

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393111 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.02

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.05

(54) СОСТАВ С СОТОРАСИБОМ

(31) 63/184,941; 63/212,316

(32) 2021.05.06; 2021.06.18

(33) US

(86) PCT/US2022/027830

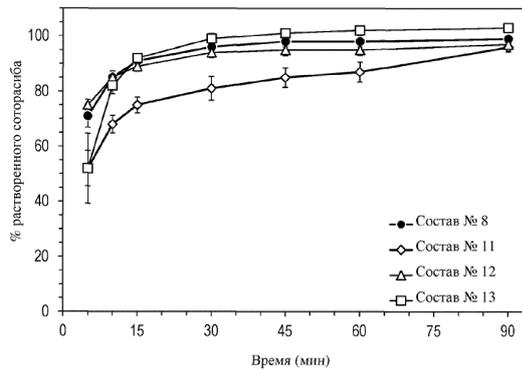
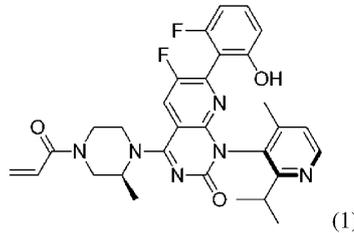
(87) WO 2022/235904 2022.11.10

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Альварес-Нуньес Фернандо Антонио,
Бао Цземинь, Чамарти Сай Прасант,
Даурио Доминик Пол, Дуггирала
Нага, Хаук Бретт Э., Кианг Юан-Хон,
Олсофски Энджела, Савант Намита
(US)

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

(57) Настоящее изобретение предусматривает составы, содержащие соторасиб (1), разбавитель, разрыхлитель и скользящее вещество.



202393111
A1

202393111
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579648EA/032

СОСТАВ С СОТОРАСИБОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/184941, поданной 6 мая 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/212316, поданной 18 июня 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] С момента его идентификации в качестве одного из первых онкогенов человека в 1982 году (Der *et al.*, 1982) KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена) оказался в центре внимания обширных академических и промышленных исследований как ключевой узел пути передачи сигнала MAPK, как трансформирующий фактор в сети параллельных эффекторных путей (например, PI3K/AKT) (Vojtek *et al.*, 1998) и в качестве потенциальной мишени для противораковых средств (Malumbres *et al.*, 2003). Несмотря на прогресс в разработке ингибиторов вышестоящих и нижестоящих узлов пути MAPK (например, EGFR (Sridhar *et al.*, 2003), BRAF (Holderfield *et al.*, 2014) и MEK (Caunt *et al.*, 2015)), белок KRAS, как показало время, оказался устойчивым к прямому ингибированию.

[0003] KRAS представляет собой G-белок, который связывает внеклеточную митогенную передачу сигналов с внутриклеточными про-пролиферативными ответами. KRAS служит внутриклеточным переключателем “вкл/выкл”. Стимуляция митогеном индуцирует связывание GTP с KRAS, вызывая конформационные изменения, которые позволяют KRAS взаимодействовать с нижестоящими эффекторными белками, что приводит к клеточной пролиферации. Обычно про-пролиферативная передача сигналов регулируется под действием белков, активирующих ГТФазу (GAP), которые возвращают KRAS в его GDP-связанное, непролиферативное состояние. Мутации в KRAS нарушают регулируемый цикл KRAS между этими GDP- и GTP-связанными состояниями, что приводит к накоплению GTP-связанного активного состояния и нарушению регуляции клеточной пролиферации (Simanshu *et al.*, 2017).

[0004] Попыткам разработать ингибиторы мутированных белков KRAS, как показало время, препятствовало отсутствие пригодных для воздействия лекарственных средств карманов на поверхности белка (Cox *et al.*, 2014). Последующие открытия в этой области привели к новым значительным усилиям в исследованиях ингибиторов KRAS, кульминацией которых недавно стало начало клинических испытаний ингибиторов KRAS на людях. См. <https://clinicaltrials.gov/>: например, NCT03600883 и NCT04185883 (соторасиб, AMG 510) (по состоянию на 23 апреля 2021 г.). Эти усилия недавно завершились подачей в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США заявки на новое лекарственное средство соторасиб (пресс-релиз Amgen, 16 декабря 2020 г.;

releases/2020/12/amgen-submits-sotorasib-new-drug-application-to-u-s--fda-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation, по состоянию на 21 апреля 2021 г.).

[0005] Соответственно, существует потребность в составах соторасиба, подходящих для пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В данном документе предусмотрены составы соторасиба. В одном аспекте в данном документе описаны составы, содержащие соторасиб, разбавитель в количестве, составляющем 40-95% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-5% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,25-5% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 1-20% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 20-45% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес).

[0007] В другом аспекте составы, описанные в данном документе, предназначены для применения в качестве лекарственного препарата или для лечения рака.

[0008] В другом аспекте в данном документе описан способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соторасиба, предусмотренного в виде состава, описанного в данном документе, где состав предусматривает терапевтически эффективное количество в одной или нескольких единицах дозы.

[0009] Термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо. Термины "субъекты" и "пациенты" используются в данном документе взаимозаменяемо.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] На фигуре 1 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 1 (1% (вес/вес), 1 мг соторасиба).

[0011] На фигуре 2 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 2 (37,5% (вес/вес), 240 мг соторасиба).

[0012] На фигуре 3 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 3 (50% (вес/вес), 360 мг соторасиба).

[0013] На фигуре 4 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 4 (30% (вес/вес), 180 мг соторасиба).

[0014] На фигуре 5 представлен график, на котором показан профиль растворения

(процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 5 (40% (вес/вес), 360 мг соторасиба).

[0015] На фигуре 6 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 6 (20% (вес/вес), 30 мг соторасиба).

[0016] На фигуре 7 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 7 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба).

[0017] На фигуре 8 представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 8 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба).

[0018] На фигуре 9А представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 9а (32% (вес/вес), 240 мг соторасиба).

[0019] На фигуре 9В представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 9b (32% (вес/вес), 240 мг соторасиба).

[0020] На фигуре 10А представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 10а (32% (вес/вес), 320 мг соторасиба, партия (а)).

[0021] На фигуре 10В представлен график, на котором показан профиль растворения (процент растворенного вещества с течением времени) соторасиба, предусмотренного в составе № 10b (32% (вес/вес), 320 мг соторасиба, партия (b)).

[0022] На фигуре 11 представлен график, на котором показаны профили растворения для следующих составов соторасиба: (i) состав № 8); (ii) состав № 11; (iii) состав № 12; (iv) состав № 13.

[0023] На фигуре 12А представлен график зависимости прочности таблетки на радиальный разрыв (RTS) от доли твердого вещества таблетки (также называемой уплотняемостью) для смесей плацебо на основе МСС и лактозы.

[0024] На фигуре 12В представлен график зависимости прочности таблетки на радиальный разрыв (RTS) от давления прессования (также называемой таблетлируемостью) для смесей плацебо на основе МСС и лактозы.

[0025] На фигуре 13А представлен график зависимости прочности таблетки на радиальный разрыв (RTS) от доли твердого вещества (SF) таблетки (также называемой уплотняемостью) для отдельных компонентов, в том числе Avicel PH102, лактозы 313 и соторасиба.

[0026] На фигуре 13В представлен график зависимости прочности таблетки на радиальный разрыв (RTS) от давления прессования (также называемого таблетлируемостью) для отдельных компонентов, в том числе Avicel PH102, лактозы 313 и соторасиба.

[0027] На фигуре 14А представлен график, на котором показан профиль энергии текучести отдельных компонентов, в том числе Avicel PH102, лактозы 313 и соторасиба.

[0028] На фигуре 14В представлен график, на котором показано изменение объема (%) в зависимости от приложенного напряжения для отдельных компонентов, в том числе Avicel PH102, лактозы 313 и соторасиба.

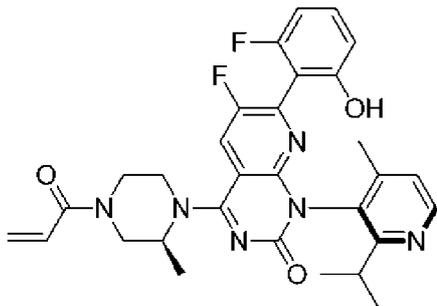
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0029] Настоящее изобретение частично основано на открытии того, что раскрытые в данном документе составы, содержащие соторасиб и определенные вспомогательные вещества в определенных количествах, приводят к получению составов с немедленным высвобождением.

[0030] Кроме того, настоящее изобретение частично основано на открытии того, что соотношение пластичных и хрупких вспомогательных веществ в составе с соторасибом, например в форме таблетки, может влиять на физические свойства такого состава. Например, как показано в данном документе, было обнаружено, что состав с соторасибом, содержащий большее количество пластичного вспомогательного вещества (например, микрокристаллической целлюлозы) и меньшее количество хрупкого вспомогательного вещества (например, лактозы), имеет проблемы с распадаемостью, влияющие на эффективность состава. Напротив, было обнаружено, что состав с соторасибом, например в форме таблетки, с меньшим количеством пластичного вспомогательного вещества и большим количеством хрупкого вспомогательного вещества имеет низкую прочность на разрыв. Соответственно, для подходящего состава требуется правильное равновесие между общей хрупкостью и пластичностью. Как проиллюстрировано в данном документе, предусмотрены составы таблеток соторасиба, в которых соотношение пластичного вспомогательного вещества и хрупкого вспомогательного вещества не имеет вышеупомянутых проблем с прочностью на разрыв и распадаемостью таблеток.

Составы

[0031] Соторасиб представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует мутантный белок *KRAS G12C*. Соторасиб также известен как AMG 510 или 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он и характеризуется следующей структурой:



[0032] В одном аспекте в данном документе описан состав, содержащий соторасиб,

разбавитель в количестве, составляющем 50-95% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-5% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,25-5% (вес/вес). В другом аспекте в данном документе описан состав, содержащий соторасиб, разбавитель в количестве, составляющем 40-95% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-5% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,25-5% (вес/вес).

[0033] В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем от 1% до приблизительно 50% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 1-20% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 20-45% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 21-45% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 30-40% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49% или приблизительно 50% (вес/вес) от всего состава.

[0034] В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем от 1 мг до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем от 1 мг до 360 мг, от 30 мг до 120 мг, от 180 мг до 320 мг или от 30 мг до 320 мг. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно

250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем приблизительно 30 мг, или приблизительно 120 мг, или приблизительно 180 мг, или приблизительно 240 мг, или приблизительно 320 мг, или приблизительно 360 мг.

[0035] Описанные в данном документе составы содержат один или несколько разбавителей. Иллюстративные разбавители предусматривают без ограничения лактозу, двухосновный фосфат кальция (DCP), маннит, сорбит, ксилит, карбонат кальция, карбонат магния, трехосновный фосфат кальция, трегалозу, микрокристаллическую целлюлозу и крахмал. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, микрокристаллической целлюлозы и крахмала. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и крахмала. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) и маннита. В некоторых вариантах осуществления крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал. В некоторых вариантах осуществления лактоза представляет собой моногидрат лактозы.

[0036] В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем от 40% до приблизительно 95% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем от 50% до приблизительно 95% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем от 50% до приблизительно 90% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем от приблизительно 61% до приблизительно 91% (вес/вес), или от приблизительно 68% до приблизительно 84% (вес/вес), или приблизительно 51-77% (вес/вес), или 58-70% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разбавитель в количестве, составляющем приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74%, приблизительно 75%, приблизительно 76% или приблизительно 77%, или приблизительно 78%, или приблизительно 79%, или приблизительно 80%, или приблизительно 81%, или

приблизительно 82%, или приблизительно 83%, или приблизительно 84%, или приблизительно 85%, или приблизительно 86%, или приблизительно 87%, или приблизительно 88%, или приблизительно 89%, или приблизительно 90% (вес/вес).

[0037] Компоненты состава (например, разбавитель) в целом можно классифицировать по способу их деформации под действием сжимающей силы: либо хрупкое разрушение, либо пластическая деформация. Степень деформации хрупкого материала не зависит от скорости и продолжительности события прессования (то есть приложенного прессования), что дает значение чувствительности к скорости деформации для таких материалов, равное 0% (нулю). Деформация пластичного материала зависит от скорости и продолжительности события прессования, и это описывается чувствительностью к скорости деформации. При разработке состава таблеток необходимо применять смесь компонентов: некоторые из них характеризуются хрупкостью, чтобы свести к минимуму чувствительность к скорости деформации, а некоторые характеризуются умеренной пластичностью, чтобы увеличить поверхности, доступные для образования связей при прессовании. Вспомогательные вещества можно классифицировать, используя среднее значение предела текучести по Хеккелю, определенное, например, согласно Zhang et al., 2017, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Вспомогательное вещество со средним значением предела текучести по Хеккелю, составляющим более 125 МПа, считается хрупким вспомогательным веществом. Вспомогательное вещество со средним значением предела текучести по Хеккелю, составляющим менее 125 МПа, считается пластичным вспомогательным веществом. В некоторых вариантах осуществления пластичное вспомогательное вещество имеет среднее значение предела текучести по Хеккелю, составляющее менее 100 МПа. В некоторых вариантах осуществления хрупкое вспомогательное вещество имеет среднее значение предела текучести по Хеккелю, составляющее более 150 МПа. В некоторых вариантах осуществления пластичное вспомогательное вещество имеет среднее значение предела текучести по Хеккелю, составляющее от 50 МПа до 125 МПа. В некоторых вариантах осуществления хрупкое вспомогательное вещество имеет среднее значение предела текучести по Хеккелю, составляющее от более 125 МПа до 350 МПа.

[0038] В некоторых вариантах осуществления составы содержат пластичный разбавитель. Иллюстративные пластичные разбавители предусматривают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу и крахмал. В некоторых вариантах осуществления крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.

[0039] В некоторых вариантах осуществления составы содержат хрупкий разбавитель. Иллюстративные хрупкие разбавители предусматривают без ограничения лактозу, двухосновный фосфат кальция (DCP), маннит, сорбит, ксилит, карбонат кальция, карбонат магния, трехосновный фосфат кальция и трегалозу. В некоторых вариантах осуществления хрупкий разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) или маннита. В некоторых вариантах

осуществления хрупкий разбавитель представляет собой лактозу. В некоторых вариантах осуществления лактоза представляет собой моногидрат лактозы.

[0040] В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю находится в диапазоне от 2,5:1 до 3,5:1 (например, 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 или 3,5:1). В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю находится в диапазоне от 2,7:1 до 3,3:1. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю составляет 3:1.

[0041] В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,2:1 до 1,7:1 (например, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1 или 1,7:1). В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,4:1 до 1,5:1.

[0042] В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, и где (а) при условии присутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется (1) первым массовым отношением пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю, которое больше или равно 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1; и (2) вторым массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, взятым вместе, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше, чем первое отношение; или (b) при условии отсутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше чем 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, и где первое отношение больше или равно 3:1, и второе отношение больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1. В некоторых вариантах осуществления разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и не включает хрупкий разбавитель, и где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1.

[0043] В некоторых вариантах осуществления составы содержат целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу) в диапазоне от приблизительно 50% до приблизительно 75% (вес/вес) от всего состава, включая любое целое число между указанным диапазоном. В некоторых вариантах осуществления составы содержат целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу) в количестве, составляющем

приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74% или приблизительно 75% (вес/вес).

[0044] В некоторых вариантах осуществления составы содержат лактозу (например, моногидрат лактозы) в диапазоне от приблизительно 19% до приблизительно 55% (вес/вес) от всего состава, включая любое целое число между указанным диапазоном. В некоторых вариантах осуществления составы содержат лактозу (например, моногидрат лактозы) в количестве, составляющем приблизительно 19%, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49%, приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54% или приблизительно 55%.

[0045] В некоторых вариантах осуществления составы содержат 57% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы и 19% (вес/вес) моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 57% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы и 7% (вес/вес) моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 44% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы и 14,5% (вес/вес) моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 34,5% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы и 11,5% (вес/вес) моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 57% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы и 9% (вес/вес) моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 56% (вес/вес) микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления составы не содержат лактозу.

[0046] В некоторых вариантах осуществления массовое процентное отношение микрокристаллической целлюлозы к моногидрату лактозы в составах составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, включая все вариации соотношений в пределах указанного диапазона. В других вариантах осуществления массовое процентное отношение микрокристаллической целлюлозы к лактозе в составах составляет приблизительно 3:1.

Разрыхлитель

[0047] Описанные в данном документе составы содержат разрыхлитель.

Иллюстративные разрыхлители предусматривают без ограничения сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу натрия), сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), натрия крахмалгликолят, прежелатинизированный крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и алюмосиликат магния и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель включает одно или несколько из кроскармеллозы натрия или натрия крахмалгликолята.

[0048] В некоторых вариантах осуществления составы содержат разрыхлитель в количестве, составляющем от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат разрыхлитель в количестве, составляющем 3-5% (вес/вес) или 2-4% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления количество разрыхлителя в составах составляет приблизительно 0,5%, или приблизительно 0,6%, или приблизительно 0,7%, или приблизительно 0,8%, или приблизительно 0,9%, или приблизительно 1%, или приблизительно 2%, приблизительно 3%, или приблизительно 4%, или приблизительно 5% (вес/вес) от всего состава. В некоторых вариантах осуществления составы содержат разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат кроскармеллозу натрия в количестве, составляющем приблизительно 3% (вес/вес).

Скользящее вещество

[0049] Описанные в данном документе составы содержат скользящее вещество. Примеры скользящих веществ включают без ограничения стеарат магния, стеарат кальция, олеиновую кислоту, каприловую кислоту, стеариновую кислоту, изовалерат магния, лаурат кальция, пальмитат магния, бегеновую кислоту, бегенат глицерина, стеарат глицерина, стеарилфумарат натрия, стеарилфумарат калия, стеарат цинка, олеат натрия, стеарат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, тальк, полиэтиленгликоль и гидрогенизированное растительное масло. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

[0050] Количество скользящего вещества в составах находится в диапазоне от приблизительно 0,25% до приблизительно 5% (вес/вес) от всего состава. В некоторых вариантах осуществления составы содержат разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-3% (вес/вес) или приблизительно 0,5-1,5% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления количество скользящего вещества в составе составляет приблизительно 0,25%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9%, приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4% или приблизительно 5% (вес/вес) от всего состава.

[0051] В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 16-24% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,4-3,6% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,8-1,2% (вес/вес). В некоторых вариантах

осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 18-22% (вес/вес) соторасиба, разбавитель в количестве, составляющем 68-84% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,7-3,3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,9-1,1% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 30 мг. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 120 мг.

[0052] В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 26-38% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,4-3,6% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,8-1,2% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 29-35% (вес/вес) соторасиба, разбавитель в количестве, составляющем 58-70% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,7-3,3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,9-1,1% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 32% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 64% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 240 мг. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 320 мг.

Композиция для нанесения покрытия

[0053] В некоторых вариантах осуществления состав покрыт композицией для нанесения покрытия. Композиция для нанесения покрытия может содержать, например, мембранообразующее средство (например, полимер), пластификатор (который обеспечивает пластичность, гибкость и растяжимость покрывающей мембраны), водорастворимую основу (например, лактозу или хлорид натрия), диспергирующее средство (которое предотвращает прилипание и агрегацию частиц или таблеток после нанесения покрытия). Эти компоненты можно растворить или диспергировать в подходящем растворителе, таком как вода, спирт и т. п. с получением композиции для нанесения покрытия.

[0054] Иллюстративные мембранообразующие средства предусматривают, например, водонерастворимый полимер или водорастворимый полимер. Мембранообразующее средство особо не ограничено, при условии, что оно является фармацевтически приемлемым и биосовместимым. Эти мембранообразующие средства можно добавлять по отдельности или в виде их комбинации в подходящем(-их) количестве(-ах).

[0055] Иллюстративные водонерастворимые полимеры предусматривают без ограничения дибензилфталат, дигексилфталат, бутилоктилфталат, пчелиный воск, карнаубский воск, цетиловый спирт, цетилстеариловый спирт, глицерилбегенат, липиды, жиры, смолы, такие как шеллак или подобные, производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, производные полиакрилата, такие как аминоалкилметакриловый сополимер (название продукта: Eudragit RS), производные полиметакрилата, такие как сополимер метакрилата (название продукта: Eudragit L), ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, полимолочную кислоту и полиглицолевую кислоту.

[0056] Иллюстративные водорастворимые полимеры предусматривают без ограничения гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кармеллозу натрия, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и поливиниловый спирт.

[0057] В некоторых вариантах осуществления композиция для нанесения покрытия содержит поливиниловый спирт. В некоторых вариантах осуществления композиция для нанесения покрытия дополнительно содержит одно или несколько из диоксида титана, полиэтиленгликоля, талька и красящего средства. Некоторые иллюстративные композиции для нанесения покрытия включают этилцеллюлозу, полиметакрилаты, а также продукты для нанесения покрытия, продаваемые OPADRY™. В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadry White 33628707, Opadry QX 321A180025 или Opadry II (33G28707). В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry White 33628707. В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry QX 321A180025. В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry II Yellow 85F120132. В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry II Yellow 85F120222-CN. В некоторых вариантах осуществления средство для нанесения покрытия представляет собой Opadry II Beige 85F170037.

[0058] В вариантах осуществления, где состав покрыт композицией для нанесения покрытия, массовые проценты вспомогательных веществ, обсуждаемые в данном документе, относятся к общей массе состава до применения композиции для нанесения покрытия.

Получение составов

[0059] Составы, раскрытые в данном документе, могут быть в любой форме, подходящей для перорального введения, в том числе без ограничения таблетки, капсуловидной таблетки, порошка или гранул, инкапсулированных в капсулы (например, мягкие или твердые желатиновые капсулы), облаток или любых вскрываемых лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе составы могут быть получены путем сухой грануляции, влажной грануляции,

экструзии расплава, заливки расплава или прямого прессования. В некоторых вариантах осуществления составы получают путем сухой грануляции или прямого прессования. В некоторых вариантах осуществления составы получают путем влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления составы получают путем сухой грануляции. В некоторых вариантах осуществления составы получают путем прямого прессования.

[0060] В некоторых вариантах осуществления составы прессуют в таблетку или капсуловидную таблетку. В соответствии с этими вариантами осуществления способ получения фармацевтической композиции может дополнительно включать стадию прессования. Подходящее оборудование для прессования предусматривает без ограничения мини-пресс, одиночный или двойной пуансон или ротационный таблеточный пресс, такой как среди прочего Killian, Korsch, Colton, Manesty, Stokes, Vector и т. п. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления. В некоторых вариантах осуществления таблетку или капсуловидную таблетку прессуют с использованием силы сжатия, обеспечивающей целевую прочность на раздавливание, составляющую от приблизительно 40 Н до приблизительно 150 Н, включая каждое целое число в пределах указанного диапазона. Иллюстративные значения прочности на раздавливание включают, например, от приблизительно 50 Н до приблизительно 130 Н, предпочтительно от приблизительно 70 Н до приблизительно 125 Н, включая каждое целое число в указанном диапазоне. В определенных вариантах осуществления таблетка дополнительно характеризуется истираемостью, составляющей приблизительно 1% или меньше, например от приблизительно 0,2% до приблизительно 1%.

[0061] Профиль растворения

[0062] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85% или больше) соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут, как измерено в тесте на растворение с использованием аппарата 2 USP <711> со скоростью лопасти 75 об/мин, при 37°C в среде для растворения, состоящей из 900 мл воды с pH 6,7, содержащей 50 мМ фосфата натрия и поверхностно-активное вещество для поддержания условий предельного разбавления. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой 0,2-0,5% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 80% соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 85% соторасиба в составе высвобождается в течение 15 минут. В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 120 мг, а среда для растворения содержит 0,2% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 240 мг, а среда для растворения содержит 0,5% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS). В некоторых вариантах осуществления составы содержат соторасиб в количестве, составляющем 320 мг, а среда для растворения содержит 0,5% (вес/об.)

додецилсульфата натрия (SDS).

Способы лечения

[0063] В данном документе предусмотрены способы лечения рака у пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соторасиба, предусмотренного в виде состава, описанного в данном документе, где состав предусматривает терапевтически эффективное количество в одной или нескольких единицах дозы. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько раковых клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соторасиба составляет 180 мг, 240 мг, 260 мг, 720 мг или 960 мг.

[0064] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 240 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество предусмотрено в двух единицах дозы (например, 2 таблетки x 120 мг).

[0065] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество предусмотрено в одной единице дозы (например, 1 таблетка x 240 мг).

[0066] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соторасиба составляет 960 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество предусмотрено в восьми единицах дозы (например, 8 таблеток x 120 мг). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество предусмотрено в четырех единицах дозы (например, 4 таблетки x 240 мг). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество предусмотрено в трех единицах дозы (например, 3 таблетки x 320 мг).

[0067] Используемые в данном документе термины "лечить", "лечение", "осуществление лечения" или "уменьшение интенсивности" относятся к терапевтическим видам лечения, целью которого является обратить вспять, облегчить, уменьшить интенсивность, подавить, замедлить или остановить прогрессирование или тяжесть состояния, ассоциированного с заболеванием или нарушением, например раком. Термин "осуществление лечения" включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного неблагоприятного эффекта или симптома состояния, заболевания или нарушения. Лечение обычно считается "эффективным", если снижается выраженность одного или нескольких симптомов или клинических маркеров. В качестве альтернативы, лечение является "эффективным", если прогрессирование заболевания уменьшается или останавливается. То есть "лечение" включает не только снижение степени проявления симптомов или маркеров, но также прекращение или по меньшей мере замедление прогресса или ухудшения симптомов по сравнению с тем, что можно было бы ожидать в отсутствие лечения. Полезные или необходимые клинические результаты предусматривают без ограничения ослабление одного или нескольких симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т. е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или

смягчение болезненного состояния, ремиссию (частичную или полную) и/или снижение уровня смертности.

[0068] Виды рака с *KRAS G12C*

[0069] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, отметим следующее: соторасиб представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует $KRAS^{G12C}$ (Hong et al., 2020, на 1208). Hong et al. сообщают, что "[до]клинические исследования продемонстрировали, что [соторасиб] ингибировал практически все выявляемое фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), ключевого последующего эффектора *KRAS*, что приводит к стойкой полной регрессии опухоли у мышей с опухолями *KRAS p.G12C*". (Там же, см. также Canon et al., 2019, и Lanman et al., 2020). Таким образом, в различных вариантах осуществления раскрыто применение соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг или 960 мг, в лечении рака, при котором одна или несколько клеток экспрессируют мутантный белок *KRAS G12C*.

[0070] Соторасиб оценивали в ходе исследования фазы 1 с эскалацией и расширением дозы с участием 129 субъектов с гистологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим раком с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством локального молекулярного тестирования опухолевых тканей, включая 59 субъектов с немелкоклеточным раком легкого, 42 субъектов с колоректальным раком и 28 субъектов с другими типами опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1208-1209). Hong et al. сообщают, что частота контроля заболевания (95% CI) составляет 88,1% для немелкоклеточного рака легкого, 73,8% для колоректального рака и 75,0% для других типов опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1213, таблица 3). Типами рака, демонстрирующими либо стабильное заболевание (SD), либо частичный ответ (PR), как сообщают Hong et al., были немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, рак неизвестной первичной локализации, рак ампулы толстого кишечника, рак желудка, рак тонкой кишки, синоназальный рак, рак желчных протоков или меланома (Hong et al., 2020, на стр. 1212 (фигура A), и дополнительное приложение (стр. 59 (фигура S5) и стр. 63 (фигура S6)).

[0071] Мутации *KRAS G12C* происходят со значениями частоты изменений, показанными в таблице ниже (Segami et al., 2012; Gao et al., 2013). Например, в таблице показано, что у 11,6% субъектов с немелкоклеточным раком легкого имеется рак, при котором одна или несколько клеток экспрессируют мутантный белок *KRAS G12C*. Соответственно, соторасиб, который специфически и необратимо связывается с $KRAS^{G12C}$, пригоден для лечения субъектов, имеющих рак, в том числе без ограничения виды рака, перечисленные в таблице ниже.

Таблица

Тип рака	Частота изменений
----------	-------------------

Немелкоклеточный рак легкого	11,6
Рак тонкой кишки	4,2
Рак червеобразного отростка	3,6
Колоректальный рак	3,0
Рак неизвестной первичной локализации	2,9
Рак эндометрия	1,3
Смешанные типы рака	1,2
Рак поджелудочной железы	1,0
Гепатобилиарный рак	0,7
Мелкоклеточный рак легкого	0,7
Рак шейки матки	0,7
Эмбриональноклеточная опухоль	0,6
Рак яичника	0,5
Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта	0,4
Рак мочевого пузыря	0,4
Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования	0,3
Рак головы и шеи	0,3
Рак пищевода и желудка	0,2
Саркома мягких тканей	0,2
Мезотелиома	0,2
Рак щитовидной железы	0,1
Лейкоз	0,1
Меланома	0,1

[0072] В различных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря,

миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и в некоторых определенных вариантах осуществления, метастатический или местнораспространенный и неоперабельный немелкоклеточный рак легкого. В различных вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы.

[0073] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диспергирование терапевтически эффективного количества, предоставленного в виде одной или нескольких единиц дозы, в воде путем перемешивания перед введением пациенту. В некоторых вариантах осуществления вода является негазированной. В некоторых вариантах осуществления вода имеет комнатную температуру. В некоторых вариантах осуществления вода имеет объем 120 мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество диспергируют в воде непосредственно или в течение двух часов перед введением пациенту. В некоторых вариантах осуществления пациенту трудно глотать твердые вещества.

[0074] Способы выявления мутационного статуса *KRAS*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1*

[0075] Наличие или отсутствие мутаций *G12C*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1* при раке, которые описаны в данном документе, можно определить с применением способов, известных из уровня техники. Определить, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, можно, например, путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок, путем оценки аминокислотной последовательности белка или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка или любым другим подходящим способом, известным из уровня техники. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности человеческих *KRAS* (нуклеотидная последовательность изложена в GenBank под номером доступа BC010502; аминокислотная последовательность изложена в GenBank под номером доступа AGC09594), *STK11* (идентификатор гена: 6794; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794; по состоянию на январь 2020 года), *KEAP1* (идентификатор гена: 9817; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9817; по состоянию на январь 2020 года), *EGFR* (идентификатор гена: 1956; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956; по состоянию на март 2021 года), *ALK* (идентификатор гена: 238; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/238; по состоянию на март 2021 года) и *ROS1* дикого типа (идентификатор гена: 6098; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098; по состоянию на март 2021 года) известны из уровня техники.

[0076] Способы выявления мутации включают без ограничения анализы, в которых применяют полимеразную цепную реакцию-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых применяют полимеразную цепную реакцию-

одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы, в которых применяют PCR в режиме реального времени, секвенирование продуктов PCR, анализы, в которых применяют специфическую PCR-амплификацию мутантного аллеля (MASA), прямое секвенирование и/или секвенирование нового поколения, реакции удлинения праймера, электрофорез, анализы с лигированием олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, анализы SNP-генотипирования, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и анализы с применением микрочипов. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций, таких как мутация *KRAS G12C*, посредством PCR в режиме реального времени. При PCR в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении определенной мутации, такой как мутация *KRAS G12C*. В случае если присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию идентифицируют с применением способа прямого секвенирования определенных областей в гене. Данная методика позволяет идентифицировать все возможные мутации в секвенированной области. В некоторых вариантах осуществления для выявления наличия или отсутствия инсерционных мутаций можно применять гель-электрофорез, капиллярный электрофорез, эксклюзионную хроматографию, секвенирование и/или чипы. В некоторых вариантах осуществления способы включают без ограничения выявление мутанта с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков, и вестерн-блоттинг, и прямое секвенирование пептида.

[0077] В некоторых вариантах осуществления для выявления мутаций применяют секвенирование на основе мультиплексной PCR, которое может предусматривать ряд ампликонов, что обеспечивает улучшенную чувствительность выявления одного или нескольких генетических биомаркеров. Например, секвенирование на основе мультиплексной PCR может предусматривать приблизительно 60 ампликонов (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 ампликонов). В некоторых вариантах осуществления секвенирование на основе мультиплексной PCR может предусматривать 61 ампликон. Ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной PCR, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 1000 п. о. (например, от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 35 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 50 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 100 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 250 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 500 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 750 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 750 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 500 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 300 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 200 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 80 п. о., от

приблизительно 15 п. о. до приблизительно 75 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 50 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 40 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 30 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 20 п. о., от приблизительно 20 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 50 п. о. или от приблизительно 30 п. о. до приблизительно 40 п. о.). Например, ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной PCR, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей приблизительно 33 п. о.

[0078] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением технологии секвенирования (например, технологии секвенирования нового поколения). Разнообразие технологий секвенирования известно из уровня техники. Например, способы выявления и определения характеристик циркулирующей опухолевой ДНК во внеклеточной ДНК могут быть описаны в других источниках (см., например, Haber and Velculescu, 2014). Неограничивающие примеры таких методик включают SafeSeqs (см., например, Kinde et al., 2011), OnTarget (см., например, Forshew et al., 2012) и TamSeq (см., например, Thompson et al., 2012).

[0079] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением цифровой капельной PCR (ddPCR), способа, который, как известно, обладает высокой чувствительностью в отношении выявления мутаций. В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением других технологий секвенирования, в том числе без ограничения методик обрыва цепи, шотган-методик, способов секвенирования путем синтеза, способов, в которых используют микрофлюидику, других технологий захвата или любых других методик секвенирования, известных из уровня техники, которые пригодны для выявления небольших количеств ДНК в образце (например, ctDNA в образце внеклеточной ДНК).

[0080] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением способов на основе чипов. Например, стадию выявления генетического изменения (например, одного или нескольких генетических изменений) во внеклеточной ДНК выполняют с применением ДНК-микрочипа. В некоторых вариантах осуществления ДНК-микрочип может обеспечить выявление еще одной из множества мутаций раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления внеклеточную ДНК амплифицируют перед выявлением генетического изменения. Неограничивающие примеры способов на основе чипов, которые можно применить в любом из способов, описанных в данном документе, включают микрочип на основе комплементарной ДНК (cDNA) (см., например, Kumar et al. 2012; Laere et al. 2009; Mackay et al. 2003; Alizadeh et al. 1996), олигонуклеотидный микрочип (см., например, Kim et al. 2006; Lodes et al. 2009), чип на основе клона

бактериальной искусственной хромосомы (BAC) (см., например, Chung et al. 2004; Thomas et al. 2005), микрочип для однонуклеотидного полиморфизма (SNP) (см., например, Mao et al. 2007; Jasmine et al. 2012), матричную сравнительную геномную гибридизацию на основе микрочипов (чип-CGH) (см., например, Beers and Nederlof, 2006; Pinkel et al. 2005; Michels et al. 2007), анализ, в котором применяют инвертируемый молекулярный зонд (MIP) (см., например, Wang et al. 2012; Lin et al. 2010). В некоторых вариантах осуществления микрочип с cDNA представляет собой микрочип от Affymetrix (см., например, Irizarry 2003; Dalma-Weiszhausz et al. 2006), микрочип от NimbleGen (см., например, Wei et al. 2008; Albert et al. 2007), микрочип от Agilent (см., например, Hughes et al. 2001) или микрочип от BeadArray (см., например, Liu et al. 2017). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидный микрочип представляет собой ДНК-биочип высокой плотности (см., например, Mockler and Ecker, 2005; Bertone et al. 2006). Другие подходящие способы на основе чипов известны из уровня техники.

[0081] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, может использовать ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у пациента, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/раковой ткани. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/раковой ткани. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин (FFPE). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующей внеклеточной ДНК и/или циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывают в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывают в ДНК или РНК. В определенном варианте осуществления образец получают путем резекции, пункционной биопсии (СНВ), тонкоигольной аспирации (FNA), сбора мочи или сбора волосных фолликулов. В некоторых вариантах осуществления для оценки мутационного статуса можно применять тест жидкостной биопсии с применением цельной крови или спинномозговой жидкости.

[0082] В различных вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения того, есть ли у пациента мутация, например рак с мутацией *KRAS G12C*, или содержит ли образец опухоли или ткани, полученный от такого пациента, клетки с мутацией. В некоторых вариантах осуществления применяемым тестом в отношении мутации *KRAS* является набор theascreen® *KRAS RGQ PCR* (Qiagen). Набор theascreen® *KRAS RGQ PCR* представляет собой качественный PCR-анализ в режиме реального времени для выявления 7 соматических мутаций в кодонах 12 и 13 онкогена *KRAS* человека (G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V и G13D) с использованием прибора Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM. Набор предназначен для применения с ДНК, экстрагированной из FFPE-образцов NSCLC, полученных путем резекции, СНВ или FNA. Тестирование в отношении мутаций *STK11*,

KEAP1, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1* можно проводить с помощью коммерчески доступных тестов, таких как анализ Resolution Bioscience Resolution ctDx Lung™, который включает 24 гена (в том числе те, которые практически значимы при NSCLC). Образцы тканей можно тестировать с применением панели Tempus xT 648.

[0083] В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *KRAS G12C*. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11*, например мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *KEAP1*, например мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *KEAP1* дикого типа.

[0084] В различных вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11* с потерей функции и *KEAP1* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11* с потерей функции и мутацию *KEAP1* с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа и *KEAP1* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа и мутацию *KEAP1* с потерей функции.

[0085] Применяемый в данном документе термин "мутация с потерей функции" относится к мутации (например, замене, делеции, усечению или мутации со сдвигом рамки считывания), которая приводит к экспрессии мутантного белка, который больше не проявляет активности дикого типа (например, снижена или устранена биологическая активность или ферментативная активность дикого типа), которая приводит к экспрессии только фрагмента белка, который больше не демонстрирует активности дикого типа, или приводит к отсутствию экспрессии белка дикого типа. Например, мутация с потерей функции, затрагивающая ген *STK11* в клетке, может привести к потере экспрессии белка *STK11*, экспрессии только фрагмента белка *STK11* или экспрессии белка *STK11*, который демонстрирует пониженную ферментативную активность или вообще не демонстрирует ее (например, отсутствие ферментативной активности серин/треониновой киназы) в раковой клетке. Аналогично, мутация с потерей функции, затрагивающая ген *KEAP1* в клетке, может привести к потере экспрессии белка *KEAP1*, экспрессии только фрагмента белка *KEAP1* или экспрессии белка *KEAP1*, который демонстрирует пониженную активность или вообще не демонстрирует ее (например, неспособность вступать во взаимодействие или активировать ядерный фактор 2, связанный с эритроидом 2 (NRF2)) в клетке.

[0086] Способы выявления экспрессии белка PD-L1

[0087] Экспрессию PD-L1 можно определить посредством способов, известных из уровня техники. Например, экспрессию PD-L1 можно выявить с применением PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Bristol-Meyers Squibb в качестве сопутствующего теста при

лечении пембролизумабом. Это качественный анализ с применением моноклонального мышинового антитела к PD-L1, клон 22C3 PD-L1 и системы визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для выявления PD-L1 в FFPE-образцах, таких как ткань немелкоклеточного рака легкого человека. Уровни экспрессии можно измерить с применением балла пропорции опухоли (TPS), который измеряет процент жизнеспособных опухолевых клеток, демонстрирующих частичное или полное окрашивание мембран любой интенсивности. Окрашивание может показывать уровень экспрессии PD-L1 от 0% до 100%.

[0088] Экспрессию PD-L1 также можно выявить с применением PD-L1 ИHC 28-8 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Merck в качестве сопутствующего теста при лечении ниволумабом. В этом качественном анализе применяют моноклональные кроличьи антитела к PD-L1, клон 28-8 и систему визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для обнаружения PD-L1 в фиксированном в формалине образце ткани рака человека, залитом в парафин (FFPE).

[0089] Другие коммерчески доступные тесты для выявления PD-L1 включают анализ Ventana SP263 (разработанный Ventana в сотрудничестве с AstraZeneca), в котором применяют моноклональные кроличьи антитела к PD-L1, клон SP263, и анализ Ventana SP142 (разработанный Ventana в сотрудничестве с Genentech/Roche), в котором применяют кроличьи моноклональные антитела к PD-L1, клон SP142.

[0090] В некоторых вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения TPS PD-L1 рака, как раскрыто в данном документе. В различных вариантах осуществления TPS PD-L1 определяют с применением иммуногистохимического (ИHC) теста. В некоторых вариантах осуществления ИHC-тест представляет собой тест PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx. В различных вариантах осуществления ИHC-тест проводят с образцами, полученными, например, путем резекции, CNB или FNA.

[0091] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим менее 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим менее 50% или менее 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, равным или более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, равным или менее 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, равным или менее 50% или равным или менее 1%. В различных вариантах

осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, находящимся в диапазоне, ограниченном любым из значений, указанных в предыдущих вариантах осуществления. Например, пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%, от менее или равно 50% до более 1%, от менее или равно 50% до более или равно 1% или от менее 50% до более 1%.

[0092] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, находящимся в диапазоне от более или равно 0% до менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, находящимся в диапазоне от более 50% до менее или равно 100%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим 1-49%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PD-L1, составляющим 50% или больше (т. е. от 50% до 100%).

[0093] Эффективность лечения

[0094] Эффективность способов лечения, описанных в данном документе, может определить опытный клиницист. Однако лечение считается "эффективным лечением", как этот термин используется в данном документе, если один или несколько признаков или симптомов состояния, описанного в данном документе, изменяются благоприятным образом, другие клинически приемлемые симптомы улучшаются, или даже уменьшается их интенсивность, или индуцируется необходимый ответ, например, на по меньшей мере 10% после лечения согласно способам, описанным в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления 10% уменьшение объема опухоли, наблюдаемое у субъектов, получающих описанный в данном документе состав, будет считаться эффективным лечением. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта, получающего лечение составом, описанным в данном документе, уменьшается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше по сравнению с субъектом, который не получил состав.

[0095] Пациент может ответить на терапию на основе соторасиба в виде по меньшей мере стабильного заболевания (SD), как это определено протоколом RECIST 1.1 (Eisenhauer, et al., 2009). По меньшей мере стабильное заболевание представляет собой заболевание, которое является стабильным заболеванием, продемонстрировало частичный ответ (PR) или продемонстрировало полный ответ (CR) (т. е. "по меньшей мере SD"= $SD+PR+CR$, часто называемое контролем заболевания). В различных вариантах осуществления стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD). В различных вариантах осуществления у пациента наблюдают по меньшей мере частичный ответ (т. е. "по меньшей мере PR"= $PR+CR$, часто называемый объективным ответом).

[0096] Ответ можно измерить по одному или нескольким из уменьшения размера опухоли, подавления или уменьшения роста опухоли, уменьшения целевых или опухолевых очагов поражения, задержки времени до прогрессирования, отсутствия новой опухоли или очага поражения, уменьшения образования новой опухоли, увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и отсутствия метастазов. В различных вариантах осуществления прогрессирование заболевания пациента можно оценить путем измерения размера опухоли, опухолевых очагов поражения или образования новых опухолей или очагов поражения, оценивая состояние пациента с применением компьютерной томографии (СТ), позитронно-эмиссионной томографии (PET), магнитно-резонансной томографии (MRI), рентгена, ультразвука или некоторой их комбинации.

[0097] Выживаемость без прогрессирования заболевания можно оценить, как описано в протоколе RECIST 1.1. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдают PFS в течение по меньшей мере 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдают PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[0098] Все публикации и заявки на патенты включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была специально и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

[0099] Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

Варианты осуществления

1. Состав, содержащий

- (a) соторасиб;
- (b) разбавитель в количестве, составляющем 40-95% (вес/вес),
- (c) разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-5% (вес/вес), и
- (d) скользящее вещество в количестве, составляющем 0,25-5% (вес/вес).

2. Состав по варианту осуществления 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1-50% (вес/вес).

3. Состав по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, сорбита, ксилита, карбоната кальция, карбоната магния, трехосновного фосфата кальция, трегалозы, микрокристаллической целлюлозы и крахмала.

4. Состав по любому из вариантов осуществления 1-3, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, микрокристаллической целлюлозы и крахмала.

5. Состав по любому из вариантов осуществления 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и микрокристаллической целлюлозы.

6. Состав по любому из вариантов осуществления 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и крахмала.

7. Состав по любому из вариантов осуществления 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) и маннита.

8. Состав по любому из вариантов осуществления 1-4 и 6, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.

9. Состав по любому из вариантов осуществления 3-7, где лактоза представляет собой моногидрат лактозы.

10. Состав по варианту осуществления 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1-20% (вес/вес).

11. Состав по варианту осуществления 10, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1% (вес/вес).

12. Состав по варианту осуществления 10, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес).

13. Состав по варианту осуществления 10 или варианту осуществления 12, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес).

14. Состав по варианту осуществления 10 или варианту осуществления 12, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 68-84% (вес/вес).

15. Состав по варианту осуществления 10 или варианту осуществления 12, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес).

16. Состав по любому из вариантов осуществления 10-15, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю находится в диапазоне от 2,5:1 до 3,5:1.

17. Состав по вариантам осуществления 10-15, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю находится в диапазоне от 2,7:1 до 3,3:1.

18. Состав по вариантам осуществления 10-15, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю составляет 3:1.

19. Состав по варианту осуществления 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20-45% (вес/вес).

20. Состав по варианту осуществления 19, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес).

21. Состав по варианту осуществления 19, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 30% (вес/вес).

22. Состав по варианту осуществления 19, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 32% (вес/вес).

23. Состав по варианту осуществления 19, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 37,5% (вес/вес).

24. Состав по варианту осуществления 19, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 40% (вес/вес).

25. Состав по варианту осуществления 19 или варианту осуществления 22, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес).

26. Состав по варианту осуществления 19 или варианту осуществления 22, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 58-70% (вес/вес).

27. Состав по варианту осуществления 19 или варианту осуществления 22, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 64% (вес/вес).

28. Состав по любому из вариантов осуществления 19-28, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,2:1 до 1,7:1.

29. Состав по любому из вариантов осуществления 19-28, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,4:1 до 1,5:1.

30. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес).

31. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 68-84% (вес/вес).

32. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес).

33. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес).

34. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 58-70% (вес/вес).

35. Состав по варианту осуществления 1, содержащий разбавитель в количестве,

составляющем 64% (вес/вес).

36. Состав по любому из вариантов осуществления 30-35, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, и где

(а) при условии присутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется

(1) первым массовым отношением пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю, которое больше или равно 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1; и

(2) вторым массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, взятым вместе, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше, чем первое отношение; или

(b) при условии отсутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше чем 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1.

37. Состав по варианту осуществления 36, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, и где первое отношение больше или равно 3:1, и второе отношение больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1.

38. Состав по любому из вариантов осуществления 30-35, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и не предусматривает хрупкий разбавитель, и где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1.

39. Состав по любому из вариантов осуществления 16-18, 28, 29 и 36-38, где пластичный разбавитель предусматривает одно или несколько из микрокристаллической целлюлозы и крахмала.

40. Состав по варианту осуществления 39, где пластичный разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

41. Состав по варианту осуществления 39, где пластичный разбавитель представляет собой крахмал.

42. Состав по варианту осуществления 39 или варианту осуществления 41, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.

43. Состав по любому из вариантов осуществления 16-18, 28, 29, 36 и 37, где хрупкий разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, сорбита, ксилита, карбоната кальция, карбоната магния, трехосновного фосфата кальция и трегалозы.

44. Состав по варианту осуществления 43, где хрупкий разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) или маннита.

45. Состав по варианту осуществления 43, где хрупкий разбавитель представляет собой лактозу.

46. Состав по любому из вариантов осуществления 43-45, где лактоза представляет собой моногидрат лактозы.

47. Состав по любому из вариантов осуществления 1-46, содержащий разрыхлитель

в количестве, составляющем 1-5% (вес/вес).

48. Состав по любому из вариантов осуществления 1-46, содержащий разрыхлитель в количестве, составляющем 3-5% (вес/вес).

49. Состав по любому из вариантов осуществления 1-46, содержащий разрыхлитель в количестве, составляющем 2-4% (вес/вес).

50. Состав по любому из вариантов осуществления 1-46, содержащий разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес).

51. Состав по любому из вариантов осуществления 1 и 47-50, где разрыхлитель предусматривает одно или несколько из сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (кроскармеллозы натрия), сшитого поливинилпирролидона (кросповидона), натрия крахмалгликолата, прежелатинизированного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и алюмосиликата магния.

52. Состав по варианту осуществления 51, где разрыхлитель включает одно или несколько из кроскармеллозы натрия и натрия крахмалгликолата.

53. Состав по варианту осуществления 51, где разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

54. Состав по любому из вариантов осуществления 1-53, содержащий скользящее вещество в количестве, составляющем 0,5-3% (вес/вес).

55. Состав по любому из вариантов осуществления 1-53, содержащий скользящее вещество в количестве, составляющем 0,5-1,5% (вес/вес).

56. Состав по любому из вариантов осуществления 1-53, содержащий скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес).

57. Состав по любому из вариантов осуществления 1 и 54-56, где скользящее вещество предусматривает одно или несколько из стеарата магния, стеарата кальция, олеиновой кислоты, каприловой кислоты, стеариновой кислоты, изовалерата магния, лаурата кальция, пальмитата магния, бегеновой кислоты, бегената глицерина, стеарата глицерина, стеарилфумарата натрия, стеарилфумарата калия, стеарата цинка, олеата натрия, стеарата натрия, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, талька, полиэтиленгликоля и гидрогенизированного растительного масла.

58. Состав по варианту осуществления 57, где скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

59. Состав по любому из вариантов осуществления 1-58, содержащий соторасиб в количестве, составляющем от 1 мг до 360 мг.

60. Состав по любому из вариантов осуществления 1-58, содержащий соторасиб в количестве, составляющем от 30 мг до 320 мг.

61. Состав по любому из вариантов осуществления 1-58, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1 мг.

62. Состав по любому из вариантов осуществления 1-58, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 30 мг.

63. Состав по любому из вариантов осуществления 1-58, содержащий соторасиб в

количестве, составляющем 320 мг.

78. Состав по любому из вариантов осуществления 1-77, где состав представляет собой твердую лекарственную форму.

79. Состав по варианту осуществления 78, где твердая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

80. Состав по варианту осуществления 78 или варианту осуществления 79, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

81. Состав по варианту осуществления 80, где таблетка покрыта композицией для нанесения покрытия.

82. Состав по варианту осуществления 64, где композиция для нанесения покрытия содержит поливиниловый спирт.

83. Состав по варианту осуществления 82, где композиция для нанесения покрытия дополнительно содержит одно или несколько из диоксида титана, полиэтиленгликоля, талька и красящего средства.

84. Состав по любому из вариантов осуществления 1-83, где по меньшей мере 50% соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут, как измерено в тесте на растворение с использованием аппарата 2 USP <711> со скоростью лопасти 75 об/мин, при 37°C в среде для растворения, состоящей из 900 мл воды с pH 6,7, содержащей 50 мМ фосфата натрия и поверхностно-активное вещество для поддержания условий предельного разбавления.

85. Состав по варианту осуществления 84, где по меньшей мере 80% соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут.

86. Состав по варианту осуществления 84, где по меньшей мере 85% соторасиба в составе высвобождается в течение 15 минут.

87. Состав по любому из вариантов осуществления 84-86, где поверхностно-активное вещество представляет собой 0,2-0,6% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

88. Состав по любому из вариантов осуществления 84-87, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 120 мг, а среда для растворения содержит 0,5% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

89. Состав по любому из вариантов осуществления 84-87, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 240 мг, а среда для растворения содержит 0,3% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

90. Состав по любому из вариантов осуществления 84-87, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 320 мг, а среда для растворения содержит 0,4% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

91. Состав по любому из вариантов осуществления 1-90 для применения в качестве лекарственного препарата.

92. Состав по любому из вариантов осуществления 1-90 для применения в лечении рака.

93. Состав по любому из вариантов осуществления 1-90 для применения в лечении

рака, где одна или несколько раковых клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

94. Состав для применения по варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелиодиспластические/миелолиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

95. Применение состава по любому из вариантов осуществления 1-90 в получении лекарственного препарата для лечения рака.

96. Применение состава по любому из вариантов осуществления 1-90 в получении лекарственного препарата для лечения рака, где одна или несколько раковых клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

97. Применение по варианту осуществления 95 или 96, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелиодиспластические/миелолиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

98. Способ лечения рака у пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соторасиба, предусмотренного в виде состава по любому из вариантов осуществления 1-86, где состав предусматривает терапевтически эффективное количество в одной или нескольких единицах дозы.

99. Способ по варианту осуществления 98, где одна или несколько раковых клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

100. Способ по варианту осуществления 98 или варианту осуществления 99, где терапевтически эффективное количество составляет 180 мг, 240 мг, 320 мг, 360 мг, 720 мг, 960 мг.

101. Способ по варианту осуществления 98 или варианту осуществления 99, где терапевтически эффективное количество составляет 240 мг.

102. Способ по варианту осуществления 101, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по варианту осуществления 63 или варианту осуществления 72 в двух единицах дозы.

103. Способ по варианту осуществления 101, где терапевтически эффективное

количество предусмотрено составом по варианту осуществления 65 или варианту осуществления 76 в одной единице дозы.

104. Способ по варианту осуществления 98 или варианту осуществления 99, где терапевтически эффективное количество составляет 960 мг.

105. Способ по варианту осуществления 104, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по варианту осуществления 63 или варианту осуществления 72 в восьми единицах дозы.

106. Способ по варианту осуществления 104, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по варианту осуществления 65 или варианту осуществления 76 в четырех единицах дозы.

107. Способ по варианту осуществления 104, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по варианту осуществления 66 или варианту осуществления 77 в трех единицах дозы.

108. Способ по любому из вариантов осуществления 98-107, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 98-107, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, рак пищевода, рак неизвестной первичной локализации, рак ампулы толстого кишечника, рак желудка, рак тонкой кишки, синоназальный рак, рак желчных протоков или меланому.

110. Способ по варианту осуществления 109, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

111. Способ по варианту осуществления 109, где рак представляет собой колоректальный рак.

112. Способ по варианту осуществления 109, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

113. Способ по любому из вариантов осуществления 98-112, где способ дополнительно включает диспергирование терапевтически эффективного количества, предоставленного в виде одной или нескольких единиц дозы, в воде путем перемешивания перед введением пациенту.

114. Способ по варианту осуществления 113, где вода является негазированной.

115. Способ по варианту осуществления 113 или варианту осуществления 114, где вода имеет комнатную температуру.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 113-115, где вода имеет объем 120 мл.

117. Способ по любому из вариантов осуществления 113-116, где терапевтически эффективное количество диспергируют в воде непосредственно или в течение 2 часов перед введением пациенту.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 113-117, где пациенту трудно глотать твердые вещества.

Примеры

Пример 1

[0100] Сухую грануляцию посредством вальцевания выбрали в качестве производственного процесса, чтобы обеспечить адекватные характеристики процесса и состава, включая текучесть, однородность дозы и прессуемость. Вкратце, вспомогательные вещества, в том числе микрокристаллическую целлюлозу (МСС), лактозу и кроскармеллозу натрия вместе с сорорасибом, взвешивали и суспендировали в смесителе для предварительного смешивания. Предварительную смесь пропускали через подходящее металлическое сито и затем смешивали в подходящем барабанном смесителе. Затем в предварительную смесь добавляли соответствующее количество просеянного стеарата магния и тщательно перемешивали в смесителе при контролируемой продолжительности и скорости. Затем пластифицированную смесь либо непосредственно прессовали на таблеточном прессе, комковали либо прессовали в ленты, используя давление на валки и рабочий зазор, как показано в таблице ниже. Ленты и компактный материал измельчали в гранулы в вибрационной мельнице, оснащенной ситом на 1,0 мм. Затем полученные гранулы пластифицировали путем добавления просеянного стеарата магния в смеситель и тщательного перемешивания при контролируемой продолжительности и скорости. Конечную смесь прессовали в таблетки на таблеточном прессе. Внешний вид, вес, толщину и прочность таблеток на раздавливание контролировали через заранее определенные интервалы времени на протяжении всей работы установки для прессования. Готовые таблетки покрывали оболочкой, как указано в следующих таблицах, с использованием подходящего оборудования для нанесения покрытия.

№ состава	Рабочий зазор	Давление на валки
1	Компактный материал ¹	Компактный материал ¹
2	3 мм	10 кН/см
3	3 мм	8 кН/см
4	3 мм	10 кН/см
5	3 мм	10 кН/см
6	2 мм	7 кН/см
7	2 мм	7 кН/см

8	3 мм	9 кН/см
9a	3 мм	10 кН/см
9b	3 мм	10 кН/см
10a	3 мм	10 кН/см
10b	3 мм	10 кН/см
11	DC ²	DC ²
12	DC ²	DC ²
13	DC ²	DC ²

¹Таблетки получали путем комкования смесей и последующего измельчения в порошок для прессования таблеток.

²Таблетки получали прямым прессованием смеси.

[0101] Составы 1-13 (представленные ниже в таблицах 1-13) получали в соответствии с методологией, представленной выше.

[0102] Таблица 1. Состав № 1 (1% (вес/вес), 1 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	1,00	1,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, PH102	71,25	71,25	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	23,75	23,75	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	0,50	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	0,50	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	100,00	

[0103] Таблица 2. Состав № 2 (37,5% (вес/вес), 240 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	37,50	240,00	Активная
Микрокристаллическая	44,00	281,60	Разбавитель

целлюлоза, РН102			
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	14,50	92,80	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	19,20	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,20	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,20	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	640,00	

[0104] Таблица 3. Состав № 3 (50% (вес/вес), 360 мг соторасиб)

Компонент	Процент (%) по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	50,00	360,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	34,50	248,40	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	11,50	82,80	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	21,60	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,60	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,60	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	720,00	

[0105] Таблица 4. Состав № 4 (30% (вес/вес), 180 мг соторасиб)

Компонент	Процент (%) по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	30,00	180,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	342,00	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	9,00	54,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	18,00	Разрыхлитель

Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользющее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользющее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	

[0106] Таблица 5. Состав № 5 (40% (вес/вес), 360 мг соторасиб)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	40,00	360,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	56,00	504,00	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	0,00	0,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	27,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	4,50	Скользющее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	4,50	Скользющее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	900,00	

[0107] Таблица 6. Состав № 6 (20% (вес/вес), 30 мг соторасиб)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	30,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	85,50	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	19,00	28,50	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	4,50	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	0,75	Скользющее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	0,75	Скользющее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	150,00	

[0108] Таблица 7. Состав № 7 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	120,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	342,00	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	19,00	114,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	18,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	

[0109] Таблица 8. Состав № 8 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	120,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	342,00	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	19,00	114,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	18,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	
Пленочное покрытие			
Opadry® II Yellow 85F120132	3,00	18,00	Материал для нанесения покрытия
Очищенная вода	-	-	Растворитель для

			нанесения покрытия
Всего	103,00	618,00	

[0110] Таблица 9а. Состав № 9а (32% (вес/вес), 240 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	32,00	240,0	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	427,5	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	7,00	52,50	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	22,50	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,750	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,750	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,0	750,0	
Пленочное покрытие			
Opadry® II Yellow 85F120132	3,00	22,50	Материал для нанесения покрытия
Очищенная вода	-	-	Растворитель для нанесения покрытия
Всего	103,00	772,5	

[0111] Таблица 9б. Состав № 9б (32% (вес/вес), 240 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	32,00	240,0	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	427,5	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	7,00	52,50	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	22,50	Разрыхлитель

Стеарат магния, не бычий	0,50	3,750	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,750	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,0	750,0	
Пленочное покрытие			
Opadry® II Yellow 85F120222-CN	3,00	22,50	Материал для нанесения покрытия
Очищенная вода	-	-	Растворитель для нанесения покрытия
Всего	103,00	772,5	

[0112] Таблица 10а. Состав № 10а (32% (вес/вес), 320 мг соторасиба, партия (а))

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	32,00	320,0	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, PH102	57,00	570,0	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	7,00	70,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	30,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,500	5,000	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,500	5,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	1000	
Пленочное покрытие			
Opadry® II Beige 85F170037	3,00	30,00	Материал для нанесения покрытия
Очищенная вода	-	-	Растворитель для нанесения покрытия
Всего	103,00	1030	

[0113] Таблица 10б. Состав № 10б (32% (вес/вес), 320 мг соторасиба, партия (б))

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество	Функция
-----------	---------------------------	-----------------------------	---------

		(мг/единица)	
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	32,00	320,0	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	570,0	Разбавитель
Моногидрат лактозы, Impalpable 313	7,00	70,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	30,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,500	5,000	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,500	5,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	1000	
Пленочное покрытие			
Opadry® II Beige 85F170037	3,00	30,00	Материал для нанесения покрытия
Очищенная вода	-	-	Растворитель для нанесения покрытия
Всего	103,00	1030	

[0114] Таблица 11. Состав № 11 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	120,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, РН102	57,00	342,00	Разбавитель
Двухосновный фосфат кальция (DCP)	19,00	114,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	18,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	

[0115] Таблица 12. Состав № 12 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	120,00	Активная
Микрокристаллическая целлюлоза, PH102	57,00	342,00	Разбавитель
Маннит	19,00	114,00	Разбавитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	18,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	

[0116] Таблица 13. Состав № 13 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба)

Компонент	Процент (% по вес/вес)	Теоретическое количество (мг/единица)	Функция
Внутренняя часть гранулы			
Соторасиб	20,00	120,00	Активная
Крахмал	57,00	342,00	Разбавитель
Моногидрат лактозы	19,00	114,00	Разбавитель
Натрия крахмалгликолат (SSG)	3,00	18,00	Разрыхлитель
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Внешняя оболочка гранулы			
Стеарат магния, не бычий	0,50	3,00	Скользящее вещество
Ядро таблетки, всего	100,00	600,00	

Пример 2. Исследования стабильности

[0117] Таблетки соторасиба 120 мг (составы № 7 и № 8), таблетки соторасиба 240 мг (состав № 9b), соторасиба 320 мг (состав № 10b) и соторасиба 30 мг (состав № 6) упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) емкостью 75 куб. см (с силикагелем в качестве влагопоглотителя) или 215 куб. см (без влагопоглотителя) с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей. Таблетки во флаконах помещали в условия стабильности при -20°C, 5°C, условия длительного хранения 30°C/65% RH (относительная влажность) и условия ускоренных испытаний 40°C/75% RH. Образцы оценивали в отношении содержания воды, содержание основного вещества (% заявленного на этикетке), общее количество примесей и растворимость.

Содержание воды определяли способом объемного титрования по Карлу Фишеру в титровальном сосуде, заполненном метанолом, где точно взвешенные таблетки гомогенизировали *in situ* с помощью гомогенизатора и титровали стандартизированным титрующим раствором KF. Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке) определяли с применением способа обращенно-фазовой HPLC с UV-детектированием. Первичный анализ отделяли от родственных примесей и потенциальных продуктов разложения градиентным элюированием и количественно определяли в сравнении с внешним эталонным стандартом известной чистоты. Сумма органических примесей, уровни которых были определены с использованием того же способа, что и определение содержания основного вещества, указывается как общее количество примесей. См. таблицы 14-28 относительно результатов исследований стабильности.

[0118] Таблица 14. Данные в отношении стабильности (состав № 8: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба) при температуре 5°C. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатываемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

	Критерии приемлемости	Время (месяцы)		
		Исходное	3	6
Описание	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	99,8	99,5	98,2

Общее количество примесей	$\leq 4,0$	0,47	0,45	0,46
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,6	3,3	3,3
Растворение растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.
15 мин	Предоставление	99, 94, 101	98, 95, 100	94, 93, 95
30 мин		101, 99, 102	100, 97, 102	97, 95, 99
45 мин		101, 101, 102	100, 98, 101	98, 96, 99
60 мин		101, 101, 102	100, 98, 101	98, 96, 99

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0119] Таблица 15. Данные в отношении стабильности (состав № 8: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба) при 30°C/65% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	3	6	
Описание	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	
Содержание основного вещества заявленного	(% на	90,0 до 110,0	99,8	98,9	99,6

этикетке)				
Общее количество примесей	≤ 4,0	0,47	0,45	0,46
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,6	3,2	3,4
Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.
15 мин	Предоставление	99, 94, 101	97, 93, 101	95, 92, 97
30 мин		101, 99, 102	99, 96, 101	97, 95, 100
45 мин		101, 101, 102	99, 96, 101	97, 96, 100
60 мин		101, 101, 102	99, 97, 102	97, 96, 100

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0120] Таблица 16. Данные в отношении стабильности (состав № 8: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба) при 40°C/75% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатываемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	1	3	6

Описание	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Продолговатая таблетка желтого цвета с тиснением "AMGN" на одной стороне и "120" на другой стороне. Без явных физических дефектов
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	99,8	99,5	99,4	97,6
Общее количество примесей	≤ 4,0	0,47	0,45	0,45	0,50
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,6	3,3	3,3	3,7
Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.			
15 мин		99, 94, 101	96, 94, 97	96, 93, 100	93, 91, 95
30 мин		101, 99, 102	99, 97, 100	98, 96, 101	97, 96, 97
45 мин	Предоставление	101, 101, 102	100, 97, 101	99, 96, 101	97, 97, 98
60 мин		101, 101, 102	100, 98, 101	99, 97, 101	97, 97, 98

		102			
--	--	-----	--	--	--

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0121] Таблица 17. Данные в отношении стабильности (состав № 9b: 32% (вес/вес), 240 мг соторасиба) при температуре -20°C. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 20 штук емкостью 75 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)	
		Исходное	1
Описание	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов
Содержание основного вещества (% на заявленном на этикетке)	90,0 до 110,0	99,4	99,7
Общее количество примесей	≤ 4,0	<0,05	<0,05
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,3	3,2
Растворение растворенного вещества) ^a	Предоставление	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.
15 мин		97, 95, 99	97, 95, 99
30 мин		100, 99, 101	100, 98, 101
45 мин		101, 100, 102	101, 99, 102
60 мин		101, 100, 102	101, 100, 102

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0122] Таблица 18. Данные в отношении стабильности (состав № 9b: 32% (вес/вес), 240 мг соторасиба) при 30°C/65% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE

(полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	2	6	
Описание	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	
Содержание основного вещества заявленного (этикетке)	(% на	От 90,0 до 110,0	99,4	99,5	99,1
Общее количество примесей	≤ 4,0	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,3	3,4	3,3	
Растворение растворенного вещества) ^a	(%	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	
15 мин	Предоставление	97, 95, 99	93, 92, 94	94, 91, 97	
30 мин		100, 99, 101	96, 95, 97	99, 97, 102	
45 мин		101, 100, 102	98, 96, 99	100, 98, 102	
60 мин		101, 100, 102	98, 96, 99	100, 98, 102	

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0123] Таблица 19. Данные в отношении стабильности (состав № 9b: 32% (вес/вес), 240 мг соторасиба) при 40°C/75% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости и	Время (месяцы)			
		Исходное	1	3	6
Описание	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов	Овальная таблетка желтого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "240" на другой стороне. Без явных физических дефектов
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	99,4	100,0	99,9	99,3
Общее количество примесей	≤ 4,0	>0,05	>0,05	0,09	0,09
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,3	3,3	3,6	3,3

Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.			
15 мин	Предоставление	97, 95, 99	94, 92, 96	95, 92, 96	95, 94, 96
30 мин		100, 99, 101	99, 97, 101	99, 98, 100	100, 100, 101
45 мин		101, 100, 102	100, 99, 101	100, 99, 101	101, 101, 102
60 мин		101, 100, 102	100, 99, 102	101, 99, 102	101, 99, 102

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0124] Таблица 20. Данные в отношении стабильности (состав № 10b: 32% (вес/вес), 320 мг соторасиба) при температуре 5°C. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 90 штук емкостью 215 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

	Критерии приемлемости	Время (месяцы)		
		Исходное	3	6
Описание	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.
Содержание основного вещества (%)	От 90,0 до 110,0	99,3	99,7	100,3

заявленного на этикетке)				
Общее количество примесей	$\leq 2,0$	$<0,05$	0,05	0,11
Содержание воды (% по вес/вес)	$\leq 8,0$	2,9	3,0	2,9
Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.
15 мин	Предоставлен ие	96, 95, 98	101, 98, 107	96, 94, 98
30 мин		99, 98, 101	102, 101, 103	99, 97, 101
45 мин		100, 99, 102	102, 101, 105	99, 97, 102
60 мин		100, 99, 102	103, 101, 104	100, 97, 102

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0125] Таблица 21. Данные в отношении стабильности (состав № 10b: 32% (вес/вес), 320 мг соторасиба) при 30°C/65% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 90 штук емкостью 215 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

	Критерии приемлемости	Время (месяцы)		
		Исходное	3	6

Описание	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	99,3	99,5	100,2
Общее количество примесей	≤ 2,0	<0,05	0,06	0,06
Содержание воды (% по вес/вес)	≤8,0	2,9	3,0	2,9
Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.	Среднее значение, мин., макс.
15 мин	Предоставление	96, 95, 98	99, 97, 102	95, 93, 96
30 мин		99, 98, 101	102, 100, 104	98, 96, 98
45 мин		100, 99, 102	102, 101, 104	98, 97, 99
60 мин		100, 99, 102	102, 101, 104	99, 97, 100

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0126] Таблица 22. Данные в отношении стабильности (состав № 10b: 32% (вес/вес), 320 мг соторасиба) при 40°C/75% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 90 штук емкостью 215 куб. см с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	1	3	6
Описание	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.	Овальная таблетка бежевого цвета с тиснением "AMG" на одной стороне и "320" на другой стороне. Без явных физических дефектов.
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	90,0 до 110,0	99,4	98,5	100,9	99,7
Общее количество примесей	$\leq 2,0$	$<0,05$	$<0,05$	0,05	$<0,05$
Содержание воды (% по вес/вес)	$\leq 8,0$	2,9	2,9	3,0	3,0
Растворение (% растворенного вещества) ^a		Среднее значение, мин., макс.			
15 мин	Предоставление	96, 95, 98	98, 96, 100	98, 96, 100	94, 92, 96
30 мин		99, 98, 101	100, 98, 104	101, 101, 103	97, 96, 99

45 мин		100, 99, 102	103, 101, 105	102, 101, 103	98, 96, 99
60 мин		100, 99, 102	100, 99, 101	102, 101, 103	98, 97, 100

^aУсловия эксперимента см. в примере 3.

[0127] Таблица 23. Данные в отношении стабильности (состав № 7: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба, без покрытия) при 5°C. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

		Время (месяцы)			
Тест	Критерии приемлемости	Исходное	1	3	6
Описание	Круглые от белого до почти белого цвета, таблетки без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует ^a
Содержание основного вещества (% на заявленном на этикетке)	От 90,0 до 110,0	102,1	102,7	99,9	99,7
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,5	1,4	1,4	1,4
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,8	4,4	4,1	4,3
Растворение (% растворенного вещества) ^b	Предоставление	Среднее значение, мин., макс.			
15 мин		97, 91, 100	98, 96, 102	95, 84, 97	99, 96, 100
30 мин		98, 93, 101	99, 97, 103	98, 95, 100	100, 97,

					101
45 мин		98, 93, 101	98, 96, 102	98, 96, 100	100, 97, 101
60 мин		98, 93, 100	98, 96, 103	98, 96, 100	100, 98, 101

^aПротестировано в 10 месяцев; ^bусловия эксперимента см. в примере 3.

[0128] Таблица 24. Данные в отношении стабильности (состав № 7: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба, без покрытия) при 30°C/65% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	1	3	6
Описание	Круглые таблетки от белого до почти белого цвета, без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует ^a
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	102,1	99,9	98,7	100,2
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,5	1,5	1,4	1,5
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,8	4,5	4,1	4,4
Растворение (% растворенного вещества) ^b		Среднее значение, мин., макс.			
15 мин	Предоставление	97, 91, 100	99, 97, 103	95, 93, 97	98, 97, 99
30 мин		98, 93, 101	100, 98, 103	97, 96, 99	99, 98, 100
45 мин		98, 93, 101	100, 98,	98, 96, 99	99, 98,

			103		100
60 мин		98, 93, 100	99, 98, 103	97, 96, 100	99, 98, 100

^aПротестировано в 10 месяцев; ^bусловия эксперимента см. в примере 3.

[0129] Таблица 25. Данные в отношении стабильности (состав № 7: 20% (вес/вес), 120 мг соторасиба, без покрытия) при 40°C/75% RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 30 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Тест	Критерии приемлемости	Время (месяцы)			
		Исходное	1	3	6
Описание	Круглые таблетки от белого до почти белого цвета, без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует ^a
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	102,1	99,1	99,5	99,8
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,5	1,4	1,4	1,5
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,8	4,3	4,0	4,5
Растворение (% растворенного вещества) ^b		Среднее значение, мин., макс.			
15 мин	Предоставление	97, 91, 100	100, 98, 101	96, 92, 97	98, 95, 99
30 мин		98, 93, 101	100, 98, 101	97, 95, 99	99, 97, 100
45 мин		98, 93, 101	100, 99, 101	98, 93, 99	99, 97, 101
60 мин		98, 93, 100	100, 98,	97, 94, 98	99, 97,

			101		101
--	--	--	-----	--	-----

^aПротестировано в 10 месяцев; ^bусловия эксперимента см. в примере 3.

[0130] Таблица 26. Данные в отношении стабильности (состав № 6: 20% (вес/вес), 30 мг соторасиба) при температуре 5°C. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 15 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатываемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Состав		Время (месяцы)			
	Критерии приемлемости	Исходное	1	3	6
Описание	Круглые таблетки от белого до почти белого цвета, без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует ^a
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	100,3	98,5	98,1	97,6
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,4	1,5	1,4	1,5
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,5	2,6	4,8	4,0
Растворение (% растворенного вещества) ^b	Предоставление	Среднее значение, мин., макс.			
15 мин		98, 96, 100	98, 96, 99	95, 91, 100	93, 92, 95
30 мин		99, 96, 100	98, 96, 99	97, 92, 101	95, 93, 97
45 мин		99, 97, 101	99, 96, 102	97, 92, 101	96, 93, 98
60 мин		99, 97, 100	99, 96, 100	97, 93, 101	96, 93, 97

^aПротестировано в 10 месяцев; ^bусловия эксперимента см. в примере 3.

[0131] Таблица 27. Данные в отношении стабильности (состав № 6: 20% (вес/вес), 30 мг соторасиба) при 30°C/65%RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE (полиэтилен высокой плотности) объемом 15 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Состав		Время (месяцы)			
	Критерии приемлемости	Исходное	1	3	6
Описание	Круглые таблетки от белого до почти белого цвета, без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	100,3	97,9	97,7	98,5
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,4	1,4	1,4	1,4
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,5	2,5	4,4	4,5
Растворение (% растворенного вещества)	Предоставление	Среднее значение, мин., макс.			
15 мин		98, 96, 100	96, 93, 99	96, 94, 100	94, 88, 97
30 мин		99, 96, 100	97, 95, 99	98, 96, 102	97, 95, 98
45 мин		99, 97, 101	97, 94, 100	98, 96, 103	97, 96, 99
60 мин		99, 97, 100	97, 94, 100	98, 96, 103	97, 96, 99

[0132] Таблица 28. Данные в отношении стабильности (состав № 6: 20% (вес/вес), 30 мг соторасиба) при 40°C/75%RH. Таблетки упаковывали во флаконы из HDPE

(полиэтилен высокой плотности) объемом 15 штук емкостью 75 куб. см с силикагелем в качестве влагопоглотителя, с термозапечатаваемой полипропиленовой крышкой с защитой от детей и помещали в стабильные условия, указанные ниже.

Состав		Время (месяцы)			
	Критерии приемлемости	Исходное	1	3	6
Описание	Круглые таблетки от белого до почти белого цвета, без явных физических дефектов	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует ^a
Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	От 90,0 до 110,0	100,3	98,2	98,8	98,6
Общее количество примесей	≤ 4,0	1,4	1,4	1,4	1,4
Содержание воды (% по вес/вес)	Предоставление	3,5	2,6	4,2	4,1
Растворение (% растворенного вещества) ^b	Предоставление	Среднее значение, мин., макс.			
15 мин		98, 96, 100	98, 97, 102	96, 94, 99	94, 91, 95
30 мин		99, 96, 100	99, 97, 102	99, 96, 102	96, 93, 98
45 мин		99, 97, 101	99, 97, 102	98, 96, 100	96, 93, 97
60 мин		99, 97, 100	99, 97, 102	98, 96, 100	96, 94, 98

^aПротестировано в 10 месяцев; ^bусловия эксперимента см. в примере 3.

[0133] Данные в отношении стабильности показали, что все результаты испытаний удовлетворяют критериям приемлемости. Сопоставимые результаты стабильности наблюдали между составом № 7 и составом № 8. Для состава № 6 данные в отношении

стабильности показали, что все результаты испытаний удовлетворяли критериям приемлемости, при этом не наблюдали каких-либо существенных тенденций при условиях хранения 5°C и 25°C/60% RH в течение 12 месяцев и 40°C/75% RH в течение 6 месяцев. Аналогичным образом, данные в отношении стабильности для составов № 7 и № 8 удовлетворяли критериям приемлемости, при этом не наблюдали каких-либо существенных тенденций через 3 месяца при условиях хранения 5°C, 30°C/65% RH и 40°C/75% RH.

[0134] Для таблеток состава № 8 провели комплексное исследование по программе ускоренной оценки стабильности (ASAP), уровень разложения был выше с увеличением температуры и влажности, но находился в пределах спецификации в наиболее стрессовых условиях, 60°C/75% RH (4 недели). Результаты исследования ASAP показали, что состав № 8 стабилен в отношении температуры и в незначительной степени чувствителен к влажности. Кроме того, через 4 недели провели ssNMR на таблетках состава № 8, хранившихся в условиях 60°C/75% RH, и результаты подтвердили отсутствие изменения формы.

[0135] Исследование ASAP также провели для состава № 1 (1% (вес/вес), 1 мг соторасиба), состава № 6 (20% (вес/вес), 30 мг соторасиба), состава № 7 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба), состава № 8 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба), состава № 4 (30% (вес/вес), 180 соторасиба) и состава № 5 (40% (вес/вес), 360 мг соторасиба). Результаты показаны ниже в таблицах 29-33.

[0136] Таблица 29. Данные в отношении стабильности (состав № 1: 1% (вес/вес), 1 мг соторасиба). Таблетки хранили в открытых стеклянных флаконах и подвергали воздействию температуры и влажности, указанных ниже, с конечной точкой исследования 4 недели.

Момент времени	t=0		t= одна неделя		t= две недели		t= четыре недели	
Условия хранения	Чистота, % площади	Содержание основного вещества (% по вес/вес)	Чистота, % площади	Содержание основного вещества (% по вес/вес)	Чистота, % площади	Содержание основного вещества (% по вес/вес)	Чистота, % площади	Содержание основного вещества (% по вес/вес)
50°C/75% RH	99,3	99,1	99,2	98,7	98,5	100,2	98,94	95,7
60°C/33% RH			99,3	101,1	98,8	99,5	98,68	97,3
60°C/75% RH			99,1	100,2	98,7	99,9	98,23	96,9

70°C/33 % RH			99,2	98,3	98,9	97,4	98,55	96,3
70°C/75 % RH			98,7	95,8	98,0	93,8	97,23	96,4

[0137] Таблица 30. Данные в отношении стабильности согласно ASAP (состав № 6: 20% (вес/вес), 30 мг соторасиба). Таблетки хранили в открытых стеклянных флаконах и подвергали воздействию температуры и влажности, указанных ниже, с конечной точкой исследования 4 недели.

Условия	Чистота, % площади
Не подвергающийся стрессу	98,6
50°C/11% RH	98,6
50°C/33% RH	98,6
50°C/75% RH	98,5
60°C/33% RH	98,6
60°C/75% RH	98,3

[0138] Таблица 31. Данные в отношении стабильности согласно ASAP для составов № 7 и № 8 (20% (вес/вес), 120 мг соторасиба). Таблетки хранили в открытых стеклянных флаконах и подвергали воздействию температуры и влажности, указанных ниже, с конечной точкой исследования 4 недели.

Условия	Чистота, % площади
Таблетки 120 мг без покрытия (состав № 7)	
Не подвергающийся стрессу	98,5
60°C/33% RH	98,5
60°C/75% RH	98,3
Таблетки 120 мг с покрытием (состав № 8)	
Не подвергающийся стрессу	99,7
40°C/75% RH	99,5
50°C/33% RH	99,6
50°C/75% RH	99,5
60°C/33% RH	99,5
60°C/75% RH	99,4

[0139] Таблица 32. Данные в отношении стабильности согласно ASAP для состава № 4 (30% (вес/вес), 180 мг соторасиба). Таблетки хранили в открытых стеклянных флаконах и подвергали воздействию температуры и влажности, указанных ниже, с конечной точкой исследования 4 недели.

Условия	Момент времени	Содержание	Общее содержание продуктов
---------	----------------	------------	----------------------------

		основного вещества (% заявленного на этикетке)	разложения (% по вес/вес)
Контроль № 1	T=0	98,3	< 0,05 (0,008)
Контроль № 2	T=0	96,8	< 0,05 (0,006)
Контроль № 3	T=0	97,9	< 0,05 (0,008)
80°C/75% RH	7 дней	98,0	0,19
	14 дней	95,9	0,27
80°C/33% RH	7 дней	95,3	< 0,05 (0,03)
	14 дней	95,8	0,07
70°C/75% RH	14 дней	97,2	0,21
	21 день	96,2	0,28
70°C/33% RH	14 дней	94,4	0,06
	28 дней	97,9	0,11
60°C/75% RH	14 дней	98,0	0,16
	28 дней	96,5	0,24
50°C/75% RH	14 дней	97,6	0,06
	21 день	96,7	0,07
	28 дней	97,6	0,08

[0140] Таблица 33. Данные в отношении стабильности согласно ASAP для состава № 5 (40% (вес/вес), 360 мг соторасиба). Таблетки хранили в открытых стеклянных флаконах и подвергали воздействию температуры и влажности, указанных ниже, с конечной точкой исследования 4 недели.

Условия	Момент времени	Содержание основного вещества (% заявленного на этикетке)	Общее содержание продуктов разложения (% по вес/вес)
Контроль № 1	T=0	98,9	< 0,05 (0,009)
Контроль № 2	T=0	98,4	< 0,05 (0,008)
Контроль № 3	T=0	98,0	< 0,05 (0,008)
80°C/75% RH	7 дней	98,4	0,19
	14 дней	98,7	0,28

80°C/33% RH	7 дней	97,7	< 0,05 (0,03)
	14 дней	97,3	0,07
70°C/75% RH	14 дней	97,9	0,19
	21 день	97,2	0,26
70°C/33% RH	14 дней	97,9	0,05
	28 дней	98,0	0,10
60°C/75% RH	14 дней	97,6	0,13
	28 дней	98,8	0,22
50°C/75% RH	14 дней	101,4	0,05

[0141] Программное обеспечение ASAPprime® дополнительно использовали для прогнозирования срока хранения ожидаемых конфигураций коммерческой упаковки с использованием условий зоны IVb (т. е. 30°C/75% RH). Это исследование подтверждает минимальный срок хранения во флаконах и блистерах UX2000 в течение 2 лет с вероятностью 99% и более 3 лет с вероятностью 95%, как показано в таблице 34. Кроме того, провели сравнение блистеров PVC и Aclar® UX2000 (т. е. влагозащитного блистера). Блистер из PVC не удовлетворял требованиям минимального срока хранения. Наконец, флаконы объемом 120 штук емкостью 120 куб. см будут помещены на первичное испытание стабильности.

[0142] Таблица 34. Прогнозы срока хранения согласно ASAPprime® для флаконов объемом 120 штук емкостью 120 куб. см и блистеров в условиях хранения 30°C/75% RH.

Тип упаковки	Блистер	Блистер	Флакон
Материал	PVC	Aclar® UX2000	Термозапечатываемый HDPE
Объем	N/A	N/A	120 куб. см
Количество единиц	1	1	120
Прогнозируемый срок хранения, лет (вероятность 99%) ^a	1,25	2,00	2,50
Прогнозируемый срок хранения, лет (вероятность 95%) ^a	2,42	3,50	4,50

^a В прогнозах использовался предел спецификации <1,0 для известной примеси

Пример 3. Исследования растворения

[0143] В дополнение к данным о высвобождении и стабильности провели сравнение профилей растворения в различных средах. См., Общая часть по растворению <711>, ID документа, 1_GUID-AC788D41-90A2-4F36-A6E7-769954A9ED09_1_en-US,

официальная дата 1 мая 2016 года, доступен по адресу online.uspnf.com (по состоянию на 26 апреля 2021 года). Среда для растворения включает 50 мМ фосфат натрия, pH 6,8, соответствующее количество поверхностно-активного вещества при 37°C и 900 мл для достижения условий предельного разбавления. Поверхностно-активное вещество, использованное в этом примере, представляло собой 0,2-1% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS) для таблеток с концентрацией от 1 мг до 360 мг (таблица 35). В способе растворения применяют аппарат USP<711> со скоростью лопасти 75 об/мин. См. фигуры 1-11.

[0144] Таблица 35. Уровни додецилсульфата натрия (SDS), используемые в растворителях

№ состава	Содержание лекарственного средства (% по вес/вес, мг)	Уровень SDS (% вес/об.)
1	1%, 1 мг	1,00%
2	37,5%, 240 мг	0,50%
3	50%, 360 мг	0,50%
4	30%, 180 мг	0,30%
5	40%, 360 мг	0,60%
6	20%, 30 мг	0,50%
7	20%, 120 мг (без покрытия)	0,50%
8	20%, 120 мг (с покрытием)	0,20%
9a	32%, 240 мг	0,40%
9b	32%, 240 мг	0,30%
10a	32%, 320 мг	0,55%
10b	32%, 320 мг	0,40%
11, 12, 13	20%, 120 мг	0,20%

Пример 4. Исследования водной дисперсии

[0145] Оценивали фармакокинетику соторасиба, вводимого в виде 8 таблеток x 120 мг (состав № 8) и в виде таблеток, предварительно диспергированных в воде.

[0146] Каждый субъект получал одно введение соторасиба в виде 8 таблеток x 120 мг (лечение А) и одно введение соторасиба в виде 8 таблеток x 120 мг, диспергированных в общем объеме 240 мл (объем дозы+промыывание контейнера с дозой) воды (лечение В) в периоде 1 или периоде 2 в соответствии с назначенной им группой. Дозы вводили перорально в дни 1 и 4 по утрам после ночного голодания продолжительностью по меньшей мере 10 часов.

[0147] Всего в исследование вошли 13 субъектов (7 субъектов, получавших обработку в последовательности лечение А с последующим лечением В; и 6 субъектов, получавших лечение в последовательности лечения В с последующим лечением А).

Данные по всем субъектам были включены в анализ фармакокинетики (PK) и безопасности.

[0148] Образцы крови собирали для анализа концентраций соторасиба и метаболитов соторасиба в плазме крови. PK концентрации соторасиба и метаболита соторасиба M24 в плазме крови были следующими:

- максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (C_{max}),
- площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) от момента времени 0 до момента времени последней поддающейся количественному измерению концентрации (AUC_{last}),
- AUC от момента времени 0, экстраполированная на бесконечность (AUC_{inf}),
- момент времени C_{max} (t_{max}),
- кажущийся период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$),
- кажущийся общий клиренс из плазмы крови (CL/F; только соторасиб),
- кажущийся объем распределения в конечной фазе (V_z/F ; только соторасиб),
- процент AUC_{inf} , полученный в результате экстраполяции от момента времени последней измеримой концентрации до бесконечности (% AUC_{extrap}),
- константа скорости элиминации (λ_z),
- коэффициент корреляции конечной фазы элиминации (R^2),
- разница между началом и концом экспоненциальной аппроксимации, деленная на $T_{1/2}$ (коэффициент размаха),
- количество точек данных, включенных в определение λ_z (количество точек),
- нижний предел конечной фазы (начало экспоненциальной аппроксимации) и
- верхний предел конечной фазы (конец экспоненциальной аппроксимации).

[0149] Статистические способы. Провели статистический анализ для сравнения PK соторасиба после приема таблетки, диспергированной в воде (лечение В), с PK после перорального приема таблетки соторасиба (лечение А). Параметры PK, в том числе AUC_{last} , AUC_{inf} и C_{max} , оценивали и сравнивали между лечением А и лечением В. Преобразованные с помощью натурального логарифма параметры PK анализировали с использованием смешанной модели. Модель включала обработку, период и последовательность как фиксированный эффект, а субъекта вставляли в последовательность, как случайный эффект. Для каждого параметра PK отдельно (AUC_{last} , AUC_{inf} и C_{max}) рассчитывали среднее значение способом наименьших квадратов (LSM) для каждого вида обработки, разницу в LSM между обработкой А и обработкой В и соответствующий 90% доверительный интервал (CI); затем эти значения были обратно преобразованы с получением геометрического среднего, рассчитанного способом наименьших квадратов (GSLM), соотношения GLSM и соответствующего 90% CI. Кроме того, была рассчитана объединенная оценка (по всем видам обработки) внутрисубъектного коэффициента вариации и построены остаточные графики для оценки адекватности аппроксимированной модели (моделей).

[0150] Результаты

[0151] После введения соторасиба в виде таблеток, диспергированных в воде (лечение В), медиана t_{\max} соторасиба (1 час) свидетельствовала о быстрой абсорбции и была такой же, как и после введения соторасиба в виде таблеток (лечение А). Другие параметры РК соторасиба, в том числе AUC , C_{\max} и $t_{1/2}$, также были сходными между двумя видами обработки. Медиана времени достижения максимальной концентрации соторасиба в плазме крови (t_{\max}) и средний период полувыведения ($t_{1/2}$) были одинаковыми при введении соторасиба в виде пероральных таблеток для проглатывания и в виде таблеток, диспергированных в 240 мл воды. Геометрическое среднее AUC_{inf} соторасиба (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) составило 25300 ч*нг/мл для соторасиба, вводимого в виде таблеток, и 26400 ч*нг/мл для соторасиба, вводимого в виде водной дисперсии. Геометрическое среднее C_{\max} соторасиба (максимальная концентрация в плазме крови) составляло соответственно 5440 нг/мл и 5860 нг/мл.

[0152] Соотношения (водная дисперсия/таблетка) GLSM (90% CI) для AUC_{last} , AUC_{inf} и C_{\max} соторасиба составляли соответственно 1,055 (0,950, 1,171), 1,049 (0,947, 1,162) и 1,080 (0,939, 1,243), когда соторасиб вводили в виде таблеток, предварительно диспергированных в воде (лечение В), и в виде таблеток (лечение А). 90% CI для AUC_{last} , AUC_{inf} и C_{\max} находились в диапазоне от 80% до 125% и охватывали единицу. Фармакокинетические параметры метаболита М24 также были схожими между видами обработки.

[0153] Разовые дозы соторасиба 960 мг в виде таблеток, диспергированных в воде, и в виде таблеток были безопасными и хорошо переносились при введении здоровым субъектам, участвовавшим в исследовании. Серьезных нежелательных явлений не наблюдали, и никакие нежелательные явления, возникшие во время лечения, не привели к преждевременному исключению субъекта из исследования. В ходе исследования было зарегистрировано три нежелательных явления, возникших во время лечения, таких как запор, тошнота и рвота, и все они были расценены как легкие и связанные с соторасибом. Все явления разрешились к концу исследования. В ходе исследования не было выявлено клинически значимых нарушений клинических лабораторных исследований, показателей жизнедеятельности или ECG в 12 отведениях.

[0154] Заключение.

[0155] Таким образом, общая доза соторасиба 960 мг как в виде таблеток, предварительно диспергированных в воде, так и в виде таблеток, проглатываемых целиком, была безопасной и хорошо переносилась при введении здоровым субъектам. Кроме того, когда соторасиб вводили в виде таблеток, диспергированных в воде, AUC_{last} , AUC_{inf} и C_{\max} были соответственно в 1,055, 1,049 и 1,080 раза выше, чем при введении соторасиба в виде таблеток, при 90% CI в диапазоне от 80% до 125%.

Пример 5. Механический анализ компонентов состава

[0156] Механические свойства трех смесей плацебо для сухой грануляции (вальцевания) из микрокристаллической целлюлозы (МСС, Avicel PH102) и лактозы

(моногидрат лактозы, лактоза 313), а также других отдельных компонентов, в том числе соторасиба, Avicel PH102 и лактозы, оценивали с использованием симулятора прессования Huxley Vertram (HV). После прессования измеряли вес, толщину и диаметр таблеток при извлечении. Затем таблетки хранили в течение минимум 48 часов, чтобы обеспечить полную вязкоупругую релаксацию. Восстановленные размеры измеряли перед испытанием на поперечное сжатие, выполненным с использованием симулятора прессования HV, работающего при постоянной скорости повышения нагрузки 5 мм/мин. Силу, необходимую для возникновения поперечного разрушения, регистрировали и использовали для расчета значений прочности на радиальный разрыв.

[0157] Результаты

[0158] Истинная плотность. Истинную плотность измеряли с помощью гелиевой пикнометрии. Образец смеси плацебо (~400-500 мг) сохраняли после тестирования из-за неразрушающего характера этого измерения.

[0159] Таблица 36. Истинная плотность соторасиба, смесей плацебо и отдельных разбавителей

Материал	Истинная плотность (г/см ³) (S.D.)
Соторасиб	1,3180
Смесь DG* МСС:лактоза, 1:1	1,5520 (0,0050)
Смесь DG* МСС:лактоза, 2:1	1,5553 (0,0002)
Смесь DG* МСС:лактоза, 3:1	1,5533 (0,0003)
Avicel PH102	1,5623 (0,0027)
Лактоза 313	1,5451 (0,0005)

*Смесь DG: смесь после сухой грануляции

[0160] Истинная плотность различных сухих гранулированных смесей плацебо хорошо согласовывалась с истинной плотностью основных компонентов, Avicel PH102 и лактозы 313.

[0161] Склонность к деформации. При прессовании частицы порошка могут деформироваться как обратимо (упругая деформация), так и необратимо (пластическая деформация и/или хрупкое разрушение/фрагментация). Фармацевтические порошки уникальны тем, что они почти всегда демонстрируют деформацию по нескольким различным механизмам, относительный вклад каждого из которых варьируется в зависимости от материала. Преобладающий вид деформации зависит от ряда факторов, в том числе представляющего интерес диапазона давления сжатия, скорости приложения давления сжатия и внутренних механических свойств материала. Целью этих исследований является выявление склонности смеси состава к обратимой деформации и определение того, является ли механизм ее необратимой деформации преимущественно пластическим и/или хрупким.

[0162] Поведение обратимой деформации может быть либо независимым от

времени, либо зависеть от времени. Для оценки обоих вариантов поведения использовали двухстадийную процедуру анализа. Во-первых, независимую от времени упругую деформацию определяли количественно путем расчета изменения доли твердого вещества между объемом таблетки на минимальном расстоянии разделения пуансона (в пресс-форме) и объемом таблетки, измеренным сразу после извлечения. Отрицательные значения отражают уменьшение плотности образца. Во-вторых, зависящую от времени упругую деформацию, или вязкоупругую деформацию, определяли количественно путем расчета изменения доли твердого вещества между объемом таблетки, измеренным сразу после извлечения, и объемом таблетки после хранения в условиях окружающей среды в течение 48 часов.

[0163] Таблица 37. Упругая и вязкоупругая деформация смесей плацебо (SF=доля твердого вещества)

Материал	$\Delta SF(\%)$ (упругий) 50 МПа	$\Delta SF(\%)$ (упругий) 200 МПа	$\Delta SF(\%)$ (вязкоупругий) 50 МПа	$\Delta SF(\%)$ (вязкоупругий) 200 МПа
Смесь DG МСС:лактоза, 1:1	-8,80	-8,61	-1,32	-1,04
Смесь DG МСС:лактоза, 2:1	-10,36	-10,12	-0,99	-0,62
Смесь DG МСС:лактоза, 3:1	-10,47	-10,21	-1,94	-1,45

[0164] Во всех случаях общая степень обратимой деформации больше для таблеток, изготовленных при давлении 50 МПа, чем для таблеток, изготовленных при 200 МПа. Отрицательные значения отражают уменьшение плотности образца или увеличение размеров таблетки. Это наблюдение, вероятно, обусловлено присутствием в составе Avicel PH102. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, выскажем предположение, что для такого материала, как Avicel PH102, внутренняя структура прессовки изменяется по мере увеличения давления. Это дополнительно приводит к увеличению количества энергии, запасаемой в прессовке, что приводит к обратимой деформации. Однако повышенная прочность на разрыв, развивающаяся при 200 МПа для Avicel PH102 (фигура 12В), подавляет эту обратимую деформацию, о чем свидетельствуют менее отрицательные значения для всех смесей плацебо при 200 МПа по сравнению с 50 МПа. В целом данные таблицы 37 показывают, что все три смеси плацебо обладают подходящими свойствами упругой и вязкоупругой деформации. Кроме того, эти данные демонстрируют необходимость использования пластичного разбавителя (например, Avicel PH102) для получения приемлемой таблетки.

[0165] Для соторасиба не удалось правильно рассчитать значения упругого и вязкоупругого восстановления для проведения сравнения с набором данных эталонного

материала. Таблетка, сжатая до 200 МПа, при извлечении расслоилась, что не позволило правильно измерить размеры таблетки за пределами пресс-формы.

[0166] Прессуемость. Способность порошкового слоя уменьшаться в объеме из-за применения приложенного напряжения указывает на прессуемость порошка. Такое поведение описывается с точки зрения доли твердого вещества таблетки в зависимости от давления прессования (см. таблицу 38). Интерпретация данных учитывает изменение доли твердого вещества между двумя условиями давления. Увеличение разницы SF при высоком и низком давлении свидетельствует о повышенной прессуемости смеси. Прессуемость всех трех смесей плацебо находится на более высоком уровне (из-за присутствия Avicel PH102) и демонстрирует тенденцию к увеличению по мере увеличения количества Avicel PH102 в смеси плацебо. Поэтому отношение 3:1 пластичного разбавителя к хрупкому, например отношение Avicel PH102 к лактозе 3:1, является предпочтительным.

[0167] Таблица 38. Прессуемость смесей плацебо (SF=доля твердого вещества)

Материал	SF при 50 МПа	SF при 200 МПа	Прессуемость (SF _{200 МПа} - SF _{50 МПа})
Смесь DG MCC:лактоза, 1:1	0,698	0,845	0,147
Смесь DG MCC:лактоза, 2:1	0,678	0,842	0,164
Смесь DG MCC:лактоза, 3:1	0,663	0,837	0,174

[0168] Для соторасиба требовалось приложенное давление примерно 145 МПа, чтобы получить таблетку с долей твердого вещества 0,85 после выхода из пресс-формы. Для сравнения, для Avicel PH102 требовалось давление 128 МПа, а для моногидрата лактозы требовалось давление 178 МПа. Соответственно, присутствие дополнительного Avicel PH102 в составе должно позволить использовать пониженное давление прессования для достижения целевой твердости/прочности на разрыв. Поэтому для состава соторасиба предпочтительно отношение пластичного разбавителя к хрупкому 3:1, например отношение Avicel PH102 к лактозе 3:1.

[0169] Уплотняемость и таблетуемость. Способность слоя порошка слипаться или образовывать прессовку указывает на уплотняемость порошка. Такое поведение описывается как график прочности таблетки на радиальный разрыв (RTS) в зависимости от доли твердого вещества (SF) таблетки (фигура 12А). Для понимания фундаментального поведения материалов полезно сравнивать материалы с одинаковыми уровнями доли твердого вещества. Более высокую прочность на радиальный разрыв при той же доле твердого вещества наблюдали для смеси плацебо MCC:лактоза 3:1 (фигура 12А). Уплотняемость всех трех смесей плацебо можно классифицировать как "низкую", поскольку каждую смесь предварительно подвергали сухому гранулированию. Таблетуемость является еще одним важным параметром, который полезен при определении давления, необходимого для достижения определенной твердости или прочности таблетки на разрыв. Такое поведение описывают как график прочности

таблетки на радиальный разрыв (RTS) в зависимости от давления прессования (фигура 12В). Более высокую прочность на радиальный разрыв при более низком давлении прессования наблюдали для смеси плацебо МСС:лактоза 3:1 (фигура 12В). На основании профилей уплотняемости и таблетуемости для состава соторасиба предпочтительным является отношение пластичного разбавителя к хрупкому 3:1, например отношение Avicel PH102 к лактозе 3:1.

[0170] Таблица 39. Прочность на радиальный разрыв (RTS) и давление сжатия (CP) для смесей плацебо на основе МСС и лактозы и соторасиба (SF=доля твердого вещества)

Материал	RTS (МПа) и 150 МПа	CP (МПа) и RTS=2 МПа	RTS (МПа) и 0,85 SF	SF при RTS= 2 МПа
Смесь DG МСС:лактоза, 1:1	1,57	182,0	N/A	0,84
Смесь DG МСС:лактоза, 2:1	1,89	156,0	N/A	0,82
Смесь DG МСС:лактоза, 3:1	2,09	143,0	N/A	0,80
Соторасиб	1,62	149,00	1,59	0,85

[0171] Данные таблицы 39 показывают, что по мере увеличения количества МСС в смеси измеренная прочность на радиальный разрыв (RTS) при 150 МПа также увеличивается. Кроме того, давление сжатия (CP), необходимое для формирования таблетки, имеющей прочность при радиальном растяжении 2 МПа, становится меньше для смесей плацебо с увеличением отношения МСС:лактоза. Обе тенденции демонстрируют нелинейное поведение. В целом, данные в таблице 39 показывают, что отношение пластичного разбавителя к хрупкому 3:1, например отношение Avicel PH102 к лактозе 3:1, является предпочтительным.

[0172] Было установлено, что соторасиб имеет прочность на радиальный разрыв 1,62 МПа при сжатии до максимального давления 150 МПа и прочность на радиальный разрыв 1,59 МПа при сжатии до доли твердого вещества 0,85 после выхода из пресс-формы (см. таблицу 39). Доля твердого вещества при теоретическом значении прочности 2 МПа составляет для соторасиба 0,85, что указывает на высокий уровень прессуемости в сочетании с очень низким уровнем уплотняемости. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что соторасиб является очень слабым образователем связей между частицами и, следовательно, имеет преимущество при соотношении пластичный:хрупкий разбавитель 3:1, например, соотношении МСС:лактоза 3:1 при содержании лекарственного средства до 20%. Для определенных составов с 20% содержанием лекарственного средства, предусмотренных в данном документе, отношение пластичного разбавителя (например, Avicel PH102) к хрупкому разбавителю (например, лактозе) и соторасибу, взятым вместе, составляет 1,46:1 (см. составы № 6, № 7 и №8 примера 1 и таблицу 40 примера 6).

[0173] Традиционный подход к обеспечению увеличения содержания лекарственного средства заключался бы, например, в том, чтобы сохранить соотношение пластичного разбавителя и хрупкого разбавителя на том же уровне и уменьшить оба показателя, чтобы приспособиться к более высокому содержанию лекарственного

средства. Как обсуждалось ранее в таблице 39, уменьшение массы пластичного разбавителя приводит к снижению прочности на разрыв и требует более высокого давления сжатия для получения приемлемой таблетки. Из-за более низкой прочности на разрыв это уменьшение пластичного разбавителя по массе является закономерной причиной более высокого содержания лекарственного средства, полученного с использованием традиционного подхода. Кроме того, индексы Карра для этих составов с более высоким содержанием лекарственного средства являются неблагоприятными, что указывает на проблемы с технологичностью (см. индекс Карра для составов 2 и 3 в таблице 40 в примере 6). Следовательно, сохранение отношения пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю и соторасибу, взятым вместе, от 1,4:1 до 1,5:1, является предпочтительным при одновременном увеличении содержания лекарственного средства. Поддержание этого соотношения невозможно при использовании традиционного подхода, описанного выше.

[0174] Сходство механических свойств соторасиба и лактозы описано на фигуре 13А (уплотняемость) и фигуре 13В (таблетуемость). Сходство в технологичности соторасиба и лактозы описано на фигуре 14А (энергия текучести) и фигуре 14В (процентное изменение объема) примера 6. Эти данные обеспечивают неожиданный и удивительный альтернативный подход к увеличению содержания лекарственного средства при сохранении технологичности (см. индекс Карра для составов № 4, № 5, № 9а, № 9б, № 10а и № 10б в таблице 40 примера 6). Этот подход включает замену хрупкого разбавителя, например, лактозы, на соторасиб с сохранением при этом отношения пластичного разбавителя (например, МСС) к хрупкому разбавителю (например, лактозе) и соторасибу, взятым вместе, постоянным от 1,4:1 до 1,5:1 (см. составы № 4, № 5, № 9а, № 9б, № 10а и № 10б примера 1).

Пример 6. Исследования энергии текучести и процентного изменения объема

[0175] В этом примере описаны эксперименты, проведенные для оценки энергии текучести и прессуемости некоторых составов, описанных в примере 1.

[0176] Энергию текучести (текучесть в стабильных и переменных условиях) измеряли с помощью порошкового реометра. Нерасфасованный порошок отправляли в испытательную камеру. Материалы подвергали предварительной обработке с помощью лезвия для удаления остатков упаковки или истории хранения и для достижения присущей порошку насыпной плотности до уплотнения. Лезвие пропускают через смесь с различной скоростью, чтобы определить количество энергии, необходимое для прохождения слоя порошка. Испытание в стабильных условиях проводят при одной скорости лезвия (например, 100 мм/сек) за несколько проходов. Испытание в переменных условиях проводят при уменьшающейся скорости лезвия (например, 100, 70, 40, 10 мм/сек). Данные испытаний в стабильных и в переменных условиях представлены на одном графике, показывающем общую энергию в мДж в зависимости от количества испытаний (фигура 14А).

[0177] Процентное изменение объема измеряли с помощью порошкового реометра.

Нерасфасованный порошок отправляли в испытательную камеру. Материалы подвергали предварительной обработке с помощью лезвия для удаления остатков упаковки или истории хранения и для достижения присущей порошку насыпной плотности до уплотнения. Вентилируемый поршень вставляли в испытательную камеру и прикладывали увеличивающееся напряжение к слою порошка, измеряя изменение объема. Данные представлены на одном графике, показывающем процентное изменение объема в зависимости от приложенного нормального напряжения в кПа (фигура 14В).

[0178] Как показано на фигурах 14А и 14В, лактоза (хрупкий разбавитель) и соторасиб имеют схожие свойства (т.е. энергию текучести в стабильных/переменных условиях и процентное изменение объема). Эти данные позволяют предположить, что соторасиб может заменять хрупкие компоненты в составе, такие как хрупкий разбавитель (например, лактозу). Эта замена помогает поддерживать определенные технологические свойства, такие как сыпучесть исходной смеси составов, раскрытых в данном документе.

[0179] Индекс Карра. У сыпучего порошка насыпная плотность до уплотнения и насыпная плотность после уплотнения будут одинаковыми по величине, поэтому индекс Карра будет небольшим. С другой стороны, для плохо сыпучего порошка с большим взаимодействием между частицами насыпная плотность до уплотнения будет выше, чем насыпная плотность после уплотнения, что приведет к увеличению индекса Карра. Для измерения насыпного объема порошок диспергировали в цилиндре. Регистрировали неотстоявшийся кажущийся или насыпной объем (V_o) состава. Для измерения объема после уплотнения использовали прибор для измерения насыпной плотности. Для определения объемов V_{10} , V_{500} и V_{1250} было выполнено приблизительно 10, 500 и 1250 ударов по образцу порошка соответственно. Если разница между V_{500} и V_{1250} была меньше или равна 1% объема цилиндра, V_{1250} указывался как конечный объем после уплотнения (V_f). Если разница между V_{500} и V_{1250} превышала 1%, повторяли шаги в 1250 ударов до тех пор, пока разница между последующими измерениями не становилась меньше или равна 1%. Наконец, индекс Карра рассчитывали следующим образом (результаты показаны в таблице 40)

$$\text{Индекс Карра} = 100 \times \frac{V_o - V_f}{V_o}$$

[0180] Результаты

[0181] Индекс Карра исходной смеси (до грануляции) использовали для относительного сравнения текучести исходных смесей состава соторасиба, перечисленных в таблице 40.

[0182] Таблица 40. Индексы Карра составов соторасиба (исходная смесь)

№ состава	Содержание лекарственного средства и масса таблетки		Отношения		Индекс Карра (Исходная смесь)
	Содержание	Масса	пластичное	пластичное	

	лекарственного средства (% по вес/вес, мг)	таблетки (мг)	вспомогательное средство (% по вес/вес): хрупкое вспомогательное средство (% по вес/вес)	вспомогательное средство (% по вес/вес): {хрупкое вспомогательное средство (% по вес/вес) + соторасиб (% по вес/вес)}	
6	20, 30	150	3:1	1,46:1	40,5
7, 8	20, 120	600			
2	37,5, 240	640	3:1	0,85:1	46,1
3	50, 360	720	3:1	0,56:1	49,4
4	30, 180	600	6,33:1	1,46:1	40,7
5	40, 360	900	-/-	1,40:1	38,8
9a, 9b	32, 240	750	8,14:1	1,46:1	43,0
10a, 10b	32, 320	1000	8,14:1	1,46:1	43,0

[0183] Данные показывают, что сыпучесть сохранялась при использовании составов с высоким содержанием лекарственного средства, содержащих 30%, 32% и 40% (вес/вес) соторасиба (составы № 4, № 5, № 9a, № 9b, № 10a и № 10b), как показывают значения индекса Карра, аналогичные составам соторасиба с содержанием 20% (вес/вес) (составы № 6, № 7 и № 8), за счет сохранения отношения пластичного разбавителя (вес/вес) к хрупкому разбавителю (вес/вес) и соторасибу (вес/вес), взятым вместе, от 1,4:1 до 1,5:1. Напротив, составы с высоким содержанием лекарственного средства (составы № 2 и № 3), которые поддерживают постоянное отношение пластичного разбавителя к хрупкому (3:1), демонстрируют ухудшение сыпучести, что выражается в более высоком индексе Карра.

[0184] Вывод - В целом, данные, представленные в примере 5 и примере 6, демонстрируют преимущество альтернативного подхода к получению составов с высоким содержанием лекарственного средства (составы № 4, № 5, № 9a, № 9b, № 10a и № 10b).

Литературные источники

Albert et al. 2007 Nat. Methods 4, 903-905.

Alizadeh et al. 1996 Nat. Genet. 14, 457-460.

Amgen Press Release, Dec. 16, 2020; <https://wwwext.amgen.com/newsroom/press-releases/2020/12/amgen-submits-sotorasib-new-drug-application-to-u-s--fda-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation>, последняя дата доступа: 21

апреля, 2021 года.

- Beers and Nederlof 2006 *Breast Cancer Res.* 8(3), 210.
- Bertone et al. 2006 *Genome Res* 16(2), 271-281.
- Canon et al. 2019 *Nature* 575(7781), 217.
- Caunt et al. 2015 *Nature Reviews Cancer* 15, 577-592.
- Cerami et al. 2012 *Cancer Discov.* 2(5), 401.
- Chung et al. 2004 *Genome Res.* 14(1):188-196.
- Cox et al. 2014 *J. Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 828-851.
- Dalma-Weiszhausz et al. 2006 *Methods Enzymol.* 410, 3-28.
- Der et al. 1982 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79, 3637-3640.
- Eisenhauer et al. 2009 *Eur. J. Cancer* 45, 228-247.
- Forsheew et al. 2012 *Sci. Transl. Med.* 4, 136ra68.
- Gao et al. 2013 *Science Signaling* 6(269), p11.
- Haber and Velculescu 2014 *Cancer Discov.* 4, 650-661.
- Holderfield et al. 2014 *Nat. Rev. Cancer* 14, 455-467.
- Hong et al. 2020 *N. Engl. J. Med.* 383, 1207-1217.
- Hughes et al. 2001 *Nat. Biotechnol.* 19(4), 342-347.
- Irizarry et al. 2003 *Nucleic Acids Res.* 31, e15.
- Jasmine et al. 2012 *PLoS One* 7(2), e31968.
- Kim et al. 2006 *Carcinogenesis* 27(3), 392-404.
- Kinde et al. 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 9530-9535.
- Kumar et al. 2012 *J. Pharm. Bioallied Sci.* 4(1), 21-26.
- Laere et al. 2009 *Methods Mol. Biol.* 512, 71-98.
- Lanman et al. 2020 *J. Med. Chem.* 63, 52-65.
- Lin et al. 2010 *BMC Genomics* 11, 712.
- Liu et al. 2017 *Biosens Bioelectron* 92, 596-601.
- Lodes et al. 2009 *PLoS One* 4(7), e6229.
- Malumbres et al. 2003 *Nat. Rev. Cancer* 3, 459-465.
- Mackay et al. 2003 *Oncogene* 22, 2680-2688.
- Mao et al. 2007 *Curr. Genomics* 8(4), 219-228.
- Michels et al. 2007 *Genet. Med.* 9, 574-584.
- Mockler and Ecker 2005 *Genomics* 85(1), 1-15.
- Pinkel et al. 2005 *Nat. Genetics* 37, S11-S17.
- Simanshu et al. 2017 *Cell* 170, 17-33.
- Sridhar et al. 2003 *Lancet Oncol.* 4, 397-406.
- Thomas et al. 2005 *Genome Res.* 15(12), 1831-1837.
- Thompson et al. 2012 *PLoS ONE* 7, e31597.
- Vojtek et al. 1998 *J. Biol. Chem.*, 273, 19925-19928.
- Wang et al. 2012 *Cancer Genet* 205(7-8), 341-355.
- Wei et al. 2008 *Nucleic Acids Res* 36(9), 2926-2938.

Zhang et al. 2017 Materials 10, 845 (страницы 1-16).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, содержащий
 - (a) соторасиб;
 - (b) разбавитель в количестве, составляющем 40-95% (вес/вес),
 - (c) разрыхлитель в количестве, составляющем 0,5-5% (вес/вес), и
 - (d) скользящее вещество в количестве, составляющем 0,25-5% (вес/вес).
2. Состав по п. 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1-50% (вес/вес).
3. Состав по п. 1 или п. 2, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, сорбита, ксилита, карбоната кальция, карбоната магния, трехосновного фосфата кальция, трегалозы, микрокристаллической целлюлозы и крахмала.
4. Состав по любому из пп. 1-3, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, микрокристаллической целлюлозы и крахмала.
5. Состав по любому из пп. 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и микрокристаллической целлюлозы.
6. Состав по любому из пп. 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы и крахмала.
7. Состав по любому из пп. 1-4, где разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) и маннита.
8. Состав по любому из пп. 1-4 и п. 6, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.
9. Состав по любому из пп. 3-7, где лактоза представляет собой моногидрат лактозы.
10. Состав по п. 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 1-20% (вес/вес).
11. Состав по п. 10, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес).
12. Состав по п. 10 или п. 11, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес).
13. Состав по п. 10 или п. 11, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес).
14. Состав по любому из пп. 10-13, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю находится в диапазоне от 2,5:1 до 3,5:1.
15. Состав по пп. 10-13, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю составляет 3:1.
16. Состав по п. 1, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20-45%

(вес/вес).

17. Состав по п. 16, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес).

18. Состав по п. 16, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 32% (вес/вес).

19. Состав по п. 16 или п. 18, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес).

20. Состав по п. 16 или п. 18, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 64% (вес/вес).

21. Состав по любому из пп. 16-21, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,2:1 до 1,7:1.

22. Состав по любому из пп. 16-21, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, если он присутствует, взятым вместе, находится в диапазоне от 1,4:1 до 1,5:1.

23. Состав по п. 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес).

24. Состав по п. 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес).

25. Состав по п. 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес).

26. Состав по п. 1, содержащий разбавитель в количестве, составляющем 64% (вес/вес).

27. Состав по любому из пп. 23-26, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и необязательно хрупкий разбавитель, и где

(а) при условии присутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется

(1) первым массовым отношением пластичного разбавителя к хрупкому разбавителю, которое больше или равно 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1; и

(2) вторым массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу и хрупкому разбавителю, взятым вместе, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше, чем первое отношение; или

(б) при условии отсутствия хрупкого разбавителя состав характеризуется массовым отношением пластичного разбавителя к соторасибу, которое больше или равно 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1 или 1,7:1 и меньше чем 2,5:1, 2,7:1, 3:1, 3,3:1 или 3,5:1.

28. Состав по п. 27, где разбавитель предусматривает пластичный разбавитель и хрупкий разбавитель, и где первое отношение больше или равно 3:1, и второе отношение больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1.

29. Состав по любому из пп. 23-26, где разбавитель предусматривает пластичный

разбавитель и не предусматривает хрупкий разбавитель, и где массовое отношение пластичного разбавителя к соторасибу больше или равно 1,4:1 и меньше чем 3:1.

30. Состав по любому из пп. 14-15, 21, 22 и пп. 27-29, где пластичный разбавитель предусматривает одно или несколько из микрокристаллической целлюлозы и крахмала.

31. Состав по п. 30, где пластичный разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

32. Состав по п. 30, где пластичный разбавитель представляет собой крахмал.

33. Состав по п. 30 или п. 32, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал или кукурузный крахмал.

34. Состав по любому из пп. 14-15, 21, 22, 27 и п. 28, где хрупкий разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP), маннита, сорбита, ксилита, карбоната кальция, карбоната магния, трехосновного фосфата кальция и трегалозы.

35. Состав по п. 34, где хрупкий разбавитель предусматривает одно или несколько из лактозы, двухосновного фосфата кальция (DCP) или маннита.

36. Состав по п. 34, где хрупкий разбавитель представляет собой лактозу.

37. Состав по любому из пп. 34-36, где лактоза представляет собой моногидрат лактозы.

38. Состав по любому из пп. 1-37, содержащий разрыхлитель в количестве, составляющем 1-5% (вес/вес).

39. Состав по любому из пп. 1-37, содержащий разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес).

40. Состав по любому из п. 1 и пп. 38-39, где разрыхлитель предусматривает одно или несколько из сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (кроскармеллозы натрия), сшитого поливинилпирролидона (кросповидона), натрия крахмалгликолата, прежелатинизированного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и алюмосиликата магния.

41. Состав по п. 40, где разрыхлитель предусматривает одно или несколько из кроскармеллозы натрия и натрия крахмалгликолата.

42. Состав по п. 40, где разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

43. Состав по любому из пп. 1-42, содержащий скользящее вещество в количестве, составляющем 0,5-3% (вес/вес).

44. Состав по любому из пп. 1-42, содержащий скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес).

45. Состав по любому из п. 1 и пп. 43-44, где скользящее вещество предусматривает одно или несколько из стеарата магния, стеарата кальция, олеиновой кислоты, каприловой кислоты, стеариновой кислоты, изовалерата магния, лаурата кальция, пальмитата магния, бегеновой кислоты, бегената глицерина, стеарата глицерина, стеарилфумарата натрия, стеарилфумарата калия, стеарата цинка, олеата натрия, стеарата натрия, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, талька, полиэтиленгликоля и

гидрогенизированного растительного масла.

46. Состав по п. 45, где скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

47. Состав по любому из пп. 1-46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем от 1 мг до 360 мг.

48. Состав по любому из пп. 1-46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 120 мг.

49. Состав по любому из пп. 1-46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 240 мг.

50. Состав по любому из пп. 1-46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 320 мг.

51. Состав по любому из пп. 1-9, 40-42, 45 и п. 46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 16-24% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 61-91% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,4-3,6% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,8-1,2% (вес/вес).

52. Состав по любому из пп. 1-9, 40-42, 45 и п. 46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 20% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 76% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес).

53. Состав по любому из пп. 51-52, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 120 мг.

54. Состав по любому из пп. 1-9, 40-42, 45 и п. 46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 26-38% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 51-77% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 2,4-3,6% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 0,8-1,2% (вес/вес).

55. Состав по любому из пп. 1-9, 40-42, 45 и п. 46, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 32% (вес/вес), разбавитель в количестве, составляющем 64% (вес/вес), разрыхлитель в количестве, составляющем 3% (вес/вес), и скользящее вещество в количестве, составляющем 1% (вес/вес).

56. Состав по любому из пп. 54-55, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 240 мг.

57. Состав по любому из пп. 54-55, содержащий соторасиб в количестве, составляющем 320 мг.

58. Состав по любому из пп. 1-57, где состав представляет собой твердую лекарственную форму.

59. Состав по п. 58, где твердая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

60. Состав по п. 58 или п. 59, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

61. Состав по п. 60, где таблетка покрыта композицией для нанесения покрытия.

62. Состав по п. 64, где композиция для нанесения покрытия содержит

поливиниловый спирт.

63. Состав по п. 62, где композиция для нанесения покрытия дополнительно содержит один или несколько из диоксида титана, полиэтиленгликоля, талька и красящего средства.

64. Состав по любому из пп. 1-63, где по меньшей мере 50% соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут, как измерено в тесте на растворение с использованием аппарата 2 USP <711> со скоростью лопасти 75 об/мин, при 37°C в среде для растворения, состоящей из 900 мл воды с pH 6,7, содержащей 50 мМ фосфата натрия и поверхностно-активное вещество для поддержания условий предельного разбавления.

65. Состав по п. 64, где по меньшей мере 80% соторасиба в составе высвобождается в течение 30 минут.

66. Состав по п. 64, где по меньшей мере 85% соторасиба в составе высвобождается в течение 15 минут.

67. Состав по любому из пп. 64-66, где поверхностно-активное вещество представляет собой 0,2-0,6% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

68. Состав по любому из пп. 64-67, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 120 мг, а среда для растворения содержит 0,5% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

69. Состав по любому из пп. 64-67, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 240 мг, а среда для растворения содержит 0,3% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

70. Состав по любому из пп. 64-67, где состав содержит соторасиб в количестве, составляющем 320 мг, а среда для растворения содержит 0,4% (вес/об.) додецилсульфата натрия (SDS).

71. Способ лечения рака у пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соторасиба, предусмотренного в виде состава по любому из пп. 1-66, где состав предусматривает терапевтически эффективное количество в одной или нескольких единицах дозы.

72. Способ по п. 71, где одна или несколько раковых клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

73. Способ по п. 71 или п. 72, где терапевтически эффективное количество составляет 240 мг.

74. Способ по п. 73, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по п. 48 или п. 53 в двух единицах дозы.

75. Способ по п. 73, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по п. 49 или п. 56 в одной единице дозы.

76. Способ по п. 71 или п. 72, где терапевтически эффективное количество составляет 960 мг.

77. Способ по п. 76, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по п. 48 или п. 53 в восьми единицах дозы.

78. Способ по п. 76, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по п. 49 или п. 56 в четырех единицах дозы.

79. Способ по п. 76, где терапевтически эффективное количество предусмотрено составом по п. 50 или п. 57 в трех единицах дозы.

80. Способ по любому из пп. 71-79, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, рак пищевода, рак неизвестной первичной локализации, рак ампулы толстого кишечника, рак желудка, рак тонкой кишки, синоназальный рак, рак желчных протоков или меланому.

81. Способ по любому из пп. 71-80, где способ дополнительно включает диспергирование терапевтически эффективного количества, предоставленного в виде одной или нескольких единиц дозы, в воде путем перемешивания перед введением пациенту.

82. Способ по п. 81, где вода является негазированной.

83. Способ по п. 81 или п. 82, где вода имеет комнатную температуру.

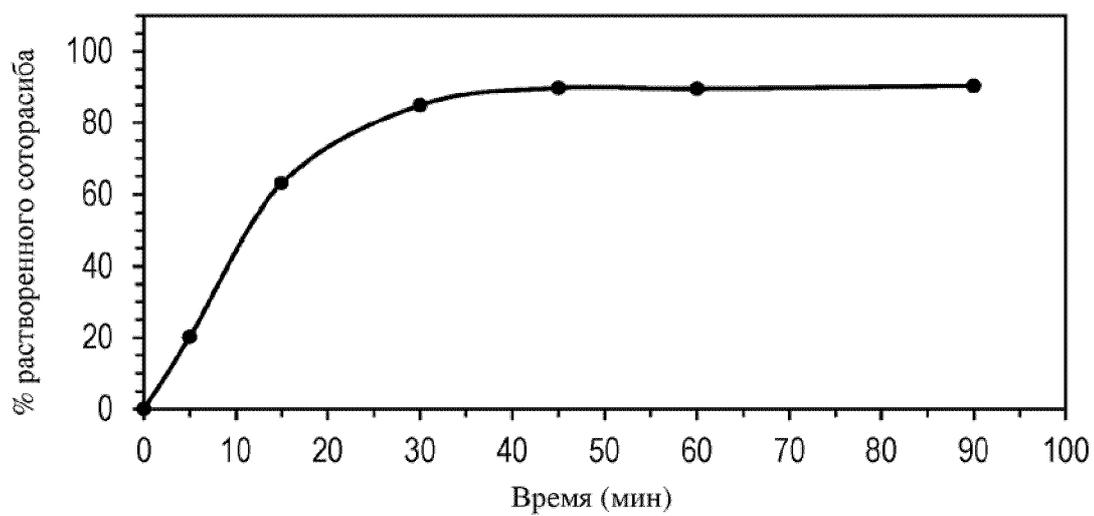
84. Способ по любому из пп. 81-83, где вода имеет объем 120 мл.

85. Способ по любому из пп. 81-84, где терапевтически эффективное количество диспергируют в воде непосредственно перед введением пациенту или в течение 2 часов до этого.

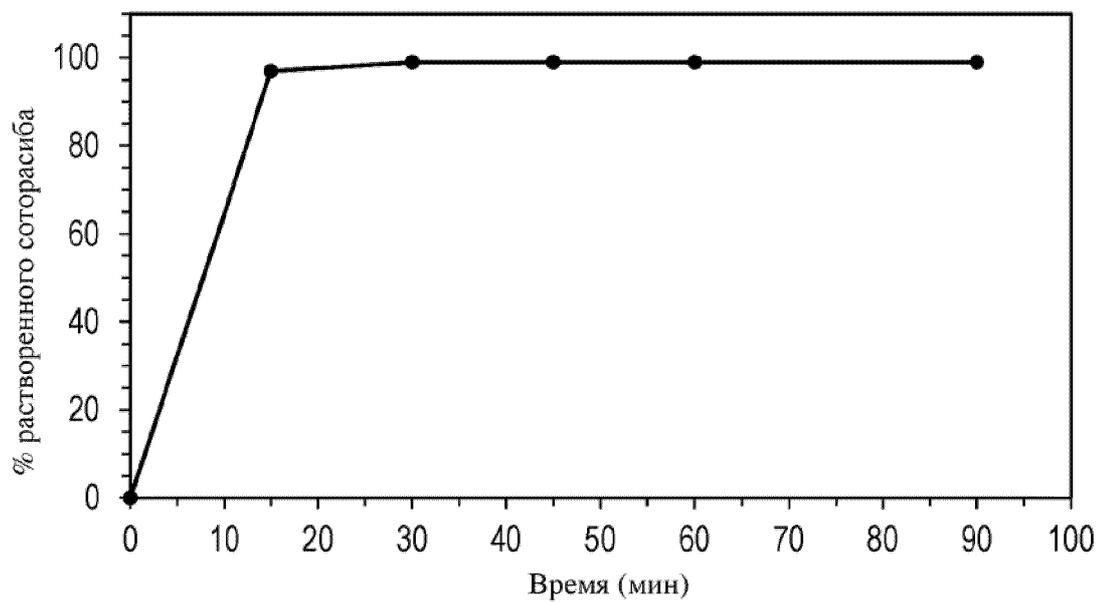
86. Способ по любому из пп. 81-85, где пациенту трудно глотать твердые вещества.

По доверенности

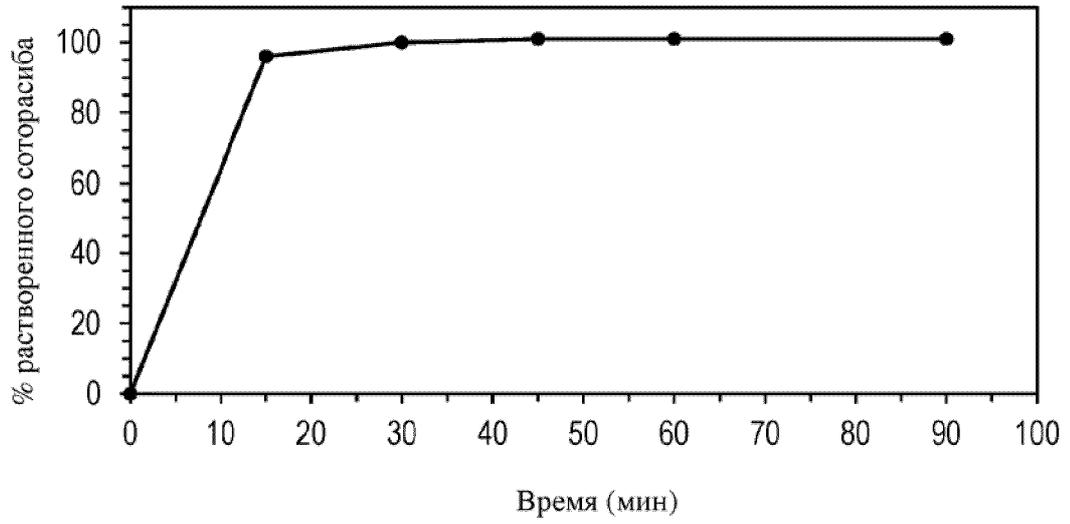
1/10



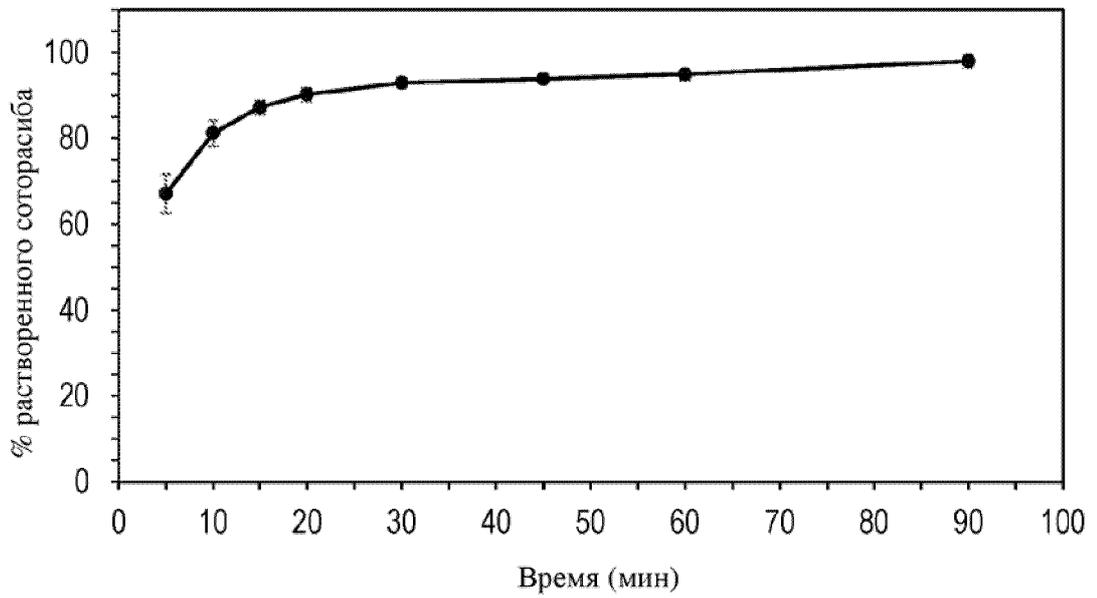
ФИГ. 1



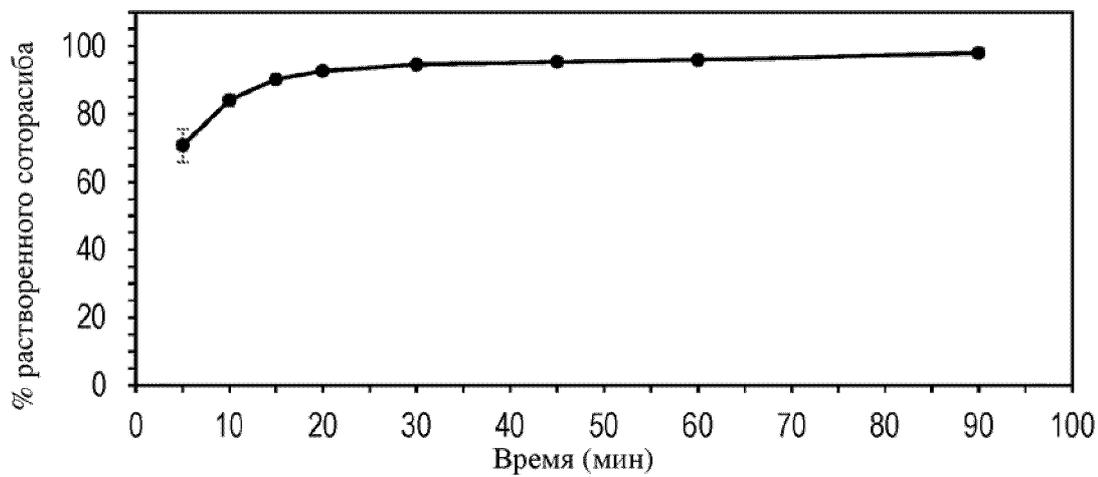
ФИГ. 2



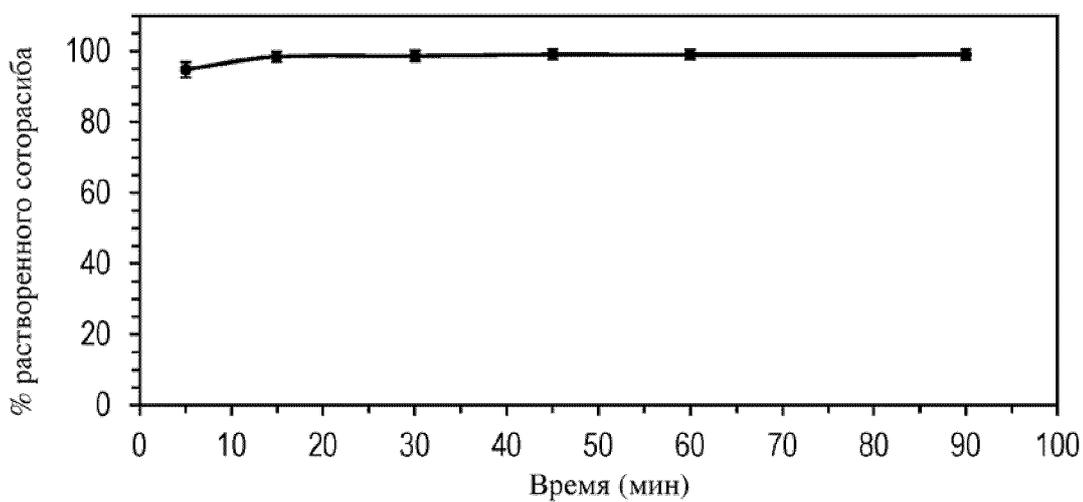
ФИГ. 3



ФИГ. 4

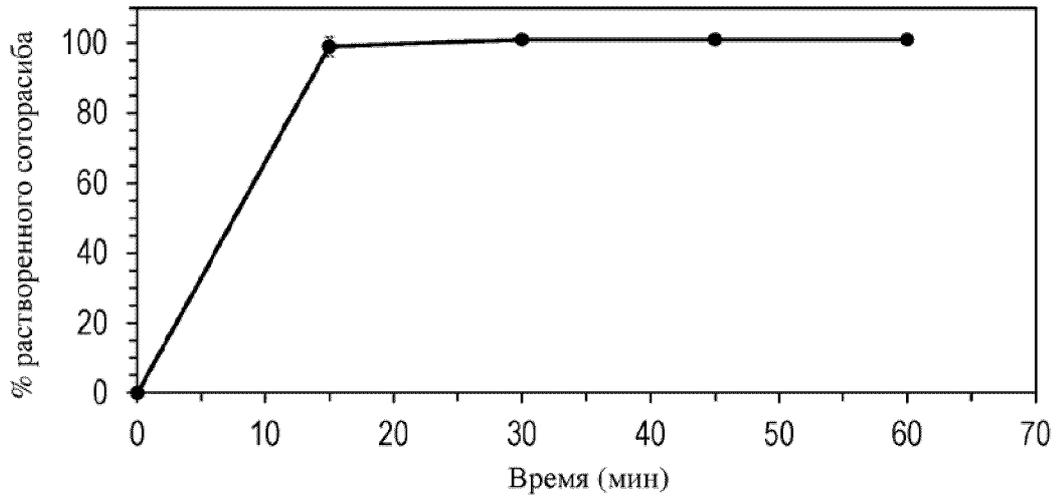


ФИГ. 5

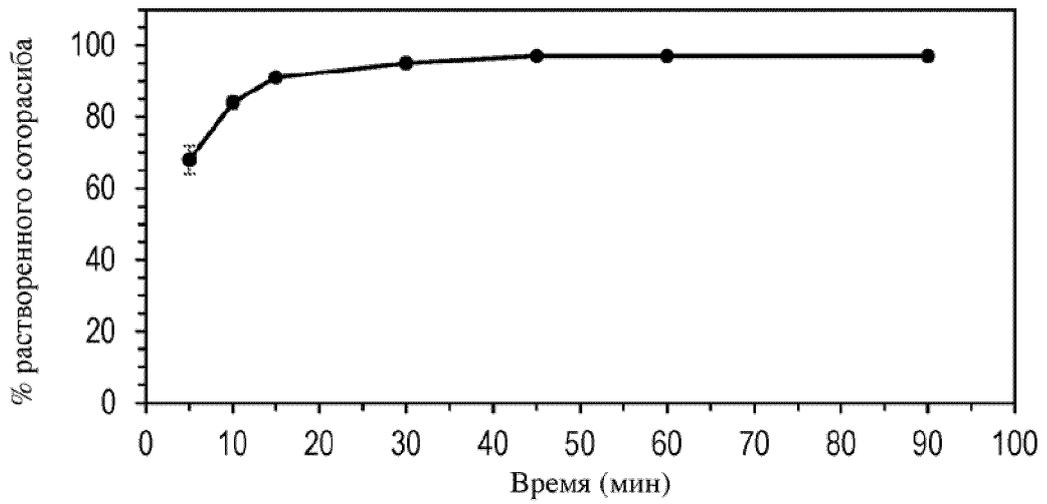


ФИГ. 6

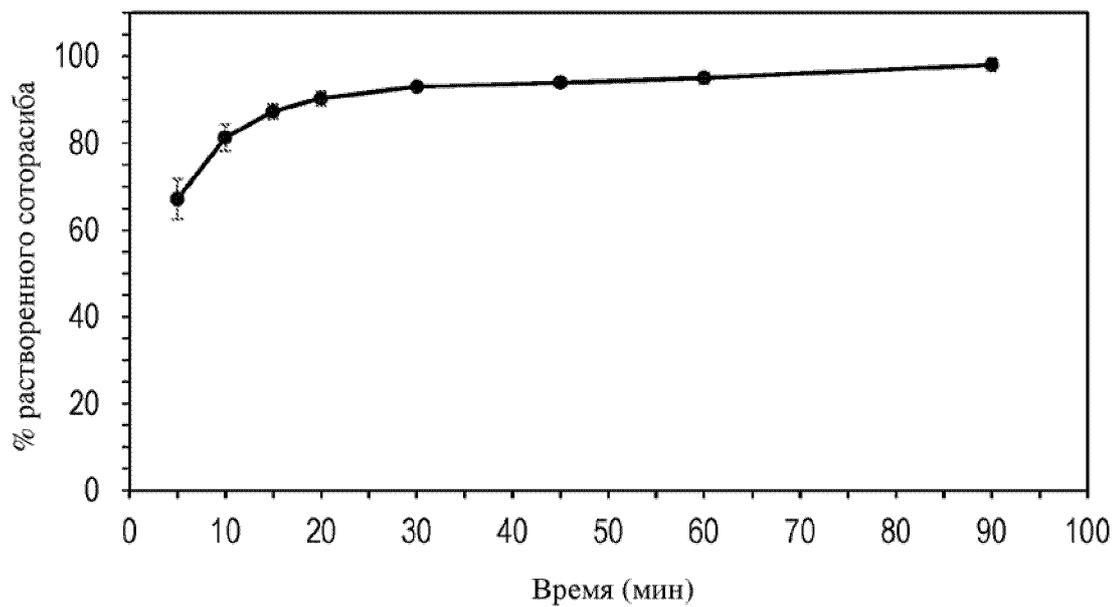
4/10



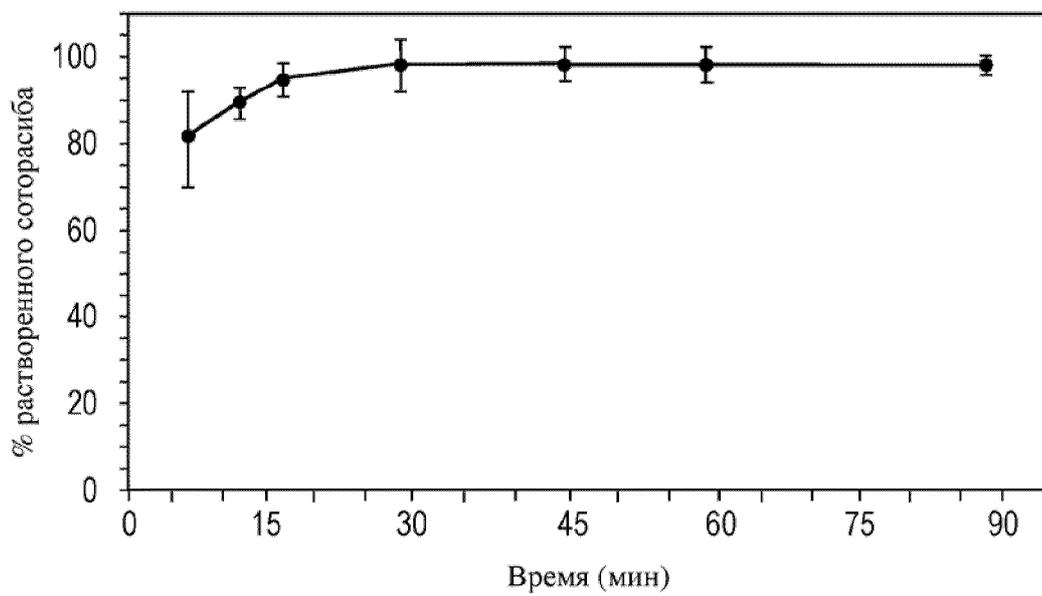
ФИГ. 7



ФИГ. 8

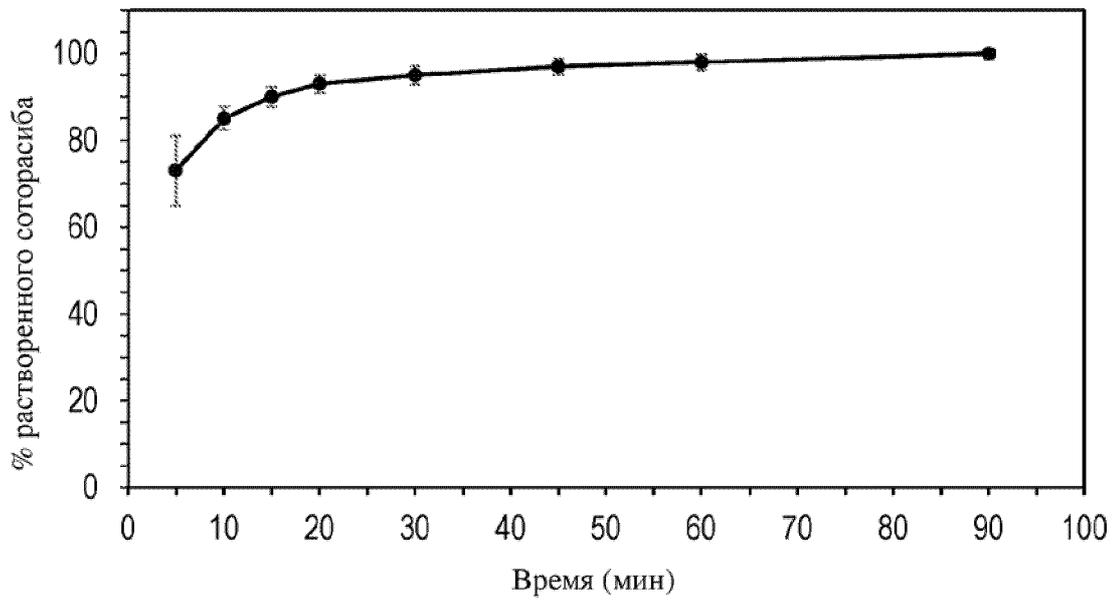


ФИГ. 9А

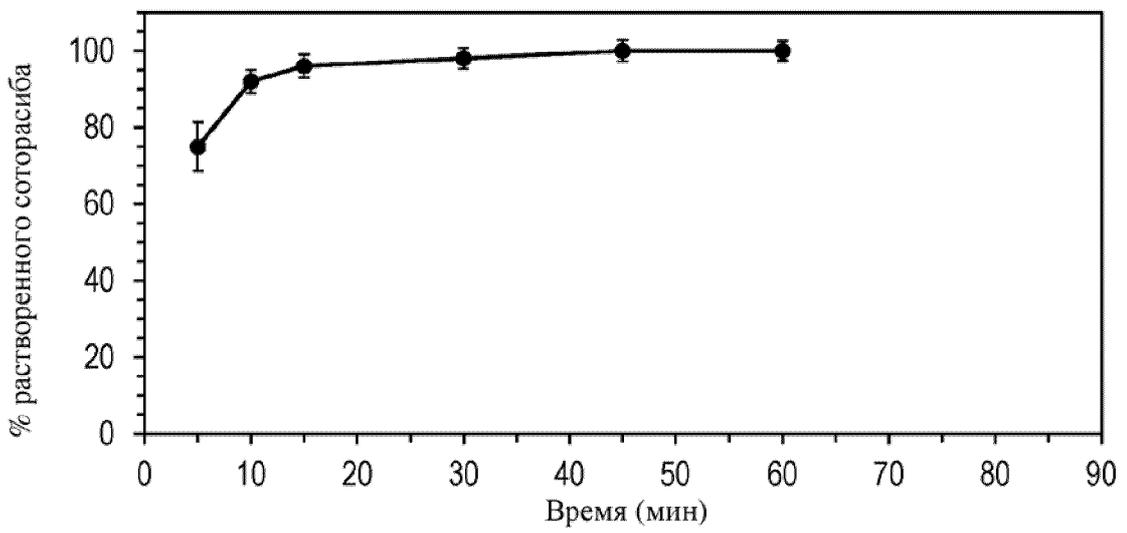


ФИГ. 9В

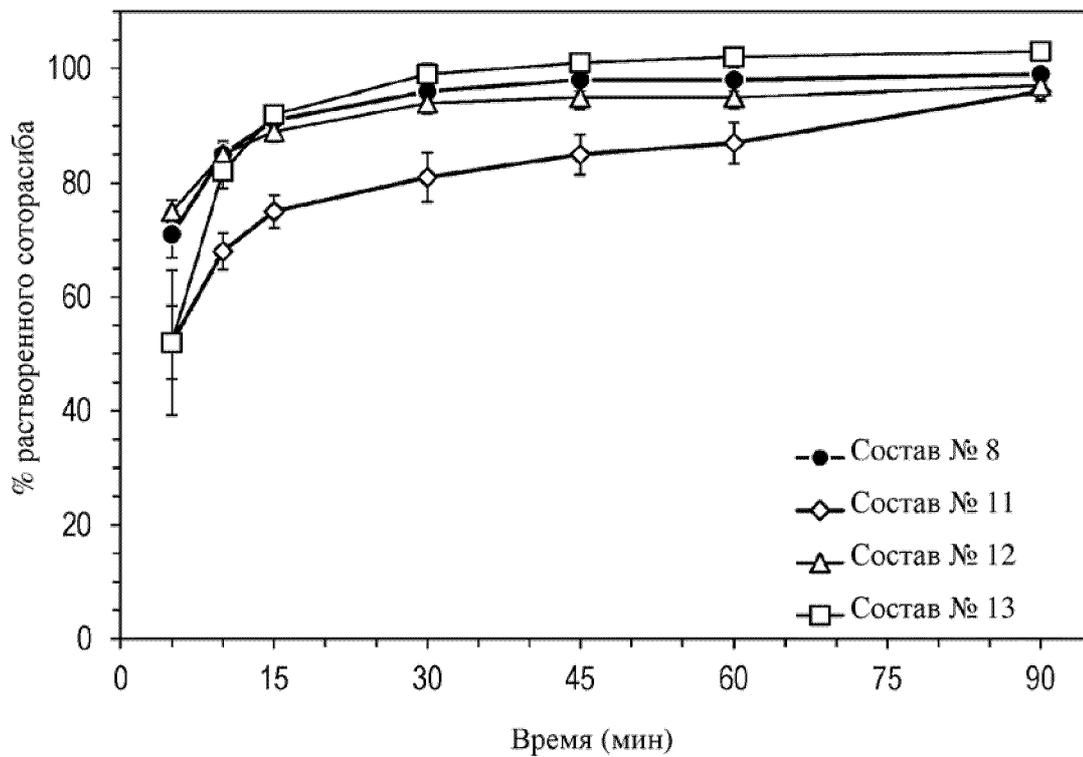
6/10



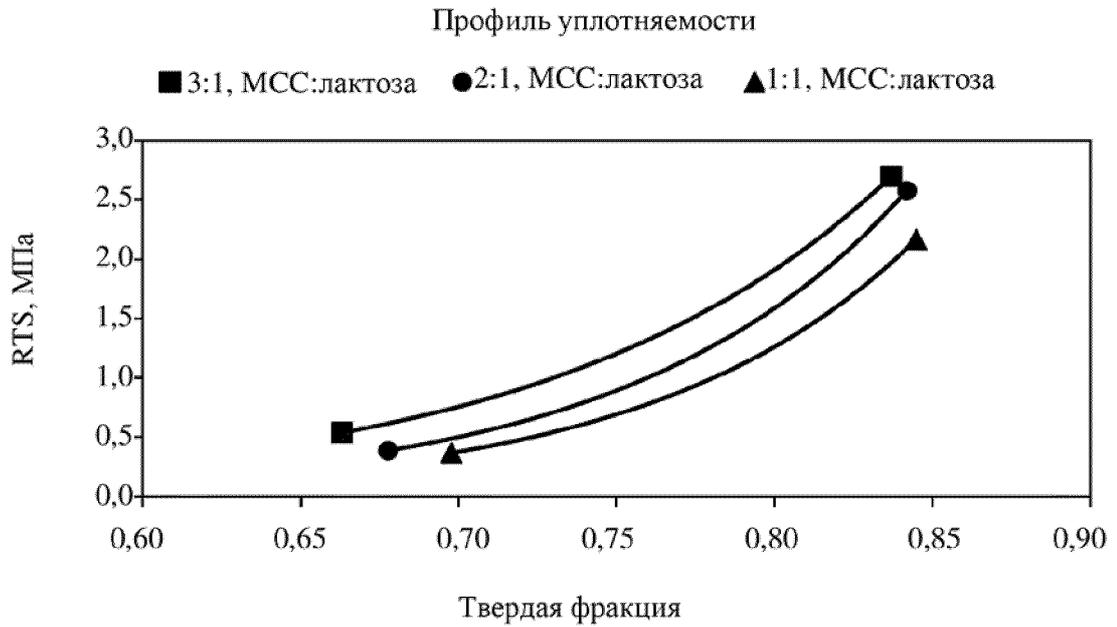
ФИГ. 10А



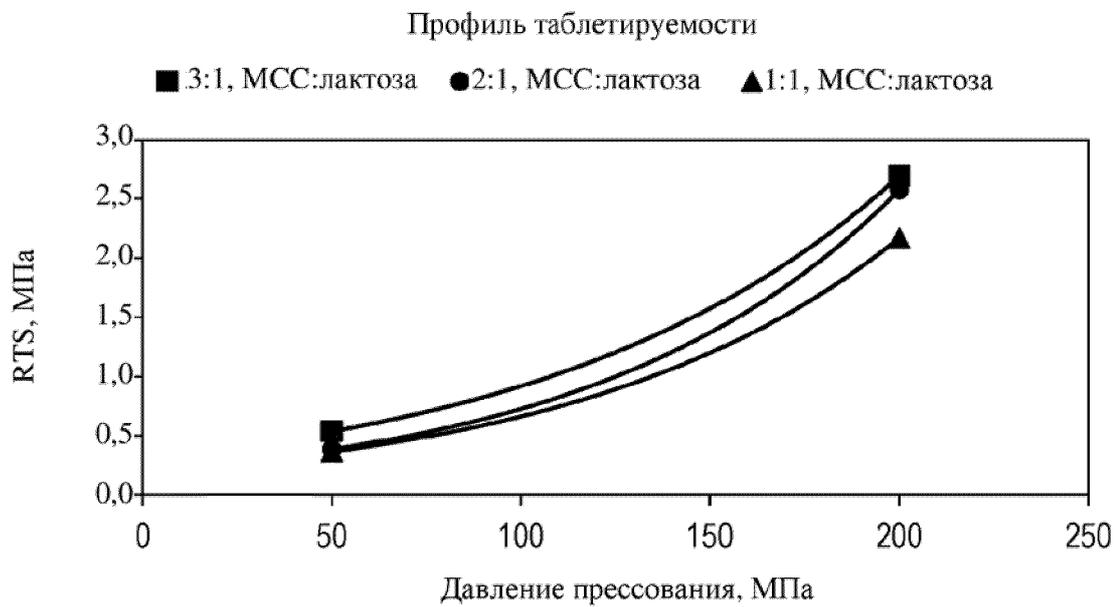
ФИГ. 10В



ФИГ. 11

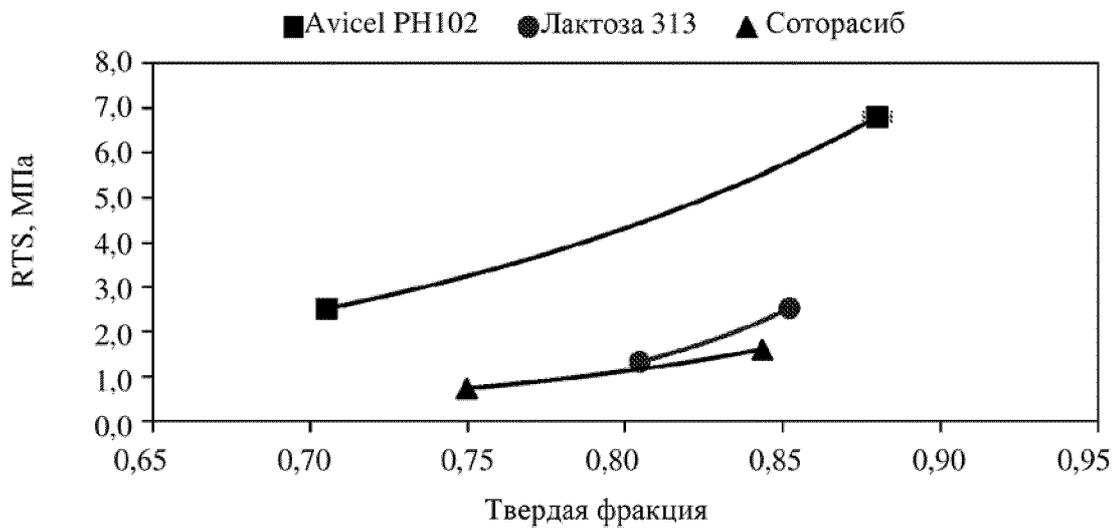


ФИГ. 12А



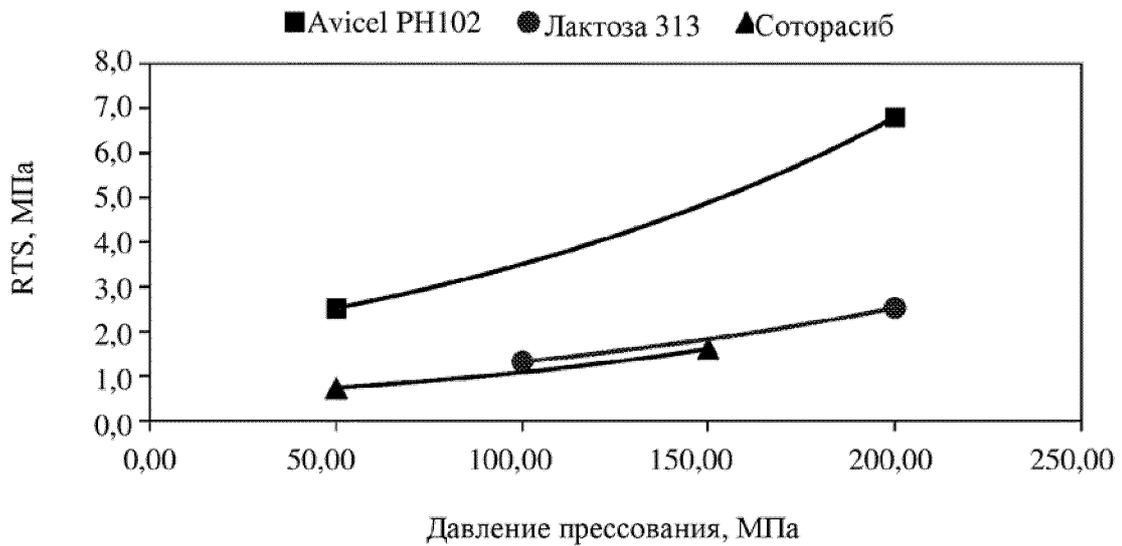
ФИГ. 12В

Профиль уплотняемости

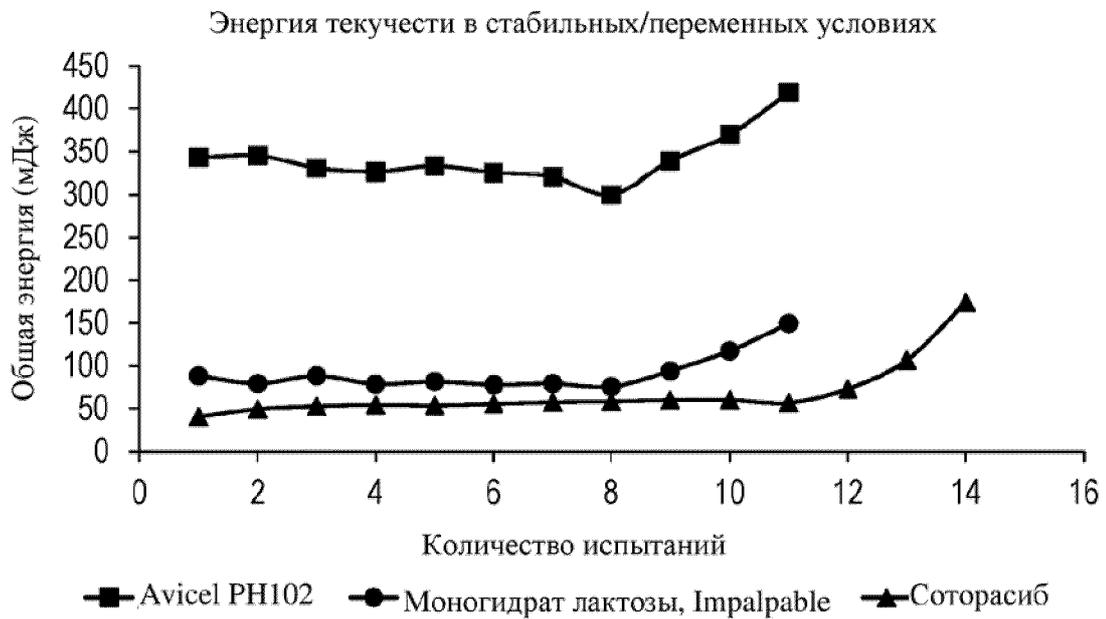


ФИГ. 13А

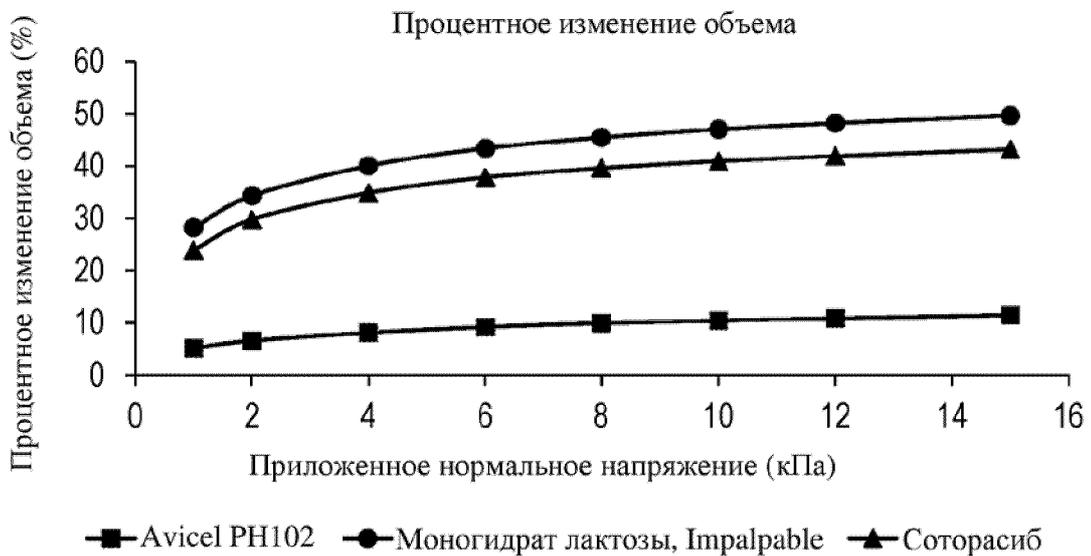
Профиль таблетлируемости



ФИГ. 13В



ФИГ. 14А



ФИГ. 14В