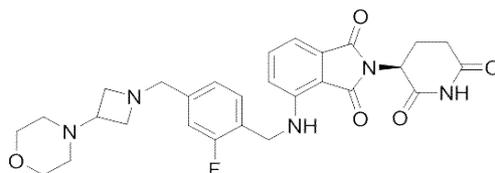
Объем вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, не предназначен для ограничения конкретными вариантами осуществления, представленными в примерах, которые предназначены в качестве иллюстраций нескольких аспектов представленных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, охвачены настоящим раскрытием. Действительно, различные модификации вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в дополнение к вариантам, показанным и раскрытым в настоящем документе, станут очевидными специалисту в данной области и предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения.

Процитирован ряд ссылок, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

1) соединение 1



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в количестве от 0,05 до 2% мас./мас.;

2) смесь маннита и крахмала в количестве от 85 до 99,7% мас./мас.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая:

3) дезинтегрирующее средство в количестве от 0 до 6% мас./мас.;

4) способствующее скольжению средство в количестве от 0 до 2% мас./мас. и

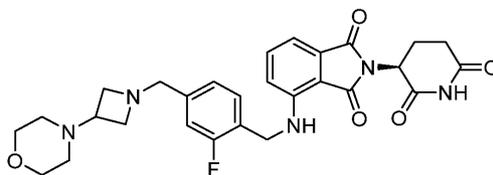
- 5) смазывающее средство в количестве от 0 до 10% мас./мас.
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, в которой соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль соединения 1.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой гидрохлоридная соль соединения 1 представляет собой кристаллическую гидрохлоридную соль соединения 1.
5. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой гидрохлоридная соль соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, содержащим пики при 15,1, 16,3 и 20,7° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, в которой количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 1% мас./мас.
7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой количество соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,14 до 0,71% мас./мас.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, в которой крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, в которой количество маннита составляет от 67 до 77,7% мас./мас. и количество крахмала составляет от 18 до 22% мас./мас.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, в которой количество смеси маннита и крахмала составляет от 90 до 95% мас./мас.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой количество маннита составляет от 71 до 74% мас./мас., и количество крахмала составляет от 19 до 21% мас./мас.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, в которой количество смеси маннита и крахмала составляет от 91,5 до 93% мас./мас.
13. Фармацевтическая композиция по п.12, в которой количество маннита составляет от 71,5 до 73% мас./мас. и количество крахмала составляет 20% мас./мас.
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, в которой массовое соотношение крахмала и маннита составляет от 1:3 до 1:4.
15. Фармацевтическая композиция по п.14, в которой массовое соотношение крахмала и маннита составляет 1:3,6.
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-15, в которой дезинтегрирующее средство представляет собой кросповидон.
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-16, в которой количество дезинтегрирующего средства составляет от 1 до 5% мас./мас.
18. Фармацевтическая композиция по п.17, в которой количество дезинтегрирующего средства составляет 3% мас./мас.
19. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-18, в которой способствующее скольжению средство представляет собой диоксид кремния.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-19, в которой количество способствующего скольжению средства составляет от 0,5 до 1,5% мас./мас.
21. Фармацевтическая композиция по п.20, в которой количество способствующего скольжению средства составляет 1% мас./мас.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-21, в которой смазывающее средство представляет собой стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту или стеарат магния.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-22, в которой количество смазывающего средства составляет от 1,5 до 7,5% мас./мас.
24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой количество смазывающего средства составляет от 3 до 5% мас./мас.
25. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве 72,86% мас./мас. и прежелатинизированный крахмал в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас.; 4) диоксид кремния в количестве 1% мас./мас. и 5) стеарилфумарат натрия в количестве 3% мас./мас.
26. Фармацевтическая композиция по п.25, имеющая общую массу 75 мг.
27. Фармацевтическая композиция по п.26, которая содержится в капсуле размера 4.
28. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,71% мас./мас.; 2) маннит в количестве 72,29% мас./мас. и прежелатинизированный крахмал в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас.; 4) диоксид кремния в количестве 1% мас./мас. и 5) стеарилфумарат натрия в количестве 3% мас./мас.
29. Фармацевтическая композиция по п.28, имеющая общую массу 75 мг.
30. Фармацевтическая композиция по п.29, которая содержится в капсуле размера 4.
31. Фармацевтическая композиция по п.28, имеющая общую массу 225 мг.
32. Фармацевтическая композиция по п.31, которая содержится в капсуле размера 1.

33. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве 71,86% мас./мас. и прежелатинизированный крахмал в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве 5% мас./мас.

34. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве 75,86% мас./мас. и прежелатинизированный крахмал в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас. и 4) стеарат магния в количестве 1% мас./мас.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая:

1) соединение 1



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в количестве от 0,05 до 2% мас./мас. и 2) смесь маннита и целлюлозы в количестве от 85 до 99,7% мас./мас.

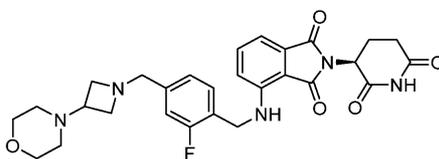
36. Фармацевтическая композиция по п.35, дополнительно содержащая: 3) дезинтегрирующее средство в количестве от 0 до 6% мас./мас. и 4) смазывающее средство в количестве от 0 до 10% мас./мас.

37. Фармацевтическая композиция по п.35, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве 73,86% мас./мас., микрокристаллическую целлюлозу в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас. и 4) стеарилфумарат натрия в количестве 3% мас./мас.

38. Фармацевтическая композиция по п.35, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) маннит в количестве 71,86% мас./мас., микрокристаллическую целлюлозу в количестве 20% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 3% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве 5% мас./мас.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая:

1) соединение 1



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,05 до 2% мас./мас. и 2) целлюлозу в количестве от 75 до 95% мас./мас.

40. Фармацевтическая композиция по п.39, дополнительно содержащая: 3) дезинтегрирующее средство в количестве от 0 до 20% мас./мас. и 4) смазывающее средство в количестве от 0 до 10% мас./мас.

41. Фармацевтическая композиция по п.39, содержащая: 1) гидрохлоридную соль соединения 1 в количестве 0,14% мас./мас.; 2) микрокристаллическую целлюлозу в количестве 84,86% мас./мас.; 3) кросповидон в количестве 10% мас./мас. и 4) стеариновую кислоту в количестве 5% мас./мас.

42. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-41 нуждающемуся в этом пациенту.

43. Способ по п.42, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжжскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

44. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-41 для лечения гематологического злокачественного новообразования, предусматривающего введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции нуждающемуся в этом пациенту.

45. Применение по п.44, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжжскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому

(DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелколимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

46. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-41, предусматривающий стадии: (i) смешивания соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли с первой порцией наполнителя(ей) (внутригранулярного наполнителя) и водой для формирования влажных гранул; (ii) сушки и затем размалывания гранул и (iii) смешивания размолотых гранул с оставшимся наполнителем(ями) (внегранулярным наполнителем) для формирования конечной смеси; причем соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не более чем 33:67.

47. Способ по п.46, в котором соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет 23:77.

48. Способ по п.46 или 47, в котором соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль пропускают через сито 60 меш или сито с меньшим размером пор, до стадии (i).

49. Способ по любому из пп.46-48, в котором размер частиц размолотых гранул совпадает с размером частиц главного компонента внегранулярного наполнителя.

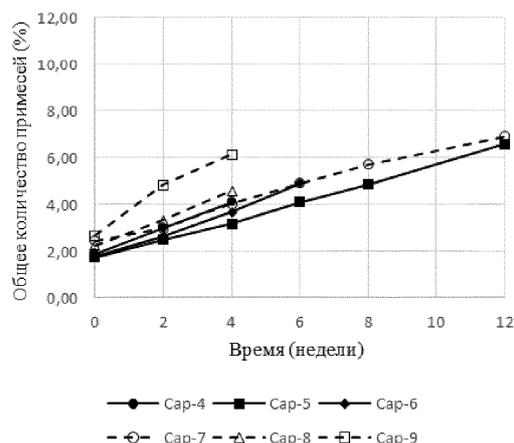
50. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-41, предусматривающий стадии: (i) смешивания соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли с первой порцией наполнителя(ей) (внутригранулярного наполнителя) для формирования внутригранулярной смеси; (ii) пропускания внутригранулярной смеси через вальцовый пресс для формирования сухих гранул и (iii) смешивания сухих гранул с оставшимся наполнителем (внегранулярным наполнителем) для формирования конечной смеси; причем соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет не менее чем 67:33.

51. Способ по п.50, в котором соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль пропускают через сито 60 меш или сито с меньшим размером пор, до стадии (i).

52. Способ по п.51, в котором соотношение внутригранулярного/внегранулярного наполнителя составляет 98:2.

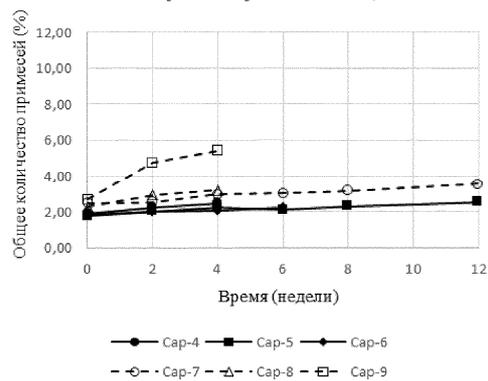
Химическая стабильность (общее количество примесей) прототипических составов в течение вплоть до 12 недель

Общее количество примесей при 40°C/75% RH, без десиканта



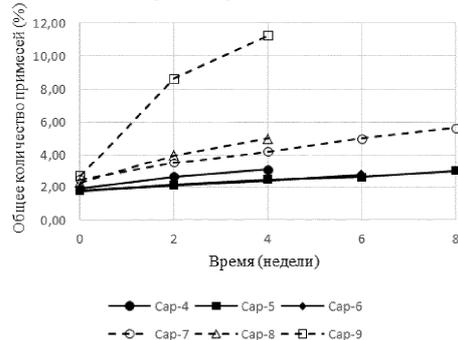
Фиг. 1А

Общее количество примесей при 40°C/75% RH, с десикантом



Фиг. 1В

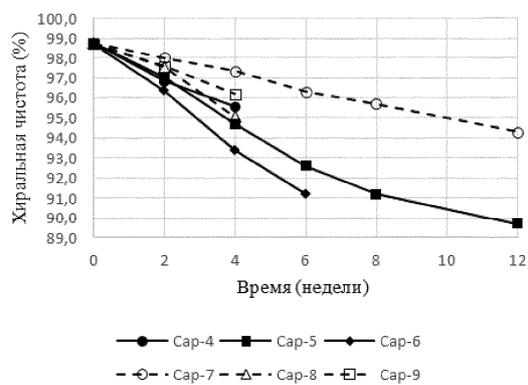
Общее количество примесей при 50°C/75% RH, с десикантом



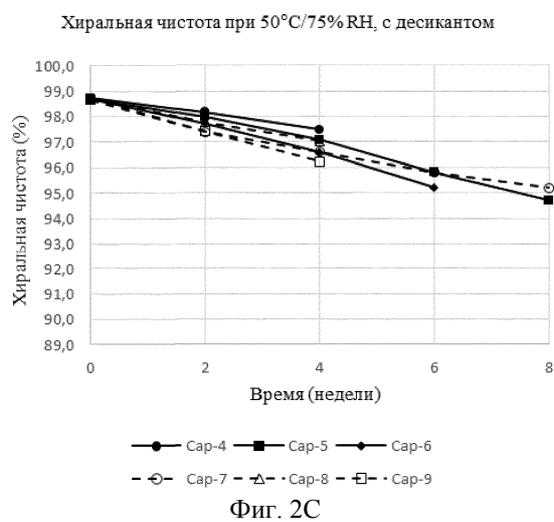
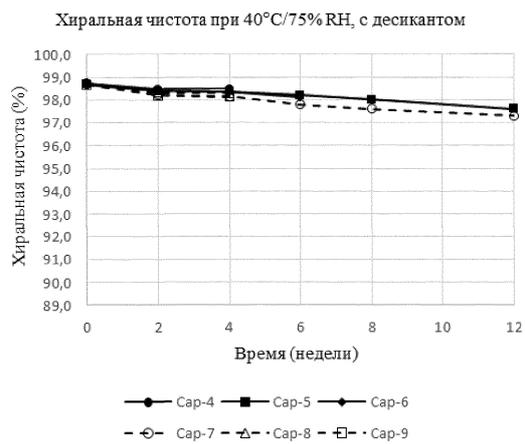
Фиг. 1С

Данные хиральной стабильности прототипических составов в течение вплоть до 12 недель

Хиральная чистота при 40°C/75% RH, без десиканта



Фиг. 2А



Технологические схемы способа влажной грануляции



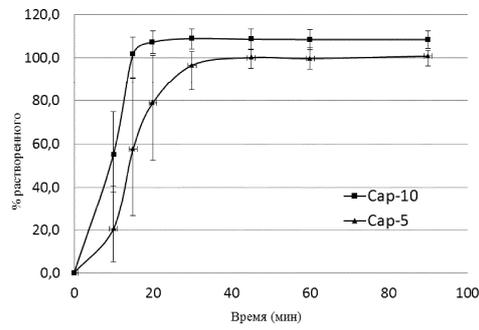
Фиг. 3

Технологические схемы способа RC



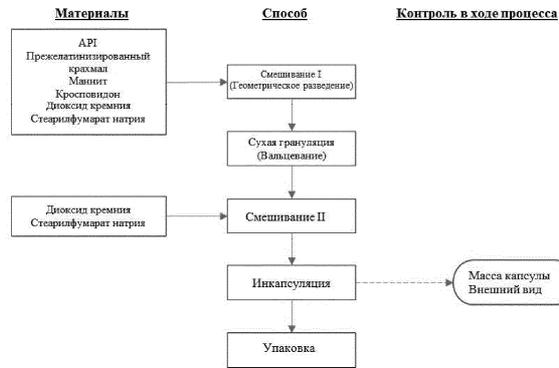
Фиг. 4

Профили растворения партии вальцевания (Сар-5) и партии влажной грануляции с большим усилием сдвига (Сар-10)



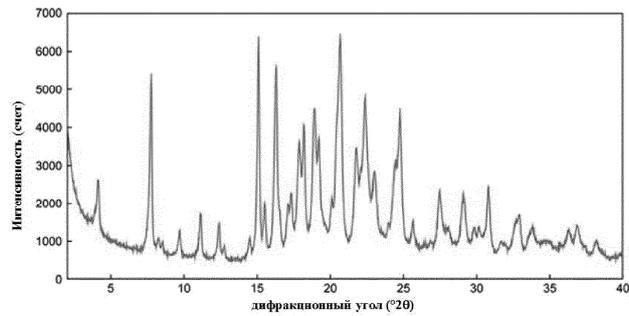
Фиг. 5

Технологическая схема способа вальцевания для партий составов Сар-5



Фиг. 6

XRPD формы А гидрохлоридной соли соединения 1



Фиг. 7

