

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393259 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.29

(22) Дата подачи заявки
2022.05.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
A61P 5/10 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/193,010; 63/274,409

(32) 2021.05.25; 2021.11.01

(33) US

(86) PCT/US2022/030721

(87) WO 2022/251212 2022.12.01

(88) 2022.12.29

(71) Заявитель:

КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

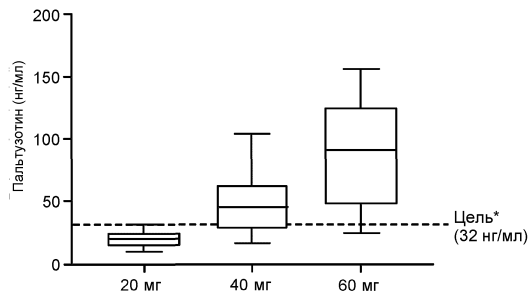
(72) Изобретатель:

Мадан Аджай, Ло Ша Роза, Крэснер
Алан С. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе описаны составы модулятора соматостатина, способы получения таких составов и способы применения таких составов для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых была бы благоприятна модуляция активности соматостатина.



*Цель=Наблюдают, что сред. минимальная концентрация подавляет ИФП-1 сравнимо с LA-SRL у пациентов с акромегалией

A1

202393259

202393259

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579670EA/085

ПРИМЕНЕНИЕ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/193010, поданной 25 мая 2021 года; и предварительной заявки на патент США № 63/274409, поданной 1 ноября 2021 года, полное содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе описаны фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие модулятор соматостатина, способы получения таких фармацевтических композиций и лекарственных средств и способы применения таких фармацевтических композиций и лекарственных средств для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых была бы благоприятна модуляция активности соматостатина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на нейротрансмиссию и пролиферацию клеток посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, связанными с G-белком, и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Было идентифицировано шесть подтипов белков рецептора соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5), которые кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина. Модуляция конкретного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых была бы благоприятна модуляция активности соматостатина.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хиолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, достаточной для достижения минимальной концентрации Соединения А в плазме крови, составляющей по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальная концентрация Соединения А в плазме крови составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл,

примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий: пероральное введение человеку с акромегалией суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; определение минимальной концентрации Соединения А в плазме крови человека; и увеличение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если у человека отсутствует по меньшей мере пороговая минимальная концентрация Соединения А в плазме крови. В некоторых вариантах реализации пороговая минимальная концентрация Соединения А в плазме крови составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл, примерно 40 нг/мл, примерно 41 нг/мл, примерно 42 нг/мл, примерно 43 нг/мл, примерно 44 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 46 нг/мл, примерно 47 нг/мл, примерно 48 нг/мл, примерно 49 нг/мл, примерно 50 нг/мл, примерно 51 нг/мл, примерно 52 нг/мл, примерно 53 нг/мл, примерно 54 нг/мл, примерно 55 нг/мл, примерно 56 нг/мл, примерно 57 нг/мл, примерно 58 нг/мл, примерно 59 нг/мл или примерно 60 нг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения пороговая минимальная концентрация Соединения А в плазме крови составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации увеличение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает увеличение суточной дозы на количество, эквивалентное примерно 10 мг моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 20 мг/сутки до примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна

20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки или примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий улучшение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови, концентраций гормона роста (соматотропный гормон, СТГ) или и того, и другого, причем указанный способ включает пероральное введение один раз в сутки человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах реализации изобретения улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает снижение концентраций ИФР-1, концентраций СТГ или и того, и другого. В некоторых вариантах реализации изобретения улучшение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке включает достижение верхней границы нормы (ВГН) для ИФР-1, составляющей менее чем примерно 2,5. В некоторых вариантах реализации изобретения улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает достижение минимальной концентрации Соединения А в плазме крови по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения улучшение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови, концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает достижение минимальной концентрации Соединения А в плазме крови, составляющей примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) крови, концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает введение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентной от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает введение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентной примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально, следуя режиму титрования.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, посредством режима титрования. В некоторых вариантах реализации режим титрования включает ежедневное введение начальной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в течение начального периода времени с последующим ежедневным введением дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая выше начальной дозы. В некоторых вариантах реализации начальный период времени составляет один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель или примерно восемь недель. В некоторых вариантах реализации начальный период времени составляет примерно две недели.

В некоторых вариантах реализации режим титрования включает повышающее или понижающее титрование с последующим необязательным повторным повышающим титрованием Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации режим титрования включает введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной дозе в течение от примерно одной недели до примерно четырех недель и, при условии, что пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы на количество, равное первому дополнительному значению, или при условии, что пациент не переносит начальную дозу, уменьшение дозы на количество, равное первому дополнительному значению.

В некоторых вариантах реализации режим титрования дополнительно включает: введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в увеличенной дозе в течение от примерно одной недели до примерно четырех недель и при условии, что пациент переносит увеличенную дозу, дополнительное увеличение дозы на количество, равное второму дополнительному значению; или введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в уменьшенной дозе в течение от примерно одной недели до примерно четырех недель и при условии, что пациент переносит уменьшенную дозу, необязательно увеличение дозы на количество, равное второму дополнительному значению. В некоторых вариантах реализации начальная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 10 мг/сутки или примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации первое дополнительное значение равно количеству Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, что эквивалентно примерно 10 мг моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации первое дополнительное значение равно второму дополнительному значению. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает: оценку концентраций

инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови человека с акромегалией перед каждым увеличением дозы; и увеличение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации ИФР-1 в сыворотке крови выше верхней границы нормы (ВГН). В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает: оценку концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови человека с акромегалией до каждого увеличения дозы; и увеличение количества суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации ИФР-1 в сыворотке крови составляют примерно в 1,1 раза, примерно в 1,2 раза, примерно в 1,3 раза, примерно в 1,4 раза, примерно в 1,5 раза, примерно в 1,6 раза, примерно в 1,7 раза, примерно в 1,8 раза, примерно в 1,9 раза, примерно в 2 раза, примерно в 2,1 раза, примерно в 2,2 раза, примерно в 2,3 раза, примерно в 2,4 раза, примерно в 2,5 раза или более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН).

В некоторых вариантах реализации режим титрования повторяют до получения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения оптимизированная доза обеспечивает равновесную минимальную концентрацию Соединения А в плазме примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где человек не отвечал на лечение, переносил лечение или перестал отвечать на лечение аналогом соматостатина. В некоторых вариантах реализации аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально, следуя режиму титрования.

Согласно еще одному аспекту в настоящем документе описан способ оценки клинического ответа на лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом у субъекта с акромегалией, включающий: (а) оценку концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови у субъекта с акромегалией до начала лечения Соединением А; (b) введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной суточной дозе в течение начального периода времени; (c) повторную оценку концентрации ИФР-1 в сыворотке крови субъекта с акромегалией; и (d) продолжение ежесуточных введений Соединения А или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата и необязательное увеличение количества суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации ИФР-1 в сыворотке на стадии (а) выше, чем концентрации ИФР-1 в сыворотке на стадии (с), или необязательное прекращение ежедневных введений Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации ИФР-1 в сыворотке на стадии (с) по существу аналогичны концентрациям ИФР-1 в сыворотке на стадии (а). В некоторых вариантах реализации начальный период времени составляет примерно две недели, примерно три недели или примерно четыре недели. В некоторых вариантах реализации начальный период времени составляет примерно две недели.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту в соответствии с режимом титрования. В некоторых вариантах реализации режим титрования включает один или более циклов: введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в первом суточном количестве в течение примерно двух недель с последующим введением Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в увеличенном суточном количестве или введением Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах реализации изобретения суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают, если концентрации ИФР-1 в сыворотке крови составляют примерно в 1,1 раза, примерно в 1,2 раза, примерно в 1,3 раза, примерно в 1,4 раза, примерно в 1,5 раза, примерно в 1,6 раза, примерно в 1,7 раза, примерно в 1,8 раза, примерно в 1,9 раза, примерно в 2 раза, примерно в 2,1 раза, примерно в 2,2 раза, примерно в 2,3 раза, примерно в 2,4 раза, примерно в 2,5 раза или более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН).

В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают с увеличением количества дозы, которое эквивалентно примерно 10 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата повышают с частотой примерно раз в две недели.

В некоторых вариантах реализации циклы постепенного увеличения дозы повторяют до получения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения оптимизированная доза обеспечивает равновесную минимальную концентрацию Соединения А в плазме примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл,

примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза поддерживает нормальную концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови субъекта.

В некоторых вариантах реализации нормальная концентрация ИФР-1 в сыворотке крови субъекта составляет менее чем примерно в 1 раз выше верхней границы нормы (ВГН).

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; при этом человек с акромегалией ранее получал лечение аналогом соматостатина; и при этом лечение начинают в суточной дозе, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации человек с акромегалией отвечал на лечение и переносил лечение аналогом соматостатина. В некоторых вариантах реализации аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид. В некоторых вариантах реализации признаки и симптомы акромегалии ранее контролировали с помощью монотерапии октреотидом-депо или ланреотидом-депо. В некоторых вариантах реализации контроль признаков и симптомов акромегалии при монотерапии октреотидом или ланреотидом включает $\text{ИФР-1} \leq 1,0 \times \text{ВГН}$. В некоторых вариантах реализации уровни ИФР-1 и признаки и симптомы акромегалии оценивают с частотой примерно раз в месяц. В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, если $\text{ИФР-1} > 0,9 \times \text{ВГН}$. В некоторых вариантах реализации, если человек не переносит суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, то суточную дозу уменьшают на количество, эквивалентное примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; где человек с акромегалией ранее не получал лечения; или где человек с акромегалией не получал лечения акромегалии в течение последних 4 месяцев; или где человека с акромегалией ранее лечили аналогом соматостатина, и лечение аналогом соматостатина прекращали и проходил достаточный промежуток времени, чтобы позволить аналогу соматостатина вымыться из организма человека; и *ult* лечение начинают в суточной дозе, эквивалентной примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид. В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, в течение примерно 1 недели, примерно 2 недель, примерно 3 недель, примерно 4 недель, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель, примерно 8 недель или примерно 9 недель. В некоторых вариантах реализации уровни ИФР-1 и признаки и симптомы акромегалии оценивают с частотой примерно раз в месяц. В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, если ИФР-1 > 0,9× ВГН. В некоторых вариантах реализации изобретения, если человек с акромегалией не переносит суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, то суточную дозу уменьшают на количество, эквивалентное примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации изобретения суточная доза обеспечивает равновесную минимальную концентрацию Соединения А в плазме крови примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл или примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А прекращают, если уровни ИФР-1 остаются выше верхнего нормального предела после лечения суточной дозой моногидрохлорида Соединения А или сольвата, эквивалентной примерно 60 мг/сутки или более моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом прекращают, если человек не переносит Соединение А, моногидрохлорид Соединения А или его сольват.

В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают с увеличением количества дозы, которое эквивалентно примерно 10 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации в любом из способов лечения Соединением А, описанных в настоящем документе, указанный способ дополнительно включает измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта. В некоторых вариантах реализации уровни глюкозы в сыворотке крови субъекта измеряют, когда: начинают лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом; когда корректируют дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта: при начале лечения Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом; при увеличении дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; или и том, и другом. В некоторых вариантах реализации измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта включает использование перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). В некоторых

вариантах реализации необязательно начинают лечение диабета или необязательно корректируют его, если пиковые концентрации глюкозы в сыворотке крови субъекта составляют >150 мг/дл при измерении с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ).

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более капсул или таблеток.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более капсул. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более капсул, при этом капсулы представляют собой НМГ-капсулы, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более таблеток. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более таблеток, причем таблетки являются такими, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более таблеток, при этом каждая таблетка содержит: высушенную распылением твердую дисперсию моногидрохлорида Соединения А или его сольвата; один или более дополнительных фармацевтически приемлемых ингредиентов; и необязательно один или более пленкообразователей. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит: (а) моногидрохлорид Соединения А или его сольват; и (b) фармацевтически приемлемый полимер; где моногидрохлорид Соединения А или его сольват диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах реализации один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов выбраны из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ. В некоторых вариантах реализации один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов включают микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, прежелатинизированную кроскармеллозу крахмала, кросповидон натрия, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 2% по массе, примерно 3% по массе, примерно 4% по массе, примерно 5% по массе, примерно 6% по массе, примерно 7% по массе, примерно 8% по массе, примерно 9% по массе, примерно 10% по массе, примерно 11% по массе, примерно 12% по массе, примерно 13% по массе, примерно 14% по массе или примерно 15% по массе моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит от примерно

10% по массе до примерно 35% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 2% по массе до примерно 15% по массе моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, причем диспергированный моногидрохлорид Соединения А или его сольват в полимерной матрице составляет от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе таблетки; от примерно 40% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 40% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; причем высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, краскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 30%, примерно 31%,

примерно 32%, примерно 33%, примерно 34% или примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; причем высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем на 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34% или примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; причем высушенная распылением дисперсия содержит примерно 15/85 или примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, хлорида кремния, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 2% по массе до примерно 15% по массе моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, причем диспергированный моногидрохлорид Соединения А или его сольват в полимерной матрице составляет от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе таблетки; от примерно 40% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 40% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида

Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия, высушенная распылением, содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; причем высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 10 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 20 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 30 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 40 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 50 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 60 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 70 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 80 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки по меньшей мере за 60 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят один раз в сутки натощак. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи и по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят перед сном. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят один раз в сутки со стаканом воды натощак по меньшей мере за 30 минут до приема пищи.

В некоторых вариантах реализации изобретения биодоступность моногидрохлорида Соединения А или его сольвата существенно не зависит от совместного введения ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или антацидов. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват не вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В некоторых вариантах реализации изобретения, если Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то вводимую суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают.

В некоторых вариантах реализации суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на количество, эквивалентное примерно 10 мг/сутки или примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, которое изменяет рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), содержит ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов или антациды.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с агонистом дофамина. В некоторых вариантах реализации агонист дофамина представляет собой каберголин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агонист дофамина представляет собой каберголин и вводится в дозе и с частотой от примерно 0,5 мг/неделю до примерно 0,5 мг/сутки.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения акромегалии или нейроэндокринных опухолей, или и того, и другого, у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией или нейроэндокринными

опухольями любой из таблеток с высушенной распылением дисперсией, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации таблетку вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи и по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят натощак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетку вводят со стаканом воды натощак по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации таблетку вводят перед сном. В некоторых вариантах реализации биодоступность моногидрохлорида Соединения А или его сольвата в таблетке существенно не зависит от совместного введения ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или антацидов.

Другие задачи, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидны из нижеследующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты реализации, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1. Иллюстрирует наблюдаемую пропорциональность дозы у людей, которым вводили состав Соединения А-НСI в форме НМG-капсулы или в форме SDD-таблетки.

Фиг. 2. Иллюстрирует эффективность состава Соединения А-НСI в форме НМG-капсулы и в форме SDD-таблетки у собак с предварительной обработкой пентагастрином или без нее.

Фиг. 3. Иллюстрирует уровни гормонов, наблюдаемые в популяции первичного анализа клинического исследования Acrobat Edge.

Фиг. 4. Иллюстрирует доказательства дозозависимого эффекта, наблюдаемого в клинических исследованиях Acrobat Edge и Evolve.

Фиг. 5. Иллюстрирует расчетные минимальные концентрации пальтузотина в плазме, необходимые для терапевтического эффекта, и проекции дозопропорциональных эффектов, прогнозируемых для таблеточных SDD-составов.

Фиг. 6. Иллюстрирует прогнозируемые минимальные концентрации пальтузотина в плазме крови пациентов с акромегалией, принимающих ИПП, которые принимают 60 мг SDD-таблетки (через 1 час после приема дозы натощак), по сравнению с прогнозируемыми минимальными концентрациями пальтузотина в плазме у пациентов с акромегалией, не принимающих ИПП, и минимальными концентрациями пальтузотина в плазме крови

пациентов с акромегалией, которые принимают 40 мг НМГ-капсулы (через 2 часа после приема дозы натошак).

Фиг. 7а. Показаны промежуточные результаты исследования Acrobat Advance для подгруппы пациентов, получавших монотерапию пальтузотином.

Фиг. 7б. Иллюстрирует промежуточные результаты исследования Acrobat Advance для подгруппы пациентов, ранее включенных в исследование Evolve.

Фиг. 8а. Иллюстрирует промежуточные результаты исследования Acrobat Advance для всех пациентов, участвовавших в исследовании.

Фиг. 8б. Иллюстрирует промежуточные результаты исследования Acrobat Advance для подгруппы пациентов, получавших терапию пальтузотином и каберголином.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соматостатин (SST), также известный как фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), первоначально выделили в виде пептида, состоящего из 14 аминокислот, из гипоталамуса овец (Brazeau et al., *Science* 179, 77-79, 1973). Затем был выделен N-концевой удлиненный пептид из 28 аминокислот, обладающий биологической активностью, аналогичной соматостатину из 14 аминокислот (Pradayrol et al., *FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980; Esch et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, продуцируемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейротрансмиттеры, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует как через эндокринные, так и паракринные пути, воздействуя на свои клетки-мишени. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, в первую очередь гормона роста (СТГ). Они продуцируются широким спектром типов клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и кишечнике и имеют множество функций, включая модуляцию секреции гормона роста (СТГ), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые являются антипролиферативными.

Такие плеотропные действия соматостатинов опосредованы шестью белками рецептора соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков рецептора соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997). Все рецепторы представляют собой члены подгруппы класса А суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR). Рецептор SST2A является наиболее широко экспрессируемым подтипом в опухолях человека и является доминантным рецептором, с помощью которого подавляется секреция СТГ. Если не указано иное, термин SSTR2 означает SSTR2a.

Можно селективно модулировать любой из подтипов рецептора соматостатина или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из подтипов рецептора соматостатина относительно других подтипов рецептора соматостатина или их комбинации пригодна для различных клинических применений. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из подтипов рецептора

соматостатина относительно других подтипов рецептора соматостатина уменьшает нежелательные побочные эффекты при различных клинических применениях.

Например, модуляция активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (СТГ) из передней части гипофиза и высвобождение глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также участвует во многих других биологических функциях, таких как, но не ограничиваясь ими, пролиферация клеток, ноцицепция, воспаление и ангиогенез. В некоторых вариантах реализации селективный модулятор SSTR2 применяют при лечении акромегалии, гипофизарного гигантизма, нейроэндокринных опухолей кишечника, боли, нейропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий, возникающих в результате аберрантного роста кровеносных сосудов. В некоторых других вариантах реализации изобретения селективный модулятор SSTR2 применяют при лечении артрита, боли, рака, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, болезни Кушинга, острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома и офтальмологических расстройств, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек и эндокринная офтальмопатия, среди прочих.

В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR3 ингибируют секрецию инсулина. В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR4 проявляют противовоспалительное и антиноцицептивное действие. В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR5 ингибируют секрецию инсулина. Кроме того, SSTR5 также участвует в модуляции высвобождения гормона роста.

Пептид соматостатина и его рецепторные подтипы также широко экспрессируются в головном мозге, и нарушение или снижение их активности потенциально связано с несколькими психиатрическими и нейродегенеративными заболеваниями. Например, концентрации соматостатина в коре головного мозга и гиппокампе снижены у шизофреников, и одним из наиболее стабильных выявленных невропатологических проявлений у этой группы пациентов является дефицит корковых ингибиторных интернейронов, экспрессирующих соматостатин. Соматостатин также экспрессируется на высоком уровне в областях мозга, связанных с судорожными приступами, а также, как подразумевают, играет важную роль при эпилепсии. Уровни соматостатина снижены в гиппокампе пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, что свидетельствует о восстановлении передачи его сигналов в качестве потенциальной лекарственной мишени при нейродегенерации.

Согласно одному аспекту Соединение А представляет собой селективный непептидный агонист SST2 смещенной активности, который подлежит пероральному введению млекопитающему, нуждающемуся в лечении модулятором соматостатина.

В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, может применяться в широком диапазоне терапевтических применений. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина,

описанный в настоящем документе, применяют при лечении различных заболеваний или состояний, таких как, но не ограничиваясь ими, акромегалия, гипофизарный гигантизм, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие офтальмологические нарушения, нейропатия, нефропатия, респираторные заболевания, рак, боль, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психические и нейродегенеративные нарушения. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют при лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей или и того, и другого у млекопитающего. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют при лечении акромегалии у млекопитающего. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют при лечении нейроэндокринных опухолей. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют при лечении гипофизарного гигантизма у млекопитающего.

В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, ингибирует секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для подавления определенных секретий эндокринной системы, таких как, но не ограничиваясь ими, СТГ, инсулина, глюкагона и пролактина. Подавление определенных секретий эндокринной системы может быть использовано при лечении нарушений, таких как акромегалия; эндокринных опухолей, таких как карциноиды, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы; или диабета и связанных с диабетом патологий, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для подавления экзокринной секреции в поджелудочной железе, желудке и кишечнике, для лечения нарушений, таких как панкреатит, свищи, кровоточащие язвы и диарея, связанные с такими заболеваниями, как СПИД или холера. Нарушения, связанные с аутокринной или паракринной секрецией трофических факторов, таких как ИФР-1 (а также некоторых эндокринных факторов), которые можно лечить введением соединений, описанных в настоящем документе, включают рак молочной железы, предстательной железы и легкого (как мелкоклеточных, так и немелкоклеточных эпидермоидов), а также гепатомы, нейробластомы, аденокарциномы толстой кишки и поджелудочной железы (протокового типа), хондросаркомы и меланомы, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, связанные с сосудистыми трансплантатами и рестенозом после ангиопластики.

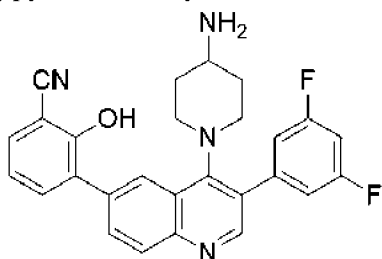
В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещества Р или тахикининов) и могут применять при лечении ревматоидного артрита; псориаза; местного воспаления, такого как связанное с солнечным ожогом, экземой или другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника;

синдрома раздраженного кишечника; аллергии, включая астму и другие респираторные заболевания. В некоторых других вариантах реализации модуляторы рецептора соматостатина, описанные в настоящем документе, функционируют в качестве нейромодуляторов в центральной нервной системе и подходят для лечения болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, обеспечивает цитопротекцию при нарушениях, связанных с висцеральным кровотоком, включая цирроз и варикозное расширение вен пищевода.

Соединение А представляет собой модулятор соматостатина, который может применяться в способах лечения, описанных в настоящем документе.

Соединение А

В данном контексте Соединение А относится к 3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрилу, который имеет химическую структуру, показанную ниже.



Соединение А также известно как «пальтузотин». Другие названия могут быть известны или даны Соединению А.

Соединение А представляет собой селективный непептидный агонист SST2 смещенной активности. В клинических исследованиях было показано, что Соединение А имеет расчетную биодоступность примерно 70% и наблюдаемый период полувыведения от примерно 42 до примерно 50 часов. В некоторых вариантах реализации Соединение А применяют для лечения акромегалии, нейроэндокринных опухолей или и того, и другого. В некоторых вариантах реализации Соединение А применяют для лечения акромегалии. В некоторых вариантах реализации Соединение А применяют для лечения нейроэндокринных опухолей. В некоторых вариантах реализации Соединение А применяют для лечения гипофизарного гигантизма.

В некоторых вариантах реализации форма свободного основания Соединения А включена в составы, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Соединение А включено в составы, описанные в настоящем документе, в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации Соединение А включено в составы, описанные в настоящем документе, в качестве фармацевтически приемлемого сольвата.

«Фармацевтически приемлемый» в контексте настоящей заявки относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть

материал вводят индивидууму без вызывания нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

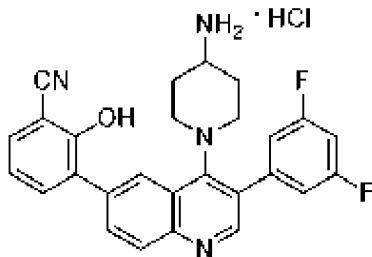
Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах реализации, анионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим катионом. Руководство по фармацевтическим солям: свойства, выбор и использование. Международный союз чистой и прикладной химии, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудочном и кишечном соках, чем неионные виды, и поэтому применимы в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и эту способность можно видоизменять как один из аспектов поведения с замедленным и устойчивым высвобождением. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, раскрытого в настоящем документе, с кислотой. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе (т.е. форма свободного основания), является основным и подвергается взаимодействию с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, 1-гидрокси-2-нафтоевую кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, 2-оксоглутаровую кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту (L), аспарагиновую кислоту (L), бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); карбоновую кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (- L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую

кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; палмевую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (- L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+ L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (*p*); и ундециленовую кислоту.

В некоторых вариантах реализации Соединение А включено в составы, описанные в настоящем документе, в форме фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлорида Соединения А и метансульфоновой кислоты Соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А представляет собой моногидрохлорид Соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А представляет собой дигидрохлорид Соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А представляет собой монометансульфоновую кислоту Соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А представляет собой диметансульфоновую кислоту Соединения А.

Согласно одному аспекту моногидрохлорид Соединения А (Соединение А-НCl) включен в фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе. Моногидрохлорид Соединения А (Соединение А-НCl), также известный как моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила и моногидрохлорид пальтузотина, имеет следующую структуру:



В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А является аморфной. В некоторых вариантах реализации моногидрохлорид Соединения А является аморфным.

В некоторых вариантах реализации солевая форма Соединения А является кристаллической. В некоторых вариантах реализации моногидрохлорид Соединения А является кристаллическим.

Следует понимать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли включает формы добавления растворителя. В некоторых вариантах реализации сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, обычно получают в ходе способов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем

документе, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Терапевтические агенты, которые можно вводить млекопитающим, таким как человек, должны быть получены в соответствии с нормативными рекомендациями. Такие нормативные рекомендации, регулируемые правительством, называются Надлежащей производственной практикой (GMP). В руководствах GMP описаны приемлемые уровни загрязнения активными терапевтическими агентами, такие как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для применения на объектах GMP и согласуются с заботой о промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (ноябрь 2005 г.).

Растворители делятся на три класса. Растворители класса 1 токсичны, и их следует избегать. Растворители класса 2 представляют собой растворители, применение которых следует ограничить при получении терапевтического агента. Растворители класса 3 представляют собой растворители с низким токсическим потенциалом и меньшим риском для здоровья человека. Данные для растворителей класса 3 указывают на то, что они менее токсичны при исследованиях непосредственных эффектов или краткосрочных исследованиях и отрицательны при исследованиях генотоксичности.

Растворители класса 1, которых следует избегать, включают: бензол; четыреххлористый углерод; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен; и 1,1,1-трихлорэтан.

Примеры растворителей класса 2 представляют собой: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N, N-диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители класса 3, обладающие низкой токсичностью, включают: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, *трет*-бутилметилловый эфир (МТБЭ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (АФИ) получают при производстве АФИ. В большинстве случаев растворители не полностью удаляются с помощью практических методов изготовления. Подходящий выбор растворителя для синтеза АФИ может повысить выход или определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Следовательно, растворитель является критическим параметром в процессе синтеза.

В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие Соединение А-НСI, содержат остаточное количество органического растворителя (органических растворителей). В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие Соединение А-НСI, содержат остаточное количество растворителя Класса 2 или Класса 3. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие Соединение А-НСI, содержат остаточное количество растворителя, выбранного из этилацетата, изопропилацетата, *трет*-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола, метанола, ацетона, диметилформамида, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола и этанола.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют приведенные ниже определения. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для целей упорядочения и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект.

Термин «модулировать» в данном контексте означает прямое или косвенное взаимодействие с мишенью для изменения активности мишени, в том числе, только в качестве примера, для усиления активности мишени, ингибирования активности мишени, ограничения активности мишени или продления активности мишени.

Термин «модулятор» в данном контексте относится к молекуле, которая непосредственно или опосредованно взаимодействует с мишенью. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, дегрейдера или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой агонист.

Термины «вводить», «вводимый», «введение» и подобные в данном контексте относятся к способам, которые могут быть использованы для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Такие способы включают, но не ограничиваются пероральными путями введения. Специалисты в данной области техники знакомы с методиками введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Термины «совместное введение» или подобные в данном контексте предназначены для охвата введения выбранных терапевтических агентов одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты вводят одним и тем же или различными путями введения или в одно и то же или разное время.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчает один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для

терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с увеличением дозы.

Термины «усиливать» или «усиление» в данном контексте означают увеличение или продление активности либо продолжительности желаемого действия. Таким образом, в отношении усиления действия терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать активность либо продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. «Усиливающее эффективное количество» в данном контексте относится к количеству, достаточному для усиления действия другого терапевтического агента в желаемой системе.

Термин «фармацевтическая комбинация» в данном контексте означает продукт, полученный в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту одновременно в форме одного препарата или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту в виде отдельных компонентов одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термины «изделие» и «набор» используются в качестве синонимов.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого представителя класса млекопитающих: человека, нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и другие виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и подобных. Согласно одному аспекту млекопитающее представляет собой человека.

Термины «лечить» или «лечение» в данном контексте включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или купирование симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

В некоторых вариантах реализации лечение акромегалии Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом включает подавление гормона роста (СТГ), инсулинового фактора роста 1 (ИФР-1) или их обоих.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, составлены в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составлены обычным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, применяемые фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. и Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, доставку энтеральными путями (включая пероральное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения у реципиента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; или в виде порошка или гранул.

Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы типа «push-fit», изготовленные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Таблетки могут быть изготовлены путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах

реализации таблетки покрыты оболочкой или имеют риск и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них. Все составы для перорального введения должны иметь дозировки, подходящие для такого введения. Твердые капсулы типа «push-fit» могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах реализации добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для указанной цели могут быть применены концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. К таблеткам могут быть добавлены красители или пигменты для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Обычные способы получения твердых пероральных лекарственных форм включают, но не ограничиваются ими, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование или (5) влажное гранулирование. См., например, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают, например, сушку распылением, нанесение оболочки, гранулирование из расплава, гранулирование, сушку или напыление в псевдооживленном слое (например, метод Вюрстера), нанесение покрытия с распылением по касательной, распыление сверху, таблетирование, прессование и подобные.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

В настоящем документе предложены таблетки, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации указанная таблетка содержит: Соединение А-НСI или его сольват, диспергированные в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно один или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана высушенная распылением твердая дисперсия, содержащая (а) Соединение А-НСI или его сольват; и (b) фармацевтически приемлемый полимер; при этом Соединение А-НСI или его сольват

диспергируют в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описаны таблетки, приготовленные с помощью высушенных распылением твердых дисперсий, описанных в настоящем документе.

Высушенная распылением твердая дисперсия (SDD)

Аморфное состояние для большинства низкомолекулярных лекарственных средств является термодинамически нестабильным и, если температура стеклования (T_g) не является достаточно высокой, также кинетически нестабильным. Однако аморфное состояние можно стабилизировать путем разведения лекарственного средства в матрице вспомогательного вещества. Когда аморфная молекула диспергирована в матрице с высокой T_g , низкая молекулярная подвижность обеспечивает диффузионный барьер, который ингибирует молекулярную подвижность, необходимую для разделения фаз при хранении. Разделение фаз на домены, богатые лекарственным средством, является предшественником образования кристаллических ядер и, в конечном итоге, массовой кристаллизации, которая приводит к потере преимущества растворимости. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые полимеры для применения при получении высушенных распылением твердых дисперсий представляют собой полимеры с высокой T_g . В тех случаях, когда активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и вспомогательное вещество не являются термодинамически смешиваемыми друг с другом в твердом состоянии, высушенная распылением дисперсия (SDD) составлена таким образом, что итоговая T_g смеси, включая абсорбированную воду, по меньшей мере на 10-20 °C превышает типичные условия хранения. Кроме того, необходимо учитывать поглощение воды во время хранения путем выбора негигроскопичного полимера либо конфигурации упаковки, поскольку адсорбированная вода пластифицирует дисперсию и снижает T_g .

В некоторых вариантах реализации Соединение А-НСI или его сольват в высушенных распылением твердых дисперсиях, описанных в настоящем документе, является по существу аморфным.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер содержит полимеры: целлюлозы, необязательно функционализированной любой комбинацией простых алкиловых эфиров, сложных алкиловых эфиров, сложных фталатных эфиров; винилового спирта; винилацетата; пропиленгликоля; пирролидона; винилпирролидона, оксиэтилена; оксипропилена; метакриловой кислоты; метилметакрилата; этиленгликоля; глицеридов этиленгликоля; этиленоксида; пропиленоксида; 2-этил-2-оксазолина; малеиновой кислоты; метилвинилового эфира; винилкапролактама; или их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы,

гидроксиэтилэтилцеллюлозу, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, сополимеры поливинилпирролидона (ПВП), сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (ПВП/ВА), сополимеры полиэтиленполивинилового спирта, блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена, фталат ацетата целлюлозы (САР), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, полиэтиленгликольглицериды, состоящие из моно-, ди- и триглицеридов и моно- и диэфиров полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, сополимеров этиленоксидных и пропиленоксидных блоков, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(малеиновая кислота/метилвиниловый эфир), привитый сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, функциональный блок-сополимер этиленоксида/пропиленоксида, сукцинат d-альфа-токоферилполиэтиленгликоля 1000 или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации высушенная распылением дисперсия дополнительно содержит дисперсионный полимер. Дисперсионные полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), сукцината ацетата гипромеллозы (сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; НРМСАС, такой как НРМСАС-Н, НРМСАС-L или НРМСАС-М), гидроксипропилцеллюлозы (НРС), метилцеллюлозы, гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетата гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилэтилцеллюлозы, сополимеров поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоля, сополимеров полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидона (ПВП), сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеров полиэтиленполивинилового спирта, блок-сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилена и их комбинаций.

НРМСАС представляет собой целлюлозный полимер с четырьмя типами заместителей, полуслучайно замещенных на гидроксилах: метокси, гидроксипропилокси, ацетат и сукцинат. Полимер доступен в трех классах: L, M и H, исходя из содержания ацетильной и сукциноильной групп (% масс.) в молекуле НРМСАС. Класс L: 5-9% по массе ацетата, 14-18% по массе сукцината, 20-24% по массе метокси, 5-9% по массе гидроксипропилокси. Класс M: 7-11% по массе ацетата, 10-14% по массе сукцината, 21-25% по массе метокси, 5-9% по массе гидроксипропилокси. Класс H: 10-14% по массе ацетата, 4-8% по массе сукцината, 22-26% по массе метокси, 6-10% по массе гидроксипропилокси.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64, PVP 30, НРМСАС-L, НРМСАС-M, НРМСАС-H, Eudragit L100-55, поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата)(РММАМА или торгового наименования Eudragit L100), Eudragit EPO, НРМС E15, НРМС E3, НРМС E5, НРМСР-НР55 и Soluplus.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64 и НРМСАС-M. В некоторых вариантах реализации фармацевтически

В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит неводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из трет-бутанола, н-пропанола, н-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, ацетона, этилацетата, ацетонитрила, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата и их смесей. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит неводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, ацетона и их смесей. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит метанол.

Таблетки

Согласно одному аспекту описана таблетка, содержащая: Соединение А-НСI или его сольват, диспергированное в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно один или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации Соединение А-НСI или его сольват, диспергированные в полимерной матрице, полученной из фармацевтически приемлемого полимера, представляют собой высушенную распылением твердую дисперсию, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе Соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 15% по массе Соединения А-НСI или его сольвата.

В некоторых вариантах реализации изобретения таблетки содержат от примерно 10% по массе до примерно 30% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетки содержат от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 10% по массе Соединения А-НСI или его сольвата, диспергированного в от примерно 10% по массе до примерно 30% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 10% по массе Соединения А-НСI или его сольвата, диспергированного в от примерно 10% по массе до примерно 30% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от примерно 40% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

В некоторых вариантах реализации в дополнение к высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках содержат один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, одно или более смазывающих веществ, одно или более скользящих веществ или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации помимо высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках включают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации таблетка содержит один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей. Наполнители/связующие вещества/разбавители выбраны из целлюлозы (такой как микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза), крахмала, желатина, сахаров (таких как сахароза, глюкоза, декстроза, маннитол и лактоза), природных и синтетических смол (таких как аравийская камедь, альгинат натрия, камедь панвар и камедь гхатти), поливинилпирролидинона, полиэтиленгликоля, восков и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 20% до примерно 80% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 40% до примерно 65% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 50% до примерно 65% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65% или примерно 70% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящей заявке, составляют примерно 58% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации менее 70% по массе, менее 65% по массе, менее 60% по массе, менее 55% по массе или менее 50% по массе от общей массы таблетки содержат один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 60% по массе от общей массы таблетки содержат один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат один или более разрыхлителей. Разрыхлители выбраны из кроскармеллозы натрия, кросповидона, крахмалгликолята натрия, вигума высокой вязкости, метилцеллюлозы, агара, бентонита, целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат кросповидон.

В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 2% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 5% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 10% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19% или примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 15% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 20% по массе от общей массы таблетки содержат один или более разрыхлителей.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат одно или более смазывающих веществ. Смазывающие вещества выбраны из талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 0,1%, примерно 0,2%, примерно 0,3%, примерно 0,4%, примерно 0,5%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,8%, примерно 0,9% или примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящей заявке, составляют примерно 0,5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 2% по массе от общей массы таблетки содержат одно или более смазывающих веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 1% по массе от общей массы таблетки содержат одно или более смазывающих веществ.

В некоторых вариантах реализации таблетки содержат одно или более скользящих веществ. Скользящее вещество представляет собой вещество, которое добавляют в

порошок для улучшения его сыпучести. Примеры скользящих веществ включают стеарат магния, коллоидный диоксид кремния, крахмал и тальк. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,5% до примерно 1,5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, содержат примерно 0,1%, примерно 0,2%, примерно 0,3%, примерно 0,4%, примерно 0,5%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,8%, примерно 0,9%, примерно 1%, примерно 1,1%, примерно 1,2%, примерно 1,3%, примерно 1,4%, примерно 1,5%, примерно 1,6%, примерно 1,7%, примерно 1,8%, примерно 1,9% или примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящей заявке, составляют примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 2% по массе от общей массы таблетки содержат одно или более смазывающих веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 1,5% по массе от общей массы таблетки содержат одно или более смазывающих веществ.

Дополнительные вспомогательные вещества

В некоторых вариантах реализации таблетка, описанная в настоящем документе, содержит дополнительные вспомогательные вещества, включая, но не ограничиваясь ими, буферные агенты, скользящие вещества, консерванты и красители. В объем вариантов реализации входят дополнительные вспомогательные вещества, такие как наполнители, тонирующие агенты и хелатирующие агенты.

Неограничивающие примеры буферных агентов включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид магния, лактат магния, глюконат магния, гидроксид алюминия, продукт совместного осаждения гидроксида алюминия/бикарбоната натрия, смесь аминокислоты и буфера, смесь глицината алюминия и буфера, смесь кислотной соли аминокислоты и буфера и смесь щелочной соли аминокислоты и буфера. Дополнительные буферные агенты включают цитрат натрия, тартрат натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, полифосфат натрия, полифосфат калия, пирофосфат натрия, пирофосфат калия, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат дикалия, фосфат тринатрия, фосфат трикалия, ацетат натрия, метафосфат калия, оксид магния, гидроксид магния, карбонат магния, силикат магния, ацетат кальция, глицерофосфат кальция, хлорид кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, бикарбонат кальция и другие соли кальция.

В некоторых вариантах реализации таблетка, описанная в настоящем документе, содержит консервант. Консерванты включают антимикробные препараты, антиоксиданты и агенты, которые усиливают стерильность. Иллюстративные консерванты включают аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, ВНА, ВНТ, лимонную кислоту, эриторбиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, парабены (метил-, этил-, бутил-), бензойную кислоту, сорбат калия, ванилин и подобные.

В некоторых вариантах реализации описанная в настоящей заявке таблетка содержит краситель для целей идентификации и/или эстетических целей полученной жидкой формы. Подходящие красители иллюстративно включают FD&C Red № 3, FD&C Red № 20, FD&C Red № 40, FD&C Yellow № 6, FD&C Blue № 2, D&C Green № 5, D&C Orange № 5, карамель, оксид железа и их смеси.

Дополнительные вспомогательные вещества предусмотрены в вариантах реализации таблеток. Указанные дополнительные вспомогательные вещества выбраны на основании функции и совместимости с композициями таблеток, описанными в настоящем документе, и могут быть найдены, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H. A. и Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения таблетки, описанные в настоящем документе, представляют собой таблетки, покрытые оболочкой, такие как таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, или таблетки, покрытые пленкой.

В одном варианте реализации отдельные единичные дозы также включают пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме или при контакте с разбавителем. В одном варианте реализации указанные составы изготавливают обычными способами.

Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные путем прессования нерасфасованных смесей, описанных выше. В различных вариантах реализации прессованные таблетки, которые предназначены для растворения во рту, будут содержать один или более ароматизаторов. В других вариантах реализации прессованные таблетки будут содержать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. В некоторых вариантах реализации пленочное покрытие способствует соблюдению пациентом режима и схемы лечения (например, покрытия Opadry[®] или покрытие сахарной оболочкой). Пленочные покрытия, содержащие Opadry[®], обычно составляют от примерно 1% до примерно 5% от массы таблетки. В других вариантах

реализации изобретения прессованные таблетки содержат одно или более вспомогательных веществ.

В настоящем документе предложены формы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, которые содержат: комбинацию активного ингредиента (например, Соединения А-НСI) и одного или более вспомогательных веществ для таблетирования с образованием ядра таблетки и последующего покрытия ядра. Ядра таблеток получают с использованием обычных способов таблетирования и с последующим прессованием и покрытием.

Энтеросолюбильные покрытия представляют собой покрытия, резистентные к воздействию желудочной кислоты, но растворяющиеся или распадающиеся в кишечнике.

Согласно одному аспекту пероральная твердая лекарственная форма, описанная в настоящем документе, содержит энтеросолюбильное(-ые) покрытие(-я). Энтеросолюбильные покрытия включают одно или более из следующего: фталат ацетата целлюлозы; сополимеры метилакрилата и метакриловой кислоты; сукцинат целлюлозы; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (сукцинат ацетата гипромеллозы); поливинилацетатфталат (PVAP); сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты; сополимеры метакриловой кислоты, ацетат целлюлозы (и его сукцинат и фталатный вариант); сополимеры стиролмалеиновой кислоты; сополимер полиметакриловой кислоты/акриловой кислоты; фталат гидроксиэтилэтилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; тетрагидрофталат ацетата целлюлозы; акриловая смола; шеллак.

Энтеросолюбильная оболочка представляет собой оболочку, нанесенную на таблетку, пилюлю, капсулу, драже, гранулу, микросферу, частицу и т.д. таким образом, чтобы она не растворялась до тех пор, пока не достигнет тонкого кишечника.

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может быть полезна для сокрытия нежелательных вкусов или запахов и защиты таблеток от окисления.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но не ограничиваются ими, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие придает те же общие характеристики, что и сахарное покрытие. Несколько прессованных таблеток представляют собой прессованные таблетки, изготовленные путем более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки, покрытые прессованной оболочкой или сухой оболочкой. В некоторых вариантах реализации таблетки покрыты водорастворимым пленочным покрытием, не зависящим от pH, которое обеспечивает немедленную дезинтеграцию для быстрого активного высвобождения (например, продукты Opatry).

Дозировка в таблетке

В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах

реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 80 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 60 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 10 мг до примерно 40 мг.

В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 10 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 20 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 30 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 40 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 50 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 60 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 70 мг. В некоторых вариантах реализации количество Соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 80 мг.

Способы дозирования и схемы лечения

В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, применяют в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, при которых была бы благоприятна модуляция активности соматостатина. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

В конкретных вариантах реализации композиции, содержащие Соединение А, описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже имеющему заболевание или состояние, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного подавления по меньшей мере одного из симптомов указанного заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и реакции на лекарственные средства, а также от суждения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с помощью способов, включающих, но не ограничивающихся ими, клиническое исследование с повышением дозы и/или с подбором дозы.

В целом, однако, дозы, используемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне от примерно 10 мг до примерно 100 мг Соединения А в сутки. В одном варианте реализации желаемая доза в целях удобства представлена в виде

однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки.

Согласно одному аспекту Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) ежедневно вводят людям, нуждающимся в терапии с применением агониста SST2. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят через день.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят перорально человеку при непрерывной схеме дозирования. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят человеку при непрерывной ежедневной схеме дозирования.

Термин «непрерывная схема дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента через равные промежутки времени. В некоторых вариантах реализации непрерывная схема дозирования относится к введению конкретного терапевтического агента через регулярные промежутки времени без каких-либо перерывов в применении конкретного терапевтического агента. В некоторых других вариантах реализации непрерывная схема дозирования относится к введению конкретного терапевтического агента циклами. В некоторых других вариантах реализации непрерывная схема введения относится к введению конкретного терапевтического агента в циклах введения лекарственного средства с последующим перерывом в применении (например, периодом вымывания или другим таким периодом времени, когда лекарственное средство не вводят) конкретного терапевтического агента. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтический агент вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, через день, каждый третий день, каждый четвертый день, ежедневно в течение недели с последующей неделей без введения терапевтического агента, ежедневно в течение двух недель с последующими одной или двумя неделями без введения терапевтического агента, ежедневно в течение трех недель с последующими одной, двумя или тремя неделями без введения терапевтического агента, ежедневно в течение четырех недель с последующими одной, двумя, тремя или четырьмя неделями без введения терапевтического агента, еженедельным введением терапевтического агента с последующей неделей без введения терапевтического агента или введением терапевтического агента каждые две недели с последующими двумя неделями без введения терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации ежедневное

введение осуществляют один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют три раза в сутки.

Термин «непрерывная суточная схема дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента ежедневно примерно в одно и то же время каждый день. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации, в которых улучшение состояния заболевания или патологического состояния у человека не наблюдается, суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) увеличивают. В некоторых вариантах реализации изобретения частоту введения увеличивают для обеспечения повторных высоких уровней C_{max} на более регулярной основе (например, режим дозирования один раз в сутки изменяют на режим дозирования два раза в сутки). В некоторых вариантах реализации изобретения частоту введения увеличивают для обеспечения постоянного или более регулярного воздействия Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А). В некоторых вариантах реализации изобретения частоту введения увеличивают для обеспечения повторных высоких уровней C_{max} на более регулярной основе и обеспечения постоянного или более регулярного воздействия Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А).

Как правило, подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку будет находиться в диапазоне от примерно 0,01 мг/сутки до примерно 100 мг/сутки; от примерно 10 мг/сутки до примерно 100 мг/сутки; или от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку будет составлять примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки или примерно 100 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 20 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 30 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 40 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически

приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 50 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 60 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 70 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) для введения человеку составляет примерно 80 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации дозы вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации указанные выше количества относятся к количеству моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи и по меньшей мере через 180 минут после приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят натощак. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят со стаканом воды натощак по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят перед сном. В некоторых вариантах реализации Соединение А вводят в режиме дозирования, который включает одну или несколько из вышеупомянутых стадий введения.

В некоторых вариантах реализации суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основании ряда переменных в отношении индивидуального режима лечения. В различных вариантах реализации суточные и единичные дозы изменяют в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, идентификационные данные (например, массу тела) человека и конкретные дополнительные терапевтические агенты, которые вводят (если применимо), и суждение практикующего врача.

Лечение на основе обнаружения биомаркеров

Концентрации как СТГ, так и ИФР-1 в плазме, как правило, повышаются при активной акромегалии и будут снижаться во время эффективного лечения. Таким образом, оба биомаркера используются в клинической практике для мониторинга биохимического контроля при акромегалии и для определения эффективности лечения. В результате биологических механизмов, лежащих в основе акромегалии, самые последние рекомендации Общества эндокринологов и Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) для диагностики и мониторинга лечения акромегалии сосредоточены на трех ключевых биомаркерах; (а) ИФР-1, (б) (среднее) СТГ и (с) уровень

подавления концентраций СТГ во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ).

В клинической практике основной целью лечения является снижение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) до клинически принятых «нормальных» значений для возраста и пола, что связано с улучшением/нормализацией показателей смертности. В руководствах верхняя граница нормы (ВГН) была введена в качестве суррогата для «безопасных» уровней ИФР-1, которые можно использовать для мониторинга биохимического контроля отдельного пациента с акромегалией. Эта ВГН обычно определяется 2-кратным стандартным отклонением (СО) нормальных значений для возраста и пола, где возрастные изменения оказывают наибольшее влияние на концентрации ИФР-1. Кроме того, скорректированные по ВГН значения имеют дополнительное преимущество, заключающееся в том, что они могут быть использованы в качестве сопоставимого показателя концентрации ИФР-1 между индивидуумами.

Основным патологически пораженным гормоном при акромегалии является гормон роста (СТГ). Таким образом, проводят случайное измерение СТГ для обеспечения указания фактического эндогенного 24-часового профиля СТГ. Однако использование случайных уровней СТГ или среднего значения нескольких образцов для мониторинга эффективности лечения имеет множество проблем (например, высокопульсирующий профиль СТГ, вариабельность анализа, отсутствие безопасного диапазона), но требует минимальных клинических усилий для его получения, по сравнению с полным 24-часовым профилем СТГ с короткими интервалами отбора образцов, что невозможно в клинической практике. Таким образом, ИФР-1, как правило, считается лучшим и более стабильным биомаркером.

Клинические проявления, обусловленные избыточными концентрациями СТГ и ИФР-1, включают сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и респираторные заболевания и нарушения обмена веществ. СТГ противодействует воздействию инсулина на углеводный обмен, и нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет являются частыми осложнениями, о которых сообщают до 50% пациентов с акромегалией. Надежно доказано, что снижение уровня СТГ и нормализация концентраций ИФР-1 у пациентов с акромегалией улучшает гомеостаз глюкозы. Аналоги соматостатина изменяют гомеостаз глюкозы, ингибируя СТГ и секрецию инсулина. Пегвисомант является специфическим антагонистом рецептора СТГ, который непосредственно не влияет на секрецию инсулина. В двух пилотных исследованиях (одно на здоровых добровольцах и одно на пациентах с акромегалией) гомеостаз глюкозы имел тенденцию к ухудшению при лечении октреотидом (Parkinson C, *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:1797-1804, 2002; Quabbe HJ, *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68:873-881, 1989), тогда как лечение пегвисомантом имело нейтральный или положительный эффект. Было обнаружено, что у пациентов с акромегалией наличие диабета способствует преждевременной смертности, а нарушение толерантности к глюкозе коррелирует с тяжестью акромегалической кардиомиопатии.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) проводится в качестве теста для дифференциации здоровых индивидуумов и пациентов с активной акромегалией.

Кроме того, ПТТГ можно проводить уже через 1 неделю после операции для оценки успешного снижения секреции СТГ. У здоровых индивидуумов повышение уровня глюкозы в плазме подавляет секрецию СТГ до уровня значительно ниже 1 нг/мл. Недостаточное подавление СТГ свидетельствует о нарушении регуляции гипоталамусно-гипофизарно-соматотропной оси. «Стандартный» ПТТГ проводят с использованием 75 г вводимой перорально глюкозы и мониторинга образцов крови на концентрации СТГ каждые 30 мин в течение 2 ч.

В предыдущем клиническом исследовании фазы 1, оценивающем повторяющееся ежедневное введение капсул Соединения А-НС1 здоровым добровольцам в течение 7 дней (5 мг) и 10 дней (10 мг, 20 мг и 30 мг), возникло два нежелательных явления, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), в виде бессимптомной гипергликемии. Оба явления произошли через 1 час после перорального приема глюкозы и разрешились через 2 часа после нагрузки во время запланированного ПТТГ после завершения 10 дней дозирования Соединения А. У одного субъекта, который получал дозы 20 мг, пиковая концентрация глюкозы составляла 12,2 ммоль/л (220 мг/дл) через 1 час после перорального введения глюкозы, которая нормализовалась до 5,8 ммоль/л (104 мг/дл) через 2 часа после введения. У одного субъекта, который получал дозы 10 мг, пиковая концентрация глюкозы составляла 12,4 ммоль/л (223 мг/дл) через 1 час после перорального введения глюкозы, которая нормализовалась до 4,3 ммоль/л (77 мг/дл) через 2 часа после введения. В указанных случаях не сообщалось о симптомах гипергликемии или других последствиях. По сравнению с исходным уровнем наблюдалось небольшое, но выраженное увеличение $AUC_{0-3ч}$ глюкозы при пероральном введении 75 г глюкозы в самой высокой многократной дозе 30 мг (3,2 ч·ммоль/л; 95% ДИ 1,8-4,6) по сравнению с меньшим и незначительным изменением в плацебо (1,5 ч·ммоль/л; 95% ДИ – 1,5-4,6). Уровень глюкозы в плазме натощак существенно не изменился.

В некоторых вариантах реализации гипергликемия включает пиковые концентрации глюкозы в сыворотке крови >100 мг/дл, >110 мг/дл, >120 мг/дл, >130 мг/дл, >140 мг/дл, >150 мг/дл, >160 мг/дл, >170 мг/дл, >180 мг/дл, >190 мг/дл, >200 мг/дл, >210 мг/дл, >220 мг/дл, >230 мг/дл, >240 мг/дл или >250 мг/дл. В некоторых вариантах реализации гипергликемия включает пиковые концентрации глюкозы в сыворотке крови >100 мг/дл, >110 мг/дл, >120 мг/дл, >130 мг/дл, >140 мг/дл, >150 мг/дл, >160 мг/дл, >170 мг/дл, >180 мг/дл, >190 мг/дл или >200 мг/дл. В некоторых вариантах реализации гипергликемия включает пиковые концентрации глюкозы в сыворотке крови >100 мг/дл, >110 мг/дл, >120 мг/дл, >130 мг/дл, >140 мг/дл, >150 мг/дл, >160 мг/дл, >170 мг/дл, >180 мг/дл, >190 мг/дл или >200 мг/дл согласно ПТТГ.

Умеренная гипергликемия, возникающая после приема пищи, продемонстрированная с помощью толерантности к глюкозе при пероральном введении, без изменений уровня глюкозы натощак или HbA1c, также была ранее описана для данного фармакологического класса (Mazziotti G, *et al.*, (2009) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(5):1500-1508). Это отличается от менее селективного пасиреотида, который обладает мощной активностью в отношении рецептора SST5 и причинно связан со снижением секреции

инсулина и гипергликемией (Henry RR, *et al.*, (2013) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(8):3446-3453).

В некоторых вариантах реализации гипогликемия или гипергликемия может возникать во время лечения Соединением А. В некоторых вариантах реализации гипогликемия может возникать во время лечения Соединением А. В некоторых вариантах реализации гипергликемия может возникать во время лечения Соединением А. В некоторых вариантах реализации рекомендуется мониторинг уровня глюкозы, и при введении Соединения А, как описано в настоящей заявке, может потребоваться корректировка или начало противодиабетического лечения.

В некоторых вариантах реализации осуществляют мониторинг уровней глюкозы в крови при начале лечения Соединением А или при изменении дозы Соединения А. Антидиабетическое лечение следует начать или соответствующим образом скорректировать.

В некоторых вариантах реализации осуществляют мониторинг уровней глюкозы в крови при начале лечения Соединением А или при изменении дозы Соединения А и соответствующей корректировке или начале противодиабетического лечения. В некоторых вариантах реализации гипергликемию лечат инсулином и/или сенсibilизаторами инсулина. В некоторых вариантах реализации изобретения гипергликемию лечат агентом, применяемым при лечении диабета. В некоторых вариантах реализации гипергликемию лечат с помощью: метформина, инсулина, сульфонилмочевины, агониста рецептора GLP-1, тиазолидиндиона, глинида, ингибитора SGLT2, ингибитора DPP-4, ингибитора альфа-глюкозидазы, прамлинтида или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации гипергликемию лечат путем корректировки рациона, потребляемого субъектом.

В некоторых вариантах реализации введение фармацевтических композиций, содержащих Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А), основано на значении инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови пациента, значении гормона роста (СТГ) в сыворотке крови или на обоих этих значениях. В некоторых вариантах реализации введение фармацевтических композиций, которые содержат Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А), основано на значении ИФР-1 в сыворотке крови пациента. В некоторых вариантах реализации введение фармацевтических композиций, которые содержат Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А), основано на значении СТГ в сыворотке крови пациента. В некоторых вариантах реализации композиции, которые содержат Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А), вводят пациентам с аномальным значением ИФР-1 в сыворотке крови, значением СТГ в сыворотке крови, или и тем, и другим, для лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации введение фармацевтических композиций, содержащих Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например,

моногидрохлорид Соединения А), основано на достижении значения ИФР-1 в сыворотке, сопоставимого со значением ИФР-1 в сыворотке, возможным при терапии LA-SRL. Для многих пациентов парентеральное введение LA-SRL является болезненным и неудобным, и желательна терапия Соединением А. Такие пациенты предпочли бы перейти от вызывающей боль инъекции LA-SRL к пероральному введению Соединения А.

В клинической практике основной целью лечения является снижение концентраций ИФР-1 до клинически принятых «нормальных» значений для возраста и пола, что связано с улучшением/нормализацией смертности. В руководствах верхняя граница нормы (ВГН) была введена в качестве суррогата для «безопасных» уровней ИФР-1, которые можно использовать для мониторинга биохимического контроля отдельного пациента с акромегалией. Такая ВГН обычно определяется 2-кратным стандартным отклонением (СО) нормальных значений для возраста и пола, где возрастные изменения оказывают наибольшее влияние на концентрации ИФР-1. Кроме того, скорректированные по ВГН значения имеют дополнительное преимущество, заключающееся в том, что они могут быть использованы в качестве сопоставимого показателя концентрации ИФР-1 между индивидуумами.

В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 2,5. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 2. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 1,8. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 1,5. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 1,3. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови менее чем примерно 1,2. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови более 0,5 и менее чем примерно 2,5. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А направлено на достижение ИФР-1 (\times ВГН) в сыворотке крови > 1 и $<$ примерно 2,5.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят согласно режиму титрования. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят согласно режиму титрования для минимизации нежелательных явлений, связанных с введением Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А). В некоторых вариантах реализации титрование Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью (например, моногидрохлоридом Соединения А) позволяет: субъекту переносить Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А); минимизировать нежелательные явления,

связанные с введением Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А); максимизировать вероятность того, что оптимизированная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) будет введена субъекту и перенесена им; или их комбинации. В некоторых вариантах реализации титрование включает повышающее титрование.

В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью (например, моногидрохлоридом Соединения А) не требует титрования.

В данном контексте субъект «переносит» дозу соединения, если введение данной дозы данному субъекту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалисту в данной области техники будет понятно, что переносимость является субъективной мерой и что то, что может быть переносимым для одного пациента, может быть не переносимым для другого пациента. Например, один субъект может быть не в состоянии переносить головную боль, тогда как второй субъект может считать легкую головную боль переносимой, но не в состоянии переносить умеренную головную боль, тогда как третий субъект может переносить умеренную головную боль, но не сильную головную боль. В некоторых вариантах реализации пациент не может переносить лечение инъекционным аналогом соматостатина из-за отторжения в месте инъекции. В некоторых вариантах реализации пациент не может переносить лечение аналогом соматостатина, вводимым перорально, из-за необходимости потреблять многократную дозу аналога соматостатина более одного раза в день. В некоторых вариантах реализации пациент не может переносить лечение аналогом соматостатина, вводимым перорально, из-за противопоказаний, таких как гиперчувствительность к октреотиду или анафилактические реакции, включая анафилактический шок, которые были зарегистрированы у пациентов, получающих октреотид.

В данном контексте «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации нежелательное явление представляет собой головную боль, усталость, диарею, боль или их комбинацию.

В данном контексте «оптимизированная доза» относится к терапевтической дозе, оптимизированной для потребностей конкретного субъекта, и представляет собой самую высокую дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А), которая эквивалентна необходимой дозе Соединения А, вызывающей биологический или лекарственный ответ у субъекта, который является искомым и который может переноситься субъектом, как определено субъектом, необязательно после консультации с лечащим врачом субъекта.

В настоящем документе термин «повышающее титрование» соединения относится к увеличению количества соединения до тех пор, пока субъект не потеряет терпимость к

повышенному количеству. Повышающее титрование может быть достигнуто одним или более приращениями дозы, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации способ включает введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) в начальной дозе один раз в сутки в течение начального периода времени с последующим повышением дозы до более высокой дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) один раз в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации начальный период времени включает один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцать недель или примерно двенадцать недель. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы.

В некоторых вариантах реализации способ титрования включает введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) в начальной дозе один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель или примерно четырех недель с последующим повышающим титрованием до более высокой дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида Соединения А) один раз в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации корректировку дозы проводят каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации корректировку дозы проводят и/или повторяют для достижения стойкой супрессии ИФР-1. В некоторых вариантах реализации корректировку дозы проводят и/или повторяют для достижения стойкой супрессии ИФР-1 и ИФР-1 (х ВГН), составляющей менее чем примерно 2,5.

В некоторых вариантах реализации способ титрования включает введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, Соединения А-НСI) в начальной дозе один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующей повышающим титрованием до более высокой дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, Соединения А-НСI) один раз в сутки после этого. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации способ включает введение 10 мг Соединения А-НСI один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышающим титрованием до примерно 20 мг Соединения А-НСI один раз в сутки после этого.

В некоторых вариантах реализации способ титрования включает повышающее или понижающее титрование с последующим необязательным повторным повышающим титрованием Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, Соединения А-НСl).

В некоторых вариантах реализации режим титрования включает введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, Соединения А-НСl) в начальной дозе в течение примерно 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель и, при условии, что пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы на количество, равное дополнительному значению. В некоторых случаях дополнительное значение для увеличения суточной дозы эквивалентно примерно 10 мг Соединения А-НСl.

В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна от примерно 10 мг до примерно 40 мг Соединения А-НСl. В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг или примерно 40 мг Соединения А-НСl. В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 10 мг Соединения А-НСl. В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 20 мг Соединения А-НСl.

В некоторых вариантах реализации режим титрования дополнительно включает: введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в увеличенной дозе в течение примерно одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель, и при условии, что пациент переносит увеличенную дозу, дополнительное увеличение дозы на дополнительное значение. В некоторых вариантах реализации дополнительное значение для увеличения суточной дозы эквивалентно примерно 10 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

В некоторых вариантах реализации режим титрования повторяют до получения оптимизированной дозы. Оптимизированная доза обеспечивает эффективность лечения при минимизации побочных эффектов при лечении Соединением А. В некоторых вариантах реализации лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью (например, моногидрохлоридом Соединения А) не требует титрования. В некоторых вариантах реализации оптимизированную дозу вводят без титрования.

В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки или примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 30 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах

реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 50 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

В клинических исследованиях фазы 2 у пациентов с акромегалией, ранее получавших лечение LA-SRL, оценка изменений ИФР-1 в равновесном состоянии в зависимости от дозы моногидрохлорида Соединения А показала, что 10 и 20 мг в день приводили к уровням ИФР-1, которые были выше исходного уровня, где исходным уровнем был ИФР-1, измеренный при последней инъекции LA-SRL. Переход на моногидрохлорид Соединения А происходил через 4 недели после последней инъекции LA-SRL. Дозы 30 мг/сутки и 40 мг/сутки приводили к изменениям относительно исходного уровня, близким к нулю, что указывает на то, что дозы 30 мг/сутки и 40 мг/сутки были одинаково эффективны в подавлении ИФР-1, как и предшествующая монотерапия инъекционными LA-SRL.

В некоторых вариантах реализации пациентам, не достигшим терапевтических целей при монотерапии палтузотином в дозе 40 мг/сутки, вводят дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации достижение терапевтических целей при монотерапии палтузотином в дозе 40 мг/сутки включает уровни ИФР-1 в $-1 \leq 1x$ ВГН. В некоторых вариантах реализации достижение терапевтических целей при 40 мг/сутки монотерапии палтузотином включает уровни ИФР-1 ниже или примерно равные предшествующей монотерапии инъекционным LA-SRL. В некоторых вариантах реализации достижение терапевтических целей при монотерапии палтузотином в дозе 40 мг/сутки включает уровни ИФР-1 ниже, чем ранее введенная монотерапия LA-SRL. В некоторых вариантах реализации комбинированная терапия содержит моногидрохлорид Соединения А и агонист дофамина и/или антагонисты рецептора гормона роста (СТГ). В некоторых вариантах реализации агонист дофамина представляет собой каберголин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации антагонист рецептора СТГ представляет собой пегвисомант. В некоторых вариантах реализации комбинированная терапия содержит моногидрохлорид Соединения А и каберголин или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации каберголин вводят в дозе и с частотой от примерно 0,5 мг/неделю до примерно 0,5 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации каберголин вводят в дозе примерно 0,5 мг/неделю, 0,5 мг через день, 0,5 мг каждый третий день, 0,5 мг каждый четвертый день, 0,5 мг каждый пятый день, 0,5 мг каждый шестой день. В некоторых вариантах реализации каберголин вводят в дозе примерно 0,5 мг/сутки.

При оценке величины повышения ИФР-1 во время вымывания Соединения А наблюдали зависимость «доза-ответ». При помощи моделирования зависимости «экспозиция-реакция» оценивали концентрацию Соединения А, при которой достигается 80% максимального фармакологического ответа (EC80). В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, содержащих от примерно 30 мг/сутки до примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А,

обеспечивает ежедневные минимальные концентрации, которые превышают ЕС80 и обеспечивают стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией.

В некоторых вариантах реализации минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, находится в диапазоне от примерно 20 нг/мл до примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, находится в диапазоне от примерно 25 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, составляет от примерно 30 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, составляет примерно 30-60 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, составляет более 10 нг/мл, более 15 нг/мл, более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл, более 40 нг/мл, более 45 нг/мл, более 50 нг/мл, более 55 нг/мл, более 60 нг/мл, более 65 нг/мл, более 70 нг/мл, более 75 нг/мл или более 80 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации минимальный уровень Соединения А в плазме крови, обеспечивающий стойкую супрессию ИФР-1 у пациентов с акромегалией, составляет по меньшей мере примерно 10 нг/мл, по меньшей мере примерно 15 нг/мл, по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 45 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 55 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 65 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 75 нг/мл или по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 85 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 95 нг/мл или по меньшей мере примерно 100 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации Соединения А, которая составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл, примерно 40 нг/мл, примерно 41 нг/мл, примерно 42 нг/мл, примерно 43 нг/мл, примерно 44 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 46 нг/мл, примерно 47 нг/мл, примерно 48 нг/мл, примерно 49 нг/мл, примерно 50 нг/мл, примерно 51 нг/мл, примерно 52 нг/мл, примерно 53 нг/мл, примерно 54 нг/мл, примерно

55 нг/мл, примерно 56 нг/мл, примерно 57 нг/мл, примерно 58 нг/мл, примерно 59 нг/мл, примерно 60 нг/мл, примерно 61 нг/мл, примерно 62 нг/мл, примерно 63 нг/мл, примерно 64 нг/мл, примерно 65 нг/мл, примерно 66 нг/мл, примерно 67 нг/мл, примерно 68 нг/мл, примерно 69 нг/мл, примерно 70 нг/мл, примерно 71 нг/мл, примерно 72 нг/мл, примерно 73 нг/мл, примерно 74 нг/мл, примерно 75 нг/мл, примерно 76 нг/мл, примерно 77 нг/мл, примерно 78 нг/мл, примерно 79 нг/мл, примерно 80 нг/мл, примерно 81 нг/мл, примерно 82 нг/мл, примерно 83 нг/мл, примерно 84 нг/мл, примерно 85 нг/мл, примерно 86 нг/мл, примерно 87 нг/мл, примерно 88 нг/мл, примерно 89 нг/мл, примерно 90 нг/мл, примерно 91 нг/мл, примерно 92 нг/мл, примерно 93 нг/мл, примерно 94 нг/мл, примерно 95 нг/мл, примерно 96 нг/мл, примерно 97 нг/мл, примерно 98 нг/мл, примерно 99 нг/мл, примерно 100 нг/мл или более чем примерно 100 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации Соединения А, которая составляет примерно 32 нг/мл. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации Соединения А, составляющей по меньшей мере примерно 32 нг/мл. В некоторых вариантах реализации Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид Соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации Соединения А, которая составляет более чем примерно 32 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе от примерно 20 мг до примерно 80 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А, которая составляет более 10 нг/мл, более 15 нг/мл, более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл, более 40 нг/мл, более 45 нг/мл, более 50 нг/мл, более 55 нг/мл, более 60 нг/мл, более 65 нг/мл, более 70 нг/мл, более 75 нг/мл, более 80 нг/мл, более 85 нг/мл, более 90 нг/мл, более 95 нг/мл, более 100 нг/мл, более 115 нг/мл, более 120 нг/мл, более 125 нг/мл, более 130 нг/мл, более 135 нг/мл, более 140 нг/мл, более 145 нг/мл, более 150 нг/мл или более 150 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе от примерно 20 мг до примерно 60 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А от примерно 10 нг/мл до примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе от примерно 40 мг до примерно 60 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А от примерно 20 нг/мл до примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе примерно 40 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А от примерно 20

нг/мл до примерно 110 нг/мл. В некоторых вариантах реализации введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе примерно 40 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А, составляющую по меньшей мере 30 нг/мл. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения однократное суточное введение SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, в общей суточной дозе примерно 40 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию Соединения А, составляющую по меньшей мере 32 нг/мл. В некоторых вариантах реализации введения SDD-таблеток, описанных в настоящем документе, раз в сутки в общей суточной дозе примерно 40 мг моногидрохлорида Соединения А обеспечивает минимальную концентрацию соединения А, которая составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл, примерно 40 нг/мл, примерно 41 нг/мл, примерно 42 нг/мл, примерно 43 нг/мл, примерно 44 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 46 нг/мл, примерно 47 нг/мл, примерно 48 нг/мл, примерно 49 нг/мл, примерно 50 нг/мл, примерно 51 нг/мл, примерно 52 нг/мл, примерно 53 нг/мл, примерно 54 нг/мл, примерно 55 нг/мл, примерно 56 нг/мл, примерно 57 нг/мл, примерно 58 нг/мл, примерно 59 нг/мл, примерно 60 нг/мл, примерно 61 нг/мл, примерно 62 нг/мл, примерно 63 нг/мл, примерно 64 нг/мл, примерно 65 нг/мл, примерно 66 нг/мл, примерно 67 нг/мл, примерно 68 нг/мл, примерно 69 нг/мл, примерно 70 нг/мл, примерно 71 нг/мл, примерно 72 нг/мл, примерно 73 нг/мл, примерно 74 нг/мл, примерно 75 нг/мл, примерно 76 нг/мл, примерно 77 нг/мл, примерно 78 нг/мл, примерно 79 нг/мл или более примерно 80 нг/мл, но менее 150 нг/мл.

В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации изобретения, включающие однократное введение эффективного количества указанного соединения, включая дополнительные варианты реализации изобретения, в которых указанное соединение вводят один раз в сутки.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Пример 1: Пероральные капсулы

Репрезентативные капсулы описаны ниже в Таблице 1.

Таблица 1.

Название компонента	Функция	Кол-во на единицу (мг)	% масс./масс
Соединение А-НСI ^a	Лекарственное вещество	10,00	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	85,5	42,77

Название компонента	Функция	Кол-во на единицу (мг)	% масс./масс .
Маннит	Разбавитель	85,5	42,77
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	7,4	3,70
Витамин Е полиэтиленгликольсукцинат (TPGS)	Солюбилизатор	8,5	4,27
Коллоидный диоксид кремния	Скользящее вещество	2,0	1,00
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	1,0	0,50
Желатиновая капсула размера 2 ^c	Оболочка капсулы	н/о	н/о
Всего		200,00 ^b	100,00

^aКоличество, скорректированное на количественное определение и содержание влаги, хлорида и изопропилового спирта; ^bМасса наполнения капсулы, скорректированная на основе анализа смеси; ^cСостоит из красного оксида железа, диоксида титана и желатина.

Репрезентативное описание процесса производства капсул для гранулирования из расплава выглядит следующим образом:

Этап 1: Влажное гранулирование с большим усилием сдвига: Растапливают полиэтиленгликольсукцинат витамина Е (TPGS). Соединение А-НСI, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния загружают во влажный гранулятор с большим усилием сдвига и перемешивают. Расплавленный витамин Е TPGS распыляют на гранулируемые компоненты.

Этап 2: Измельчение: Влажное гранулирование измельчают при помощи ситовой мельницы с использованием сита соответствующего размера.

Этап 3: Смешивание: Стеарилфумарат натрия просеивают с использованием сита соответствующего размера. Измельченное гранулирование загружают в диффузионный смеситель (барабан) вместе со стеарилфумаратом натрия и смешивают.

Этап 4: Инкапсуляция: Капсулы 10 мг автоматически инкапсулировали в желатиновые капсулы размера 2.

Пример 2: Высушенные распылением твердые дисперсии

Высушенные распылением твердые дисперсии получали с 15% по массе Соединения А-НСI: Составы 15/85 соединения А-НСI/НРМСАС-М и 15/85 Соединения А-НСI/PVP VA64. Производство было завершено с использованием BLD-150, лабораторной сушилки Bend Lab Druer с производительностью сушильного газа 150 кг/ч. Изменяемыми параметрами были загрузка твердых веществ в растворе для SDD-состава НРМСАС-М, чтобы помочь уменьшить зарастание сопла, и температура на выходе сушилки для PVP VA64 SDD, чтобы снизить риски флуктуаций, которые могут возникнуть во время клинического производства. Первоначальный план проверки параметров процесса предусматривал создание условий пониженной температуры на выходе из сушилки с соплом большего диаметра для получения более крупных частиц, однако на основе результатов первого распыления было установлено, что давление распыления,

необходимое для достижения желаемой скорости потока раствора, было бы слишком низким, чтобы полностью распылить раствор с отверстием большего размера. Поскольку температура на выходе из сушилки, как правило, имеет большую изменчивость, чем скорость потока раствора, экран параметров был сдвинут, чтобы сосредоточиться только на снижении риска температуры на выходе из сушилки, обеспечивая при этом полное распыление капель. Изменение температуры на выходе из сушилки может влиять на уровни остаточного растворителя в SDD, что может влиять на физическую и химическую стабильность. Все распыления были успешно завершены с хорошим выходом и указывают на надежное производственное пространство для обработки обоих составов.

Детали производства SDD-состава 15/85 НРМСАС-М Соединения А

Три подпартии SDD 15/85 Соединения А-НСI/НРМСАС-М распыляли для исследования производственного пространства и подготовки к производству для клинических испытаний. Первой распыляли подпартию с содержанием твердых веществ 10% масс., и через примерно 45 минут на растворе наблюдалось значительное зарастание сопла, которое, по-видимому, влияло на струю спрея.

Раствор разбавляли до 8% масс., и изготавливали подпартию в течение 1 часа для обеспечения снижения зарастания сопла. Во время изготовления этой партии наблюдали лишь незначительное зарастание после примерно 50 минут на растворе, но, по-видимому, это не влияло на струю распыления, поэтому была выбрана загрузка твердых веществ 8% масс..

Охлаждающую воду при скорости 2 галлона в минуту (7,57 л/мин) и примерно 7°C пропускали через крышку распылительной сушилки на протяжении всех распылений, чтобы сохранить крышку прохладной и предотвратить прилипание и потемнение. На протяжении всего производства не наблюдалось значительного накопления или потемнения крышки. Между распылениями не проводили очистку, и все распыления выполняли из одного раствора с добавлением дополнительного растворителя перед изготовлением серий 2А и 2С. Обобщенная информация о производственных параметрах, используемых для всех трех подсерий, приведена в Таблице 2.

Таблица 2. Сводные данные по производству SDD 15/85 Соединения А-НСI/НРМСАС-М.

Параметр	Серия 2А	Серия 2В	Серия 2С
Собранные нерасфасованные SDD	5316	2231	624
Загрузка твердых частиц в раствор (% масс.)	8	10	8
Растворитель	Метанол		
Распылитель	Вихрь давления: Steinen A75		
Давление распыления (фунт/кв. дюйм изб.) (Бар)	370 (25,5)	301 (20,7)	345 (23,7)
Поток раствора (г/мин)	131	132	131
Скорость потока осушающего газа (г/мин)	1848	1848	1848

Температура на входе в сушилку	146	145	144
Температура на выходе из сушилки (°C)	45	45	45
Массовая вторичная сушка лотков	16 часов при	17 часов при 40°C/15%ОВ	
Сухой выход (%) ¹	96	96	93
Продолжительность распыления (часы)	8	3	1
Расчетное относительное насыщение сушилки (%)	11		
Расчетная температура конденсации (°C)	3		

¹Сухой выход рассчитывают как образцы SDD и собранный сухой объем, разделенный на количество распыляемых твердых веществ.

Детали производства SDD-состава 15/85 Соединения А-НСI/PVP VA64

Распыления для скрининга параметров процесса и демонстрационная партия FPN также были завершены для состава SDD 15/85 Соединения А-НСI/PVP VA64. Температура на выходе из сушилки варьировалась для снижения варибельности параметров процесса для подготовки к производству для клинических испытаний.

Пространство процесса было ограничено максимальной температурой на выходе из сушилки, температурой на выходе из сушилки и минимальной требуемой скоростью потока раствора. Для предотвращения прилипания или потемнения SDD на крышке распылительной сушилки была указана максимальная температура на входе 160 °C, а минимальная скорость потока была установлена на уровне 100 г/мин для обеспечения достаточной пропускной способности. Минимальная и максимальная температуры на выходе из сушилки были выбраны равными 40°C и 65°C соответственно для обеспечения адекватной сушки частиц и того, чтобы температура на выходе сушилки не была выше T_g влажных частиц.

При помощи распылений для скрининга параметров процесса для состава PVP VA64 исследовали производственное пространство путем изменения температуры на выходе из сушилки. Это позволило исследовать влияние относительного насыщения сушилки на остаточное содержание растворителя в частицах, морфологию, плотность и стабильность.

Охлаждающую воду пропускали при скорости 2 галлона в минуту (7,57 л/мин) и примерно 7°C на протяжении всех распылений, чтобы предотвратить скопление на крышке и потемнение, и ни того, ни другого не было отмечено. На всех трех заводах-изготовителях не наблюдалось зарастания сопла. Все распыления были завершены из одного раствора. Детали производства каждой подпартии приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Параметры процесса SDD 15/85 Соединения А-НСI*/PVP VA64

Параметр	Серия 4А	Серия 4В	Серия 4С
Собранные нерасфасованные SDD	5285	623	624
Загрузка твердых частиц в раствор (% масс.)	8		
Растворитель	Метанол		

Распылитель	Вихрь давления: Steinen A75		
Давление распыления (фунт/кв. дюйм изб.) (Бар)	422 (29,09)	449 (30,95)	445 (30,68)
Поток раствора (г/мин)	128	133	132
Скорость потока осушающего газа (г/мин)	1845	1848	1849
Температура на входе в сушилку (°C)	143	153	132
Температура на выходе из сушилки (°C)	45	49	40
Массовая вторичная сушка лотков	18 часов при 40°C/15%ОВ		
Сухой выход (%) ¹	92	86	91
Продолжительность распыления	8	1	1
Расчетное относительное	11	9	14
Расчетная температура конденсации (°C)	3		

*Соединение А-НСI, составленное на основе свободного основания.

¹Сухой выход рассчитывают как образцы SDD и собранный сухой объем, разделенный на количество распыляемых твердых веществ.

Характеристика SDD

Свойства частиц: Для каждой партии SDD Соединения А-НСI измеряли распределение частиц по размерам и объемную и насыпную плотности. SDD НРМСАС-М имеют большие размеры частиц, что ожидается, поскольку раствор НРМСАС-М является более вязким, чем раствор PVP VA64, что приводит к образованию больших капель для заданной конфигурации сопла. Повышенная загрузка твердых частиц в раствор партии 2В привела к образованию более крупных частиц, чем партии 2А и 2С, что также связано с более высокой вязкостью раствора для распыления. Распределение частиц по размерам для всех партий PVPVA-64, как и ожидалось, было аналогичным.

Объемные и насыпные плотности 2А и 2С аналогичны, в то время как партия 2В имеет несколько более низкую плотность, возможно, из-за более крупных частиц. Объемные и насыпные плотности PVPVA-64 аналогичны, что указывает на надежный процесс в отношении влияния температуры на выходе из сушилки на свойства порошка.

Содержание остаточного растворителя и воды: Остаточный метанол и воду шести SDD измеряли с использованием GC и KF соответственно. Все SDD содержали остаточный MeOH ниже рекомендованного ICH 0,3% масс. после вторичной сушки, что свидетельствует о надлежащей сушке при 40 °C/15%ОВ.

Морфология согласно СЭМ: Морфологию частиц всех шести SDD оценивали с помощью СЭМ. Каждая SDD показала типичную морфологию без признаков нерегулярных частиц, что указывает на адекватную атомизацию для всех протестированных условий. Частицы НРМСАС-М в основном представляли собой разрушенные сферы, в то время как SDD PVP VA64 содержат большую долю сферических частиц.

Кристалличность согласно ПРД: Все шесть SDD оценивали на кристалличность с использованием ПРД. Все SDD были аморфными согласно ПРД, что очевидно в отсутствие резких дифракционных пиков.

Тепловые характеристики по ДСК: Все шесть SDD были охарактеризованы с использованием модулированной ДСК. Результаты представлены в Таблице 4. Все изготовленные SDD были аморфными и однородными согласно ДСК, что подтверждается присутствием перехода из высокоэластического состояния в стеклообразное в реверсивном тепловом сигнале. Ни один из составов не демонстрирует признаков кристаллизации после Tg, что указывает на низкую склонность к кристаллизации Соединения А при указанных температурах для обоих составов. Кроме того, обе композиции показали высокий уровень Tg по сравнению с температурами окружающей среды, что свидетельствует о низких рисках физической стабильности в сухих условиях. Для состава PVP VA64 потребуется упаковка для минимизации влажности.

Таблица 4. Группированные тепловые характеристики шести партий, измеренные с помощью ДСК.

Образец	Серия	Tg (°C)	Станд. откл.*	Дельта Cp (Дж/(г*°C))	Станд. откл.*
SDD 15/85 Соединения А-НСI/НРМСАС-М	2А	135,2	0,35	0,27	0,03
	2В	134,7	0,36	0,25	0,02
	2С*	134,5	0,95	0,26	0,00
SDD 15/85 Соединения А-НСI /PVP VA64	4А*	125,5	0,04	0,31	0,01
	4В	125,6	0,26	0,30	0,01
	4С	125,6	0,17	0,35	0,08
*Среднее значение взято из n=2 повторностей. В результате стандартное отклонение фактически рассчитывается как диапазон/2.					

Краткое описание

Наблюдения за физической стабильностью: SDD PVPVA64, по-видимому, разжижается при хранении с кристаллами, что наблюдали через 3 месяца (40 °C/75% ОВ открытый). Рекомендуется хранить с влагопоглотителем. SDD НРМСАС-М был физически стабилен в течение 6 месяцев при 40 °C/75%ОВ в открытом состоянии.

Наблюдения за химической стабильностью: Возможна катализируемая кислотой деградация в составе НРМСАС-М на фоне стабильности. Также некоторая деградация в составе PVP VA64, но не столь значительная, как в SDD НРМСАС-М. Для SDD PVPVA потребуется упаковка, которая будет определяться задачами физической стабильности. В качестве ключевого состава SDD выбрали 15% масс./масс. Соединения А/PVP VA64.

Стабильность по истечении 12 месяцев: 15% SDD Соединения А-НСI/PVP-VA64

12-месячные образцы SDD выдерживали при 5 °C, 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ с влагопоглотителем. Образцы для анализа воды методом титрования по Карлу Фишеру

готовили и сразу же анализировали; остальные образцы высушивали в вакууме в течение ночи для удаления остаточной влаги и сохранения физического состояния SDD для дальнейшей характеристики. Список аналитических испытаний, выполненных для определения характеристик, включал: внешний вид, содержание воды путем титрования по Карлу Фишеру, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД), сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), термическую характеристику с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (мДСК), эффективность растворения с помощью микроцентрифуги (МСТ), анализ и родственные вещества с помощью ВЭЖХ.

Вывод из анализа ПРД на 12-месячных образцах стабильности SDD: Доказательства кристалличности в образцах, хранившихся в течение 12 месяцев в каждом из условий стабильности, отсутствовали.

Вывод из анализа СЭМ на 12-месячных образцах стабильности SDD: Слияние частиц не наблюдалось ни в каких условиях стабильности через 12 месяцев. Доказательства кристалличности в образцах, хранившихся в течение 12 месяцев в каждом из условий стабильности, отсутствовали.

Вывод из анализа СЭМ на 12-месячных образцах стабильности SDD: Плавление частиц не наблюдается ни в каких условиях стабильности через 12 месяцев. Доказательства кристалличности в образцах, хранившихся в течение 12 месяцев в каждом из условий стабильности, отсутствовали.

Выводы из анализа мДСК на 12-месячных образцах стабильности SDD: Повторный анализ 12-месячного образца SDD, выдержанного при 5 °С, дает невоспроизводимые термограммы, причина такого результата в настоящее время неизвестна. Образец при 5 °С был определен как физически стабильный с помощью всех других методов определения характеристик. 12-месячные образцы SDD, выдержанные при 25 °С/60% ОВ и 40 °С/75% ОВ, показали единичный, воспроизводимый Tg при 124-125 °С, что подтверждает вывод о том, что SDD стабилен после 12 месяцев хранения с осушителем в этих условиях.

Вывод из анализа растворения МСТ на 12-месячных образцах стабильности SDD: Характеристики растворения 12-месячных образцов для испытаний стабильности без поглощения согласуются с исходным (t₀) образцом, хранившимся при -20 °С.

Детали производства SDD-состава 35/65 Соединения А-НСI/PVP VA64

Высушенные распылением твердые дисперсии получали с составом 35% по массе Соединения А-НСI: 35/65 Соединения А-НСI/PvP VA64. Производство SDD было завершено с использованием лабораторной сушилки SD-180. Вторичная сушка была завершена с использованием конвекционной сушилки связующего вещества. Детали производства представлены в Таблице 5. Распыление было успешно завершено с хорошим выходом.

Таблица 5. Параметры процесса SDD 35/65 Соединения А-НСI*/PVP VA64

Параметр	Значение
Собранные нерасфасованные SDD (г)	2796

Загрузка твердых частиц в раствор (% масс.)	10,8
Растворитель	Метанол
Распылитель	SD-90 с вихрем давления
Давление распыления (фунт/кв. дюйм изб.) (Бар)	320 (22,06)
Поток раствора (г/мин)	115
Расход осушающего газа (куб. фут/мин) (куб.)	80 (2,26)
Температура на входе в сушилку (°C)	100
Температура на выходе из сушилки (°C)	45
Заданное значение конденсатора (°C)	-20
Массовая вторичная сушка лотков	48 часов при 40 °C/давлении окружающей среды

*Соединение А-НСI, составленное на основе свободного основания

Пример 3: Таблетки для перорального применения

Репрезентативные таблетки дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 60 мг представлены в Таблицах с 6 по 13. Используемые вспомогательные вещества включали: микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, Opadry White 03K184116 (пленочное покрытие).

Таблица 6. Репрезентативные высушенные распылением дисперсионные таблетки дозировкой 10 мг.

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% масс./масс.
Высушенная распылением дисперсия			
Соединение А-НСI	Лекарственное вещество	10,00	3,20
PvP/VA 64	Пленкообразующий агент	56,67	18,15
Метанол ^a	Растворитель	н/о	н/о
Вальцевание/смешивание			
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	130,31	41,74
Маннит	Разбавитель	53,04	16,99
Кросповидон	Разрыхлитель	30,29	9,71
Коллоидный диоксид кремния	Скользящее вещество	1,53	0,49
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Смешивание/прессование			
Кросповидон	Разрыхлитель	18,18	5,82
Коллоидный диоксид кремния	Скользящее вещество	1,52	0,49

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% масс./масс.
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Пленочное покрытие			
Opadry® White 03K18416 ^b	Пленкообразователь	9,09	2,91
Очищенная вода ^c	Растворитель	н/о	н/о
Всего		312,15	100,0

^aМетанол удаляют при сушке во время процесса распылительной сушки. ^bСостоит из гипромеллозы 2910, диоксида титана и триацетина. ^cОчищенная вода, удаляемая при высушивании во время процесса нанесения пленочного покрытия.

Таблица 7. Репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (HPMCAS-M) таблетки дозировкой 20 мг.

Состав №		A1	A2	A3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активный	15/85 Соединение А-НС1/HPMCAS-M	33,33%	33,33%	33,33%
Локальный модификатор pH	Лимонная кислота	-	-	5,00%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel)	38,11%	40,11%	36,78%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением)	19,06%	20,06%	18,39%
Вспомогательное средство для распада	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	-	-
Разрыхлитель	Натрия крахмалгликолят (Explotab)	5,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	5,00%	3,00%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный				
Разрыхлитель	Натрия крахмалгликолят (Explotab)	3,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	-	2,00%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 8. Репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (PVPVA 64) таблетки дозировкой 20 мг.

Состав №		B1	B2	B3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				

Активный	15/85 Соединение А-НСI /PVPVA 64	33,33%	33,33%	33,33%
Локальный	Лимонная кислота	5,00%	-	-
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	43,17%	33,17%	33,17%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	-	20,00%	-
Вспомогательное средство для распада	Хлорид натрия (порошок NaCl)	5,00%	-	20,00%
Разрыхлитель	Натрия крахмалгликолят (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Скользящее	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный				
Разрыхлитель	Натрия крахмалгликолят (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Скользящее	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 9. Дополнительные репрезентативные высушенные распылением дисперсионные таблетки дозировкой 20 мг.

Состав №		A4	B4	B5	B6
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/606,1	20/400	20/606,1
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси			
Предварительное гранулирование					
Активный	15/85 Соединение А-НСI /HPMCAS-M	33,33%	-	-	-
Активный	15/85 Соединение А-НСI /PVPVA 64	-	22,00%	33,33%	22,00%
Локальный модификатор PH	Лимонная кислота	5,00%	5,00%	-	-
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	35,61%	40,50%	33,17%	43,00%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	16,56%	15,00%	16,00%	17,50%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный					
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%

Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
----------------------	----------------	-------	-------	-------	-------

Таблица 10. Репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (PVPVA 64) таблетки дозировкой 30 мг и 40 мг.

Состав №		D1	D2
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		30/909,2	40/1212,3
Функция	Ингредиент	% масс./масс.	
Активный	15/85 Соединение А-НС1 /PVPVA 64	22,00	22,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	43,00	43,00
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	17,50	17,50
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	10,00	10,00
Скользкое вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	6,00	6,00
Скользкое вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 11. Дополнительные репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (PVPVA 64) таблетки дозировкой 40 мг.

Состав №		E1	E2	E3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		40/500	40/600	40/600
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активный	35/65 Соединение А-НС1 /PVPVA 64	34,29%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	32,14%	28,18%	22,18%
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	16,07%	14,09%	11,09%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	7,81%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	7,81%
Скользкое вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	-	11,67%	11,67%

Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	4,69%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	4,69%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 12. Репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (PVPVA 64) таблетки дозировкой 60 мг.

Состав №		C1	C2	C3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		60/500	60/600	60/600
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активный	35/65 Соединение А-НСI /PVPVA 64	34,29%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	32,14%	28,18%	22,18%
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	16,07%	14,09%	11,09%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	7,81%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	7,81%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	-	11,67%	11,67%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	4,69%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	4,69%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 13. Дополнительные репрезентативные высушенные распылением дисперсионные (PVPVA 64) таблетки дозировкой 60 мг.

Состав №		C4	C5	C6
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		60/600	60/600	60/600
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активный	35/65 Соединение А-НСI /PVPVA 64	28,57%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	15,08%	18,41%	18,41%
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	7,54%	9,21%	9,21%
Разрыхлитель	Прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20,00%	-	-
Вспомогательное	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	10,00%	-
Вспомогательное	1:1 Хлорид натрия:Хлорид калия	-	-	10,00%

Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	5,00%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	5,00%
Скользящее	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярный				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	11,31%	11,31%	11,31%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	3,00%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	3,00%
Скользящее вещество	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Вспомогательное средство для распада	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	5,00%	-
Вспомогательное средство для распада	1:1 Хлорид натрия:Хлорид калия	-	-	5,00%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 14. Иллюстративные высушенные распылением дисперсионные таблетки.

Функция	Иллюстративные ингредиенты	% масс./масс. таблеток
Предварительное гранулирование		
Активный (SDD)	15/85 Соединение А-НСI/HPMCAS-M или 15/85 Соединение А-НСI /PVPVA 64, или 35/65 Соединение А-НСI /PVPVA 64	от 20 до 35%
Наполнитель(-и)	Микрокристаллическая целлюлоза, маннит	от 20 до 60%
Разрыхлитель(-и)	Прежелатинизированный крахмал, кроскармеллоза натрия,	от 5 до 30%
Вспомогательное(-ые) средство(-а) для распада	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 Хлорид натрия:Хлорид калия	от 0 до 10%
Скользящее вещество	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Общее предварительное гранулирование		от 70% до 85%
Внегранулярные		
Наполнитель(-и)	Микрокристаллическая целлюлоза	от 0 до 20%
Разрыхлитель(-и)	Кроскармеллоза натрия, кросповидон	от 3 до 10%
Вспомогательное(-ые) средство(-а) для распада	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 Хлорид натрия:Хлорид калия	от 0 до 5%
Скользящее вещество	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%

Функция	Иллюстративные ингредиенты	% масс./масс. таблеток
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Всего внегранулярных		от 15 до 30%

Репрезентативное неограничивающее описание процесса производства SDD-таблеток выглядит следующим образом:

Этап 1: Сушка распылением: Соединение А-НСI и коповидон растворяют в MeOH. Раствор высушивают распылением. Высушенную распылением дисперсию (SDD Соединения А-НСI) собирают.

Стадия 2: Вальцевание: Смешивают смесь для гранулирования, состоящую из SDD Соединения А-НСI, наполнителя(-ей), разрыхлителя(-ей), скользящего(-ых) вещества (веществ) и смазывающего(-ых) вещества (веществ). В некоторых вариантах реализации получают и смешивают смесь для гранулирования, состоящую из SDD Соединения А-НСI, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния. Внутригранулярную часть стеарата магния просеивают и добавляют к грануляционной смеси. Полученную смесь смешивают. Грануляционную смесь загружают в бункер валкового прессования и прессуют в ленты. Ленты пропускают через сетчатый грохот с помощью линейной колебательной мельницы для разрушения лент и измельчения на гранулы.

В некоторых вариантах реализации гранулированная смесь содержит от примерно 20% до примерно 35% (масс./масс. от конечной массы таблетки) SDD Соединения А-НСI. В некоторых вариантах реализации указанная гранулированная смесь содержит примерно 21%, примерно 22%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 33%, примерно 34% (масс./масс. от конечной массы таблетки) SDD Соединения А-НСI. В некоторых вариантах реализации SDD Соединения А-НСI содержит SDD Соединения А-НСI /HPMCAS-M 15/85, А-НСI /PVPVA64 15/85 или А-НСI /PVPVA 64 35/65.

Этап 3: Смешивание: Внутригранулярный материал смешивают с внегранулярными вспомогательными веществами. Внегранулярные вспомогательные вещества включают одно или более вспомогательных веществ, выбранных из: наполнителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазывающих веществ. Внегранулярные компоненты включают микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния. Внегранулярное смазывающее вещество, стеарат магния, просеивают с использованием сита соответствующего размера, затем добавляют в смесь и перемешивают.

Этап 4: Прессование: Конечную смесь прессуют в таблетки.

Этап 5: Дражирование: Суспензию пленочной оболочки Opadry White 03K18416 получают в очищенной воде, и таблетки покрывают Opadry White 03K18416 в перфорированном поддоне для покрытия.

Пример 4: Оценка эффективности состава у собак

Дизайн исследования

Оценивали два состояния* у собаки: предварительное воздействие+Pg (имитирует желудок человека натошак, рН 1-2) и предварительное воздействие -Pg (имитирует людей, принимающих ИПП или антациды, рН 3-5). (*: 1-недельное вымывание между каждым состоянием; Pg=пентагастрин.)

Раствор Соединения А-НСI

N=4 подвергавшиеся воздействию собаки. Носитель: пропиленгликоль. Условия: -Pg.

НMG-капсула Соединения А-НСI

N=4 подвергавшиеся воздействию собаки. Условия: +Pg, -Pg.

Высушенные распылением дисперсионные таблетки Соединения А-НСI: PVPVA

2 группы N=6 подвергавшихся воздействию самцов собак. Условия: +Pg, -Pg.

Результаты данного исследования представлены в Таблицах 15 и 16.

Таблица 15. Фармакокинетическая оценка составов Соединения А-НСI у собак

ФК-параметры	Раствор (-Pg)	Капсула 20 мг НMG		SDD-таблетки 20 мг PVPVA	
		Натошак +Pg	Натошак -Pg	Натошак +Pg	Натошак -Pg
C_{max} (нг/мл)	191 ± 55,2	126 ± 99,6	14,2 ± 2,9	67,5 ± 41,3	125 ± 72,6
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	1390 ± 559	874 ± 623	85,2 ± 32,6	366 ± 243	454 ± 226

Как показано в Таблице 15 и на Фиг. 2, составы НMG-капсул плохо работали у собак, предварительно не получивших пентагастрин, тогда как высушенные распылением дисперсионные таблетки работали лучше; Для состава НMG-капсул АUC без пентагастрина составляла лишь 11% от АUC с пентагастрином (98,2 нг*ч/мл по сравнению с 917 нг*ч/мл). Для сравнения, АUC для составов SDD-таблеток PVPVA без пентагастрина составляла 185%, и 124% с пентагастрином, соответственно. Указанные данные показывают, что составы SDD-таблеток PVPVA являются превосходящими в среде желудка с высоким рН (например, как было бы у субъектов, которые принимают ИПП или антациды).

Таблица 16. Фармакокинетическая оценка 60 мг SDD-таблеток Соединения А-НСI 35/65 PVPVA у собак

ФК-параметры	35% Суспензия SDD	60 мг SDD-таблетки PVPVA		
		Таблетка C3	Таблетка C4	Таблетка C5
C_{max} (нг/мл)	437 ± 140	377 ± 129	329 ± 144	357 ± 146
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	3630 ± 1990	3110 ± 1360	2540 ± 1120	2560 ± 1140

Пример 5: Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование однократных и многократных доз для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики Соединения А у здоровых добровольцев

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 1 с однократным и многократным повышением дозы проводили с пероральным приемом Соединения А в одном исследовательском центре. Критерии включения включали возраст

от 18 до 50 лет; индекс массы тела 18-30 кг/м²; и у женщин в постменопаузе по анамнезу или хирургическому вмешательству. Критерии исключения включали наличие значительного анамнеза.

Скрининг проводили в течение 28 дней до первой введенной дозы (День 1) как в когортах с однократной дозой, так и в когортах с многократными дозами. Дозирование пальтузотина или плацебо начиналось в 1-й день после исследований исходного уровня. Участники голодали в течение ночи в течение ≥ 10 часов перед каждым введением дозы и не принимали пищу до 4 часов после введения дозы (после сбора последнего образца СТГ после стимуляции соматотропин-рилизинг-гормоном [GHRH]). Для когорты с влиянием пищи исследуемый препарат вводили через 30 мин после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров.

Исследуемое лекарственное средство для введения предоставляли либо в виде перорального раствора (приготовленного на месте в отделении фазы 1), либо в виде капсул (плацебо, 5 мг и 20 мг) Соединения А-НС1.

Участники получали пероральный исследуемый препарат или плацебо по схеме, показанной на Фиг. 1. В фазе однократной дозы участники были рандомизированы в соотношении 6:2 для получения Соединения А (1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40 и 60 мг) или плацебо в 7 когортах (S1-S7). В когортах для сравнения пероральной биодоступности раствора по сравнению с капсулами и влияния стандартизированного высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров на пероральную биодоступность капсульного состава использовали уровень дозы 10 мг. В фазе многократных доз участники были рандомизированы в соотношении 6:3 для получения пероральных капсул Соединения А-НС1 один раз в сутки или плацебо в дозах 5 мг в течение 7 дней (M1, последний день = день 7) и 10, 20 и 30 мг в сутки в течение 10 дней (M2, M3, M4, последний день = день 10).

Отбор проб для фармакокинетики: Когорты однократной дозы: Образцы плазмы собирали в день 1 (до введения дозы, от каждых 15 минут до 90 минут после введения дозы, затем через 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120 и 144 часа после введения дозы). Когорты многократных доз: Для когорты 5 мг образцы плазмы собирали в день 1 (до введения дозы, от каждых 15 минут до 90 минут после введения дозы, затем через 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 часов после введения дозы), дни 2-6 (до введения дозы и через 2 часа после введения дозы), день 7 (в те же моменты времени, что и в день 1, а затем образцы через 18, 24, 48, 72, 96, 120 и 144 часа после введения дозы). Для всех других когорт с многократными дозами образцы плазмы собирали в день 1 (до введения дозы, от каждых 15 минут до 90 минут после введения дозы, затем через 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 часов после введения дозы), дни 2-6 (до введения дозы и через 2 часа после введения дозы), день 10 (те же моменты времени, что и в день 1, а затем образцы через 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 и 240 часов после введения дозы). Последний момент времени, в который отбирали образец крови для определения фармакокинетики и терминального периода полувыведения ($t_{1/2}$), составлял 144 ч после введения дозы для когорт с однократной дозой и когорты M1 и 240 ч после введения дозы для когорт M2-M4.

Оценка СТГ: Для оценки способности пальтузотина подавлять GHRH-стимулированную секрецию СТГ проводили стимуляцию GHRH в когортах с однократной дозой S1, S2, S3, S4 и S5 (пероральный раствор). Рекомбинантный GHRH(1-44)-NH₂ человека (соматорелин; Ferring Pharmaceuticals, Парсиппани, Нью-Джерси) в дозировке 50 мкг вводили внутривенно через 2 ч после пальтузотина (или плацебо) в день 1 и примерно в то же время в день -1 (\pm 10 мин). Образец крови для определения СТГ в сыворотке собирали через -60 мин, -30 мин, непосредственно перед введением СТГР и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения. СТГ в сыворотке также оценивали в когорте M1. Образец СТГ в сыворотке отбирали в день -1, в дни 1 и 7 (до введения дозы, через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 ч после введения дозы), в дни 2-6 (до введения дозы и через 12 ч после введения дозы) и в дни 8, 10 и 14 (примерно в то же время, что и введение дозы).

Оценка ИФР-1: Для оценки сывороточного ИФР-1 в когортах с однократной дозой сывороточный ИФР-1 собирали в день -1 и день 1 (до введения дозы - до 18 ч после введения дозы), а также в день 2 и 7 (примерно в то же время, когда GHRH вводили в день 1). В когорте M1 образцы ИФР-1 были получены до введения дозы, через 6 и 12 ч после введения дозы в дни -1, 1 и 7; до введения дозы и через 12 ч после введения дозы в дни 2-6; и примерно в то же время, что и введение дозы в дни 8, 10 и 14. Для M2 и последующих когорт образцы ИФР-1 получали до введения дозы, через 6 и 12 ч после введения дозы в дни -1, 1 и 10; до введения дозы и через 12 ч после введения дозы в дни 2-9; и примерно в то же время, что и введение дозы в дни 11, 14 и 21.

Оценка безопасности: Оценки безопасности включали мониторинг клинических лабораторных тестов, мониторинг безопасности сердечно-сосудистой системы (непрерывный холтеровский мониторинг, ЭКГ, телеметрия) и физические обследования, проводимые в запланированное время на протяжении всего исследования в исследовательских подразделениях, а также после выписки (до 9 дней после однократной дозы или до 11 дней после последней дозы для когорт с многократными дозами). Регистрировали нежелательные явления и сопутствующие лекарственные препараты. Лабораторные образцы для клинической химии, гематологии, коагулограммы и анализа мочи собирали натошак.

В когортах с многократными дозами исходные сывороточные образцы ТТГ, АКТГ и пролактина собирали в день -2, а пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) проводили в день -7 или ранее. Эти оценки повторяли в день 8 (M1) или день 11 (M2 и последующие когорты).

Пероральный тест на толерантность к глюкозе (75 г глюкозной нагрузки) проводили здоровым субъектам на исходном уровне и после повторного введения дозы Соединения А. Ни один субъект не продемонстрировал аномальных уровней глюкозы в крови до глюкозной нагрузки на исходном уровне (день -7). Клинически значимая гипогликемия наблюдалась у 1 субъекта в когорте M3 (Соединение А-НС1 - 10 дней при 20 мг/сутки) через 2 и 3 часа после введения глюкозы и у 1 субъекта в когорте M4 (Соединение А-НС1 - 10

дней при 30 мг/сутки) через 3 часа после введения глюкозы при оценке исходного уровня (день -7).

Произошли два НЯВЛ в виде бессимптомной гипергликемии. Оба явления произошли через 1 час после перорального приема глюкозы и разрешились через 2 часа после нагрузки во время запланированного ПТТГ после завершения 10 дней дозирования Соединения А. У одного субъекта в когорте М3 пиковая концентрация глюкозы составила 12,2 ммоль/л (220 мг/дл) через 1 час после перорального введения глюкозы и затем нормализовалась до 5,8 ммоль/л (104 мг/дл) через 2 часа после введения. У одного субъекта в когорте М2 (Соединение А-НСI - 10 дней при 10 мг/сутки) пиковая концентрация глюкозы составила 12,4 ммоль/л (223 мг/дл) через 1 час после перорального введения глюкозы и затем нормализовалась до 4,3 ммоль/л (77 мг/дл) через 2 часа после введения. В указанных случаях не сообщалось о симптомах гипергликемии или других последствиях. Клиническое значение изолированной гипергликемии через 1 час после перорального введения глюкозы неясно.

Лечение Соединением А в дозе до 30 мг было связано с увеличением (до 36% по сравнению с исходным уровнем) $AUC_{0-3ч}$ глюкозы в сыворотке по сравнению с увеличением на 18% по сравнению с исходным уровнем для плацебо. Данный эффект не зависел от дозы и не был связан со значительными изменениями уровня глюкозы в плазме натощак.

Различия в $AUC_{0-3ч}$ глюкозы относительно исходного уровня до дня после введения последней дозы исследуемого препарата были значительными для когорт М3 (Соединение А-НСI - 10 дней при 20 мг/сутки; 95% ДИ 1,8, 8,4; $p=0,0104$) и М4 (Соединение А-НСI - 10 дней при 30 мг/сутки; 95% ДИ 1,8, 4,6; $p=0,0021$), однако данный результат ограничен низким количеством субъектов и наблюдений (см. следующую таблицу).

Сравнение AUC теста толерантности к глюкозе при пероральном приеме (множественные дозы) - выборка для оценки безопасности

Параметр (единица измерения)	Группа лечения	N	Разница (SE)	95% ДИ для разницы	p-значение
AUC глюкозы (0-3 ч) (ч*ммоль/л)	Соединение А-НСI 7 дней - 5 мг/сутки	5	3,8 (4,00)	(-1,2, 8,8)	0,1013
	Соединение А-НСI 10 дней - 10 мг/сутки	6	2,4 (3,19)	(-1,0, 5,7)	0,1294
	Соединение А-НСI 10 дней - 20 мг/сутки	6	5,1 (3,12)	(1,8, 8,4)	0,0104
	Соединение А-НСI 10 дней - 30 мг/сутки	6	3,2 (1,34)	(1,8, 4,6)	0,0021
	Все плацебо	12	1,5 (4,85)	(-1,5, 4,6)	0,2956

Примечание: Для сравнения внутри группы используют парный t-критерий, тогда как разница=(AUC в день -7) минус (AUC в день после последней дозы Соединения А). SE=стандартная ошибка среднего.

Аналитические методы: Сыворотку выделяли, хранили и анализировали на ИФР-1 и СТГ в соответствии с инструкциями производителя (диагностический анализ ИФР-1 и СТГ человека, системы Siemens Immulite® 1000).

Фармакокинетический анализ образцов плазмы для Соединения А определяли с использованием валидированных процедур CPR Pharma Services (Thebarton, Австралия). Вкратце, концентрации Соединения А в плазме определяли с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (МС/МС). Дейтерированное Соединение А использовали в качестве внутреннего стандарта. Для экстракции Соединения А и внутреннего стандарта использовали жидкую экстракцию на подложке. Аналит разделяли с помощью ВЭЖХ, используя колонку ACE C18-AR (Advanced Chromatography Technologies, Ltd), и элюаты контролировали с помощью системы ЖХ-МС/МС API 4000™ (Sciex, Фрамингем, штат Массачусетс) в режиме мониторинга положительной множественной реакции. Затем экстракт анализировали по калибровочной кривой. Данные были получены и интегрированы с помощью программного обеспечения для сбора данных Analyst® (Sciex), напрямую связанного с системой ЖХ-МС/МС API 4000™, а затем обработаны с использованием программного обеспечения Watson LIMS™ (Thermo Scientific), где это применимо. Диапазон калибровки составлял от 0,100 до 100 нг/мл с использованием 100 мкл плазмы с нижним пределом количественного определения 0,100 нг/мл. Точность в нескольких анализах составляла от 94% до 100%, а точность между анализами (% КВ) составляла от 6,1% до 15%.

Статистический анализ: Конечными точками исследования были влияние Соединения А на GHRH-стимулированный СТГ и ИФР-1 (фармакодинамика), фармакокинетика (включая влияние состава и пищи), безопасность и переносимость. Для анализа влияния Соединения А на GHRH-стимулированный СТГ и ИФР-1 фармакодинамическая популяция включала всех рандомизированных участников в когортах с однократной дозой 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг (S1, S2, S3, S4A и S5), которые получали любое количество исследуемого препарата и проходили по меньшей мере одну фармакодинамическую оценку после исходного уровня. Процентное изменение площади СТГ в сыворотке под кривой (AUC) от 0 до 2 ч (AUC_{0-2}) относительно исходного уровня сравнивали с использованием ANOVA между каждой дозовой когортой и всеми участниками, получавшими плацебо. Фармакодинамическая популяция с однократной дозой включала 39 участников из когорт S1, S2, S3, S4 и S5 (пальтузотин n = 29; плацебо n = 10). По одному участнику в когортах M1, M3 и M4 и два участника, получавших плацебо, не соответствовали критериям включения в фармакодинамическую популяцию, поскольку они не получали все дозы. В когорты с многократными дозами были включены только участники, получившие все дозы. Изменение уровней ИФР-1 через 12 ч после последней дозы относительно исходного уровня (в среднем 3 или 4 измерения) сравнивали с использованием ANOVA между каждой дозовой когортой и всеми участниками, получавшими плацебо. Фармакодинамическая популяция с многократными дозами включала 31 участника из когорт M1, M2, M3 и M4 (Соединение А n = 21; плацебо n = 10).

Для оценки фармакокинетики Соединения А фармакокинетическая популяция с однократной дозой включала всех рандомизированных участников, которые получали любое количество исследуемого лекарственного средства с достаточными данными о концентрации в плазме. В когорты с многократными дозами были включены только участники, получившие все дозы. Относительную биодоступность состава капсулы определяли путем сравнения его фармакокинетических параметров с фармакокинетическими параметрами состава раствора в дозе 10 мг. Влияние пищи определяли в той же дозе путем сравнения фармакокинетических параметров в состоянии натощак с таковыми при введении Соединения А с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров. Как для влияния состава, так и для влияния пищи проводили дисперсионный анализ ANOVA с лечением в качестве фиксированного эффекта и субъектом в качестве случайного эффекта. Данные для пиковой концентрации (C_{max}), $AUC_{0-послед.}$ и $AUC_{0-инф.}$ были преобразованы в натуральный логарифм.

Пример 6: Многокортное исследование фазы 1 с однократной дозой для оценки относительной биодоступности, эффективности и безопасности двух составов Соединения А

Исследование проводилось в 3 когортах, каждая из которых имела конкретную основную цель:

Когорта 1: Охарактеризовать клинические показатели таблеток дозировкой 10 мг, приготовленных с использованием высушенной распылением дисперсии (SDD) соли Соединения А-НСl.

Когорта 2: Оценить относительную биодоступность SDD-таблеток дозировкой 10 мг по сравнению с составом соединения А-НСl, полученным гранулированием горячего расплава (HMG), капсулы дозировкой 10 мг. Определить влияние времени приема пищи на фармакокинетику низкой дозы SDD-таблеток 10 мг.

Когорта 3: Определить влияние времени приема пищи на фармакокинетику SDD-таблеток и пропорциональность дозы в дозах выше 20 мг. Определить оптимальный режим дозирования, приводящий к адекватному системному воздействию с коротким периодом голодания после введения дозы.

Когорта 4: Определить влияние сроков приема пищи на фармакокинетику SDD-таблеток в дозах выше 20 мг. Определить оптимальный режим дозирования пальтузотина, приводящий к высокой системной экспозиции с коротким периодом голодания после введения дозы.

Когорта 5: Определить влияние ингибитора протонной помпы (ИПП), лансопризола, на фармакокинетику дозы 60 мг SDD-таблеток. Определить влияние нежирной пищи на фармакокинетику SDD-таблеток дозировкой 60 мг.

Дизайн исследования:

В исследовании принимало участие до тридцати шести (36) здоровых субъектов мужского и женского пола. Когорты 1-2 состояли из четырех периодов каждая, а когорта 3 состояла из трех периодов.

Когорта 1:

Оценивали SDD-таблетки. В каждую когорту было включено до двенадцати (12) здоровых субъектов мужского и женского пола. Когорта 1 состояла из 4 периодов: В Периоде 1 субъектам вводили ингибитор протонной помпы (лансопризол в дозе 15 мг 2 р/сутки в течение 3 дней (с дня -3), который принимали внутрь по меньшей мере за 30 минут до приема пищи, один раз утром и один раз вечером). На четвертый день (день 1 исследования) субъекты будут принимать последнюю дозу лансопризола (15 мг) натощак за 60 минут до получения 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток). В Периоде 2 субъектам натощак вводили 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток). В Периоде 3 субъектам натощак вводили 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток) с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров. В Периоде 4 субъекты натощак будут принимать до 80 мг Соединения А (до 8×10 мг SDD-таблеток). Фактическая доза была выбрана на основе фармакокинетических данных за Период 2.

Для Периода 1: Вечером перед введением дозы (день -1) субъектам вводили вечернюю дозу 15 мг лансопризола, обеспечивали вечерний прием пищи по меньшей мере через 30 минут после введения лансопризола, затем необходимо было, чтобы субъекты не принимали пищу в течение ночи (≥ 10 часов) в день -1. В день 1 им вводили утреннюю дозу (последнюю дозу) 15 мг лансопризола по меньшей мере за 60 минут до введения Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток). Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после введения Соединения А, после чего им давали стандартный прием пищи.

Для Периода 2: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) на день 7. На 8-й день перорально вводили 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток). Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после введения Соединения А, после чего им давали стандартный прием пищи.

Для Периода 3: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) на день 14. На день 15 им разрешили принять высококалорийную пищу с высоким содержанием жиров в течение 30 мин. По завершении приема пищи вводили Соединение А (2×10 мг SDD-таблеток) (не более 30 минут после начала приема пищи). Дополнительная пища не предоставлялась в течение по меньшей мере 4 часов после введения Соединения А.

Субъектам не разрешалось выполнять интенсивные физические упражнения продолжительностью > 30 мин/день за 3 дня до Дня -1 и на протяжении всего исследования.

ФК и оценку безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (НЯ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровский и телеметрический мониторинг (только в Периоде 4) и физические обследования, проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Когорта 2:

Когорта состояла из четырех периодов. В каждом периоде перорально вводили однократную дозу 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD).

Для Периода 1: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день -1. В день 1 нежирную пищу давали через 2 часа после введения 20 мг Соединения А (2×10 мг НМГ-капсул; эталонный состав).

Для Периода 2: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день 7. В день 8 им давали пищу с низким содержанием жиров через 2 часа после введения 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток; тестируемый состав).

Для Периода 3: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день 14. В день 15 им давали пищу с низким содержанием жиров через 1 час после введения 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток).

Для Периода 4: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день 21. В день 22 им давали пищу с низким содержанием жиров через 0,5 часа после введения 20 мг Соединения А (2×10 мг SDD-таблеток).

Заключительный визит в рамках исследования произошел в день 29. Субъектам не разрешалось выполнять интенсивные физические упражнения продолжительностью > 30 мин/день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. ФК и оценку безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (НЯ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и физические обследования, проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Когорта 3:

Когорта состояла из трех периодов. В каждом периоде однократную дозу SDD Соединения А (40, 60 или 80 мг) вводили перорально (SDD-таблетки 4×10 мг, SDD-таблетки 6×10 мг или SDD-таблетки 8×10 мг). Период вымывания составлял по меньшей мере 10 дней между каждой дозой Соединения А.

Для Периода 1: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день -1. В день 1 им давали стандартный прием пищи через 1 час после введения 40 мг Соединения А (4×10 мг SDD-таблеток).

Для Периода 2: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день 10. В день 11 им давали стандартный прием пищи через 1 час или 2 часа после введения 80 мг Соединения А (8×10 мг SDD-таблеток). Время приема пищи (через 1 час или 2 часа после введения Соединения А) зависело от средней AUC_{0-24} , определенной в Периоде 1.

Для Периода 3: Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 часов) в день 20. В день 21 им давали стандартный прием пищи через 1 час или 4 часа после введения 60 или 80 мг Соединения А (6×10 мг SDD-таблеток или 8×10 мг SDD-таблеток). Доза и время стандартного приема пищи зависели от средней AUC_{0-24} , определенной в Периоде 2.

Заключительный визит в рамках исследования произошел в день 29. Субъектам не разрешалось выполнять интенсивные физические упражнения продолжительностью > 30 мин/день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. ФК и оценку безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (НЯ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и физические обследования, проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Когорта 4:

Когорта 4 состояла из 3 периодов следующим образом:

В Периоде 1 субъектам натошак давали стандартный прием пищи через 1 час после введения 40 мг (4×10 мг) SDD-таблеток пальтузотина.

В Периоде 2 субъектам натошак давали стандартный прием пищи через 1 час после введения 80 мг (8×10 мг) SDD-таблеток пальтузотина.

В периоде 3 субъектам натошак давали стандартный прием пищи через 4 часа после введения 80 мг (8×10 мг) SDD-таблеток пальтузотина.

Когорта 5:

Когорта состояла из трех периодов. ФК 60 мг пальтузотина, вводимого в виде 3 SDD-таблеток по 20 мг, оценивали по следующим критериям: влияние приема пищи с низким содержанием жиров на ФК пальтузотина (Период 1 и Период 3) и влияние ИПП лансопразола на ФК пальтузотина (Период 2) следующим образом:

В Период 1 субъектам натошак давали пищу с низким содержанием жиров через 1 час после введения 60 мг (3×20 мг) SDD-таблеток пальтузотина. Пища с низким содержанием жиров: 400-500 калорий, так что 25% калорий получены из жиров (11-14 грамм).

Во Периоде 2 субъектам вводили лансопразол (15 мг 2 раза/сутки в течение 3 дней, перорально не менее чем за 30 минут до приема пищи). На четвертый день субъектам натошак вводили последнюю дозу лансопразола (15 мг) за 60 минут до введения 60 мг палтузотина (3 SDD-таблетки по 20 мг). Субъекты продолжали голодать в течение 1 часа после введения пальтузотина, после чего им давали пищу с низким содержанием жиров. Субъекты оставались голодными в течение 4 часов после введения дозы.

В Периоде 3 субъекты натошак принимали пищу с низким содержанием жиров в течение 30 минут. После завершения приема пищи (но не более чем через 30 минут после начала приема пищи) субъектам вводили 60 мг пальтузотина (3 SDD-таблетки по 20 мг). Субъекты оставались голодными в течение 4 часов после введения дозы.

Исследуемая популяция:

В исследовании принимало участие до 36 здоровых субъектов мужского или женского пола в возрасте от 18 до 55 лет включительно. Только для Когорты 2 - субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга.

Критерии включения

Каждый субъект должен был соответствовать всем следующим критериям включения в исследование: Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет включительно на момент скрининга. Только для когорты 2 - субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м² включительно. Готовность воздерживаться от интенсивных, непривычных физических упражнений и занятий спортом, определяемых как более 30 минут в день, за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Если пациентка была гетеросексуальной или бисексуальной женщиной, она должна была быть не способной к

деторождению или должна была согласиться на использование высокоэффективного или двух клинически приемлемых методов контрацепции.

Критерии исключения

Здоровый субъект, отвечающий любому из следующих критериев, должен был быть исключен из исследования: Предшествующее лечение Соединением А. Любое неконтролируемое или активное серьезное системное заболевание, которое делает участие в исследовании небезопасным или может помешать оценке конечных точек исследования. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением подвергающихся адекватному лечению базальноклеточных или плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Активная острая или хроническая инфекция. Применение любого исследуемого препарата в течение последних 60 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до введения первой дозы исследуемого препарата. Употребление табачных и/или никотинсодержащих продуктов, рекреационных наркотиков или алкоголя в течение 48 часов до поступления и согласие воздержаться от использования на протяжении всего исследования. Анамнез или текущее злоупотребление алкоголем и/или другая наркотическая зависимость < 1 года до скрининга. Использование в прошлом любых рецептурных или безрецептурных (over-the-counter, OTC) лекарственных средств или альтернативных лекарственных средств в течение 14 дней с дня -1. Употребление кофеинсодержащих напитков или продуктов питания в течение 48 часов до дня -1 и в течение 48 часов перед каждым днем прибытия в исследовательский центр в течение всех последующих периодов. Принятие пищи, содержащей семена мака, в течение 7 дней до скрининга до завершения предусмотренных исследованием оценок. Прием умеренных или сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4. Интенсивная физическая нагрузка в течение > 30 мин/день, за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Потеря крови \geq 500 мл или сдача крови в течение 3 месяцев до поступления. Уровни амилазы и/или липазы >2xВГН, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и /или аспаратаминотрансферазы (АСТ) >2xВГН, общего билирубина >1,5x ВГН (за исключением случая известного синдрома Жильбера) и/или сывороточного креатинина выше верхней границы нормы. Реакции гиперчувствительности к любым вспомогательным веществам в исследуемом препарате в анамнезе. Получение положительного результата при скрининге на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к гепатиту С (HCV-Ab) или положительный результат в анамнезе. Субъекты женского пола, которые имеют положительный тест на беременность по сыворотке крови или кормят грудью. Только для Когорты 1, субъекты, которые классифицируются как имеющие медленный или сверхбыстрый метаболизм CYP2C19.

Исследуемый препарат, доза и способ введения:

Таблетки 10 мг (SDD). Несколько таблеток проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Таблетки 20 мг (SDD). Несколько таблеток проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Препарат сравнения, доза и способ введения:

Состав в виде НМГ-капсул дозировкой 10 мг служил препаратом сравнения. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Фармакокинетические параметры плазмы:

Образцы ФК крови собирали для оценки концентрации Соединения А в плазме.

ФК-параметры были рассчитаны для Соединения А, и следующие параметры показаны в таблицах ниже: Площадь под кривой концентрации в плазме от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}); максимальная концентрация в плазме (C_{max}); время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}).

Результаты

Результаты этого клинического исследования показали, что совместное введение ингибиторов протонной помпы оказывало лишь небольшое влияние на фармакокинетику, наблюдаемую при введении SDD-таблеток, применение SDD-таблеток обеспечивает более короткое время голодания, и SDD-таблетки обеспечивают лучшую дозопропорциональную фармакокинетику.

Результаты для Когорты 1 представлены в Таблице 17.

Таблица 17. Результаты для Когорты 1

	Среднее	SD	CV%
Период 1 (SDD 20 мг +PPI)			
T_{max} (ч)	2 (1,5-3)		
C_{max} (нг/мл)	92,5	21,6	23,3
AUC_{0-24} (ч*нг/мл)	891	240	26,9
Период 2 (только SDD 20 мг)			
T_{max} (ч)	3 (1,5-6)		
C_{max} (нг/мл)	114	40,6	35,5
AUC_{0-24} (ч*нг/мл)	1140	337	29,5
Период 3 (SDD 20 мг +пища)			
T_{max} (ч)	1,8 (1,3-4)		
C_{max} (нг/мл)	16,7	6,82	40,9
AUC_{0-24} (ч*нг/мл)	155	46,3	29,9
Период 4 (SDD 60 мг)			
T_{max} (ч)	3 (1-6)		
C_{max} (нг/мл)	305	139	45,4
AUC_{0-24} (ч*нг/мл)	2900	1240	42,6
Соотношение P4/P2			
C_{max}	3,0 (1,7-3,4)		
AUC_{0-24}	2,8 (1,6-3,7)		

Медиана и диапазон представлены для T_{max} . Среднее значение и диапазон представлены для соотношений P4/P2. Все дозы вводили после ночного голодания и с голоданием в течение 2 часов после введения дозы. Пища: прием пищи с высоким содержанием жира.

Когорта 1 (SDD дозировкой 10 мг x2 в разных условиях): наблюдаемые экспозиции с ИПП и без него довольно сопоставимы. Когорта 1 (SDD 10 мг x 2 по сравнению с 10 мг x 6): Наблюдали относительно дозопропорциональное увеличение экспозиции.

SDD-таблетки демонстрировали дозопропорциональное увеличение общей системной экспозиции (AUC) до дозы 80 мг.

По сравнению с SDD-таблетками, при приеме HMG-капсул не наблюдали относительно пропорционального дозе увеличения экспозиции. См. Фигуру 1. Данные пропорциональности доз для HMG-капсул, полученные в предыдущем клиническом исследовании, представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Сравнительные данные: Пропорциональность дозы, наблюдаемая для капсульных составов HMG после однократной дозы (через 4 ч после приема дозы натощак).

Параметр (среднее)	День	5 мг (n=5)	10 мг (n=6)	20 мг (n=5)	30 мг (n=5)	40 мг (n=6)	60 мг (n=6)
T_{max} (ч)	1	1,2 ± 0,11	1,8 ± 0,94	2,4 ± 0,82	1,4 ± 0,91	3,4 ± 1,1	3,0 ± 1,2
C_{max} (нг/мл)	1	16,8 ± 7,22	78,7 ± 45,3	88,7 ± 43,3	78,2 ± 60,7	185 ± 118	154 ± 77,6
AUC ₀₋₂₄ (нг ч/мл)	1	167 ± 73,4	661 ± 340	811 ± 409	578 ± 411	1770 ± 888	1450 ± 656

Приведенные данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение

Результаты для Когорты 2 представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Результаты для Когорты 2

	Среднее	SD	CV%
Период 1 (HMG 2 ч натощак)			
T_{max} (ч)	2 (0,75-3)		
C_{max} (нг/мл)	123	54,4	44,4
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	1060	462	43,6
Период 2 (SDD 2 ч натощак)			
T_{max} (ч)	2 (1-3)		
C_{max} (нг/мл)	97,2	32,8	33,7
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	877	320	36,5
Период 3 (SDD 1 ч натощак)			
T_{max} (ч)	1,4 (0,75-4)		
C_{max} (нг/мл)	89,3	37,0	41,4
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	721	319	44,2
Период 4 (SDD 30 мин натощак)			
T_{max} (ч)	1,3 (0,75-4)		
C_{max} (нг/мл)	81,3	26,8	32,9

	Среднее	SD	CV%
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	630	212	33,6
Соотношение P3/P2 (%)			
C _{max}	92%		
AUC ₀₋₂₄	82%		

Все дозы вводили после ночного голодания.

Когорта 2 (SDD 10 мг x2 по сравнению с HMG и при различной продолжительности голодания после приема препарата): SDD-таблетки, по-видимому, не имели лучшей экспозиции, чем HMG-капсулы, и указанные два состава были относительно сопоставимы. Для SDD-таблеток AUC₀₋₂₄ (мера степени абсорбции) после 1 часа голодания после введения дозы была снижена до 82% от наблюдаемой при 2 часах голодания после введения дозы, что является относительно небольшим снижением экспозиции.

По сравнению с эффективностью SDD-таблеток при различных сценариях продолжительности после введения дозы натощак, HMG-капсулы показали плохие результаты при различных сценариях продолжительности голодания после введения дозы в ранее завершеном клиническом исследовании. Фармакокинетические данные, полученные после введения дозы 20 мг (HMG-капсула 10 мг x2) у 12 субъектов (N=4 мужского пола, N=8 женского пола), представлены в **Таблице 20**.

Таблица 20. Сравнительные данные: эффективность HMG-капсул при различной продолжительности голодания после приема препарата

Продолжительность голодания после приема дозы	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC₀₋₂₄ (ч*нг/мл)
4 часа	0,75-6	134 (48,9)	1280 (344)
2 часа	0,75-3	104 (35,5)	930 (293)
1 час	0,75-3	92,2 (30,6)	654 (244)
Соотношение (%): 2 часа/ 1 час	-	89%	70%

Данные C_{max} и AUC₀₋₂₄ представляют собой среднее значение (стандартное отклонение). Диапазон показан для T_{max}.

В составах HMG-капсул отмечалась потеря степени абсорбции примерно на 30% при 1-часовом голодании после введения дозы по сравнению с 2-часовым голоданием после введения дозы.

HMG-капсулы с голоданием в течение 2 часов оценивали в клинических исследованиях Фазы 2. 1 час голодания более желателен, чем 2 часа голодания. При 1-часовом голодании наблюдали лишь 18% потерю AUC₍₀₋₂₄₎ по сравнению с 2-часовым голоданием. Для Фазы 3 будут использовать 1-часовое голодание после SDD. Важно отметить, что SDD-таблетки, по-видимому, имели лучшую пропорциональность дозы, чем HMG-капсулы, что позволит вводить 3,0-кратную дозу (т.е. 60 мг) в клинических исследованиях Фазы 3.

Результаты для Когорты 5 представлены в Таблице 21.

Таблица 21. Результаты для Когорты 5 (ИПП)

Период	Лечение	N	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-инф} (ч*нг/мл)	T _{max} (ч)
1	60 мг	12	250 (47,5%)	4050 (46,4%)	2,0 [1,0-4,0]
2	60 мг+ИПП	12	153 48,8%	2450 58,2%	2,0 [1,3-6,0]

Среднее значение (CV%), за исключением T_{max}, где сообщается о медиане [диапазоне].

Экспозиции (C_{max} и AUC) Соединения А, по-видимому, снижались на ~40% при введении с ИПП.

Дополнительные результаты для Когорты 5 представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Результаты для Когорты 5 (пища с низким содержанием жира)

Период	Лечение	N	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-инф} (ч*нг/мл)	T _{max} (ч)
1	60 мг	11	256 (47,8%)	4140 (46,8%)	2,0 [1,0-4,0]
3	60 мг+пища с низким содержанием жиров	11	104 (63,9%)	1650 (55,1%)	2,0 [1,3-4,0]

Среднее значение (CV%), за исключением T_{max}, где сообщается о медиане [диапазоне].

Экспозиции (C_{max} и AUC) Соединения А, по-видимому, снижались на ~60% при введении с пищей с низким содержанием жиров по сравнению со снижением на >80% при введении с пищей с высоким содержанием жиров.

Пример 7: Открытое поисковое исследование фазы 2 для оценки безопасности, фармакокинетики и эффективности Соединения А у пациентов с акромегалией, получавших схемы лечения на основе аналогов соматостатина (ACROBAT Edge)

Открытое поисковое исследование, предназначенное для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики Соединения А (также известного как пальтузотин) у субъектов с акромегалией, которых лечат при помощи схем лечения на основе аналога соматостатина (SSA).

Дизайн исследования:

Модель исследования: Назначение одной группы. Маскировка: Нет (открытая этикетка). Основная цель: Лечение.

Исследуемый препарат, доза и способ введения:

Состав капсул 5 мг или 10 мг НМГ. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты. Включенные пациенты начали лечение пероральным пальтузотином в дозе 10 мг/сутки. Дозу повышали двойным слепым способом с шагом 10 мг до максимальной дозы 40 мг/сутки на неделях 4, 7 и 10 в соответствии с уровнями ИФР-1, измеренными на неделях 2, 5 и 8, соответственно. Повышение титра проводили, если исследователь подтверждал, что пациент переносил

текущую дозу, а открытый центральный считыватель ИФР-1 определял, что ИФР-1 составлял $> 0,9 \times \text{ВГН}$ на неделе 2 и 5 или $> 1,0 \times \text{ВГН}$ на неделе 8. Снижение дозы до уровня предыдущей дозы (например, от 20 мг до 10 мг, от 10 мг до 5 мг) происходило, если пациенты не переносили текущую дозу. Никаких изменений дозы не производилось, если супрессия ИФР-1 в нормальном диапазоне достигалась при переносимой дозе.

Критерии эффективности

Основные критерии эффективности: Изменение относительно исходного уровня (среднее значение скрининговых значений) уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [Временные рамки: 13 недель].

Вторичные критерии эффективности: 1) Доля субъектов с последним измерением ИФР-1 \leq верхнего предела нормы (ВГН) [Временные рамки: 13 недель]. 2) Доля субъектов с их последними измерениями ИФР-1 $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ [Временные рамки: 13 недель].

Критерии отбора

Критерии включения

Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет. Подтвержденный диагноз акромегалии с частичным или полным ответом на определенные протоколом схемы аналоговой терапии соматостатином. Женщины не должны быть беременными и кормящими грудью, и должны быть либо хирургически стерильными, либо находиться в постменопаузе, либо использовать эффективные методы контрацепции. Готовность предоставить информированное согласие.

Критерии исключения

Пациенты с акромегалией, ранее не получавшие лечения. Предшествующее лечение пальтюзотином. Операция на гипофизе в течение 6 месяцев до скрининга. Субъекты, получающие лучевую терапию, могут соответствовать критериям с некоторыми ограничениями. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением подвергающихся адекватному лечению базальноклеточных и плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Использование любого исследуемого препарата в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше. Положительный тест при скрининге на ВИЧ, поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к гепатиту С (HCV-Ab) или положительный результат в анамнезе. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе за последние 12 месяцев. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, поставило бы под угрозу надлежащее участие субъекта в данном исследовании. Сердечно-сосудистые заболевания или лекарства, связанные с удлинением интервала QT, или предрасполагающие субъектов к нарушениям сердечного ритма. Субъекты с симптоматической желчнокаменной болезнью. Субъекты с клинически значимыми отклонениями от нормы в течение периода скрининга, а также с любыми другими заболеваниями или лабораторными отклонениями, которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу безопасность или способность субъекта завершить исследование. Субъекты, принимающие октреотид LAR в дозе выше 40 мг или ланреотид-депо с дозой выше 120 мг, или пасиреотид LAR в дозе выше

60 мг. Субъекты, которые обычно получают октреотид LAR или ланреотид-депо реже, чем каждые 4 недели (например, каждые 6 недель или 8 недель).

Исходы, сообщаемые пациентами

Пациенты регистрировали ежедневные симптомы акромегалии с помощью Дневника симптомов акромегалии (ASD) из девяти пунктов. ASD - это измерение симптомов, связанных с акромегалией, совершаемое пациентом, из 9 пунктов, включая головную боль, боль в суставах, потливость, усталость, слабость ног, отек, онемение/покалывание, проблемы со сном и кратковременные трудности с памятью. Симптомы, возникшие за предыдущие 24 часа, оцениваются по 11-балльной шкале от 0 (без симптомов) до 10 (наихудший симптом). Шкала общей оценки улучшения пациентом (PGI-I) была заполнена на неделе 13 (окончание лечения).

Согласно наблюдениям, баллы симптомов акромегалии и общие впечатления от улучшения симптомов сохранялись или улучшались при лечении палтузотином. Окончательная версия Дневника симптомов акромегалии (ASD) была заполнена 20 пациентами в исследовании. При максимально возможном балле симптомов 70 медианные исходные общие баллы ASD были низкими [медиана (МКИ)=12,00 (4,21, 23,93) n=20], что свидетельствует о низкой симптоматической нагрузке на исходном уровне в данной исследуемой популяции. Баллы показали небольшое снижение по сравнению с исходным уровнем до недели 13/ЕоТ [медиана (МКИ)=-0,43 (-5,0, 2,4) n=18. После вымывания палтузотина наблюдалось численное увеличение общих показателей ASD по сравнению с ЕоТ, однако изменения при лечении и во время вымывания не были статистически значимыми.

Согласно ответам в PGI-I, указанным на неделе 13/ЕоТ, у 11 (23,4%) пациентов наблюдалось «очень значительное улучшение» или «значительно улучшилось состояние», тогда как у 26 (55,3%) пациентов наблюдалось «минимальное улучшение» или сообщалось об «отсутствии изменений» по сравнению с периодом до начала исследования при лечении депо SRL. Ни один пациент не сообщил о какой-либо степени ухудшения.

Пример 8: Фаза 2, исследование для оценки безопасности и эффективности Соединения А для лечения акромегалии (ACROBAT Evolve)

Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование фазы 2 с отменой препарата, предназначенное для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики Соединения А у субъектов с акромегалией, которые отвечают на октреотид LAR или ланреотид-депо.

Дизайн исследования:

Распределение: Рандомизированное. Модель вмешательства: Параллельное назначение. Маскировка: Тройная (участник, лечащий врач, исследователь). Основная цель: Лечение.

Исследуемый препарат, доза и способ введения:

Состав НМГ-капсулы 10 мг. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Критерии эффективности

Основные критерии эффективности: Доля субъектов, которые соответствуют критериям пациента, ответившего на лечение (на основе среднего значения двух последовательных измерений инсулиноподобного фактора роста-1 [ИФР-1] \leq верхнего предела нормы [ВГН]) (Временные рамки: 13 недель).

Вторичные критерии эффективности: 1) Изменение уровней ИФР-1 [Временные рамки: с 10 по 13 неделю]. 2) Изменение уровня гормона роста (СТГ) [Временные рамки: с 8 по 13 неделю]. 3) Изменение оцениваемых пациентом симптомов акромегалии [Временные рамки: с 10 по 13 неделю]. Общий балл, рассчитанный путем добавления каждой из отдельных интенсивностей симптомов акромегалии (головная боль, боль в суставах, потливость, усталость, слабость в ногах, отек, онемение или покалывание).

Критерии отбора

Критерии включения

Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет. Подтвержденный диагноз акромегалии, которая контролируется стабильными дозами октреотида LAR или ланреотида-депо. Женщины не должны быть беременными и кормящими грудью, и должны быть либо хирургически стерильными, либо находиться в постменопаузе, либо использовать эффективные методы контрацепции. Готовность предоставить подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

Пациенты с акромегалией, ранее не получавшие лечения. Предшествующее лечение Соединением А. Операция на гипофизе в течение 6 месяцев до скрининга или лучевая терапия в любое время до включения в исследование. Лучевая терапия гипофиза (в течение 3-4 лет или более 4 лет до включения в исследование) с недавно зарегистрированным повышенным уровнем ИФР-1 может быть приемлемой. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением подвергающихся адекватному лечению базальноклеточных и плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Использование любого исследуемого препарата в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше. Положительный тест при скрининге на ВИЧ, поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к гепатиту С (HCV-Ab) или положительный результат в анамнезе. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе за последние 12 месяцев. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, поставило бы под угрозу надлежащее участие субъекта в данном исследовании. Сердечно-сосудистые заболевания или лекарства, связанные с удлинением интервала QT, или предрасполагающие субъектов к нарушениям сердечного ритма. Субъекты с симптоматической желчнокаменной болезнью. Субъекты с клинически значимыми отклонениями от нормы в течение периода скрининга, а также с любыми другими заболеваниями или лабораторными отклонениями, которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу безопасность или способность субъекта завершить исследование. Субъекты, которые ранее принимали следующие препараты:

пегвисомант (в течение последних 3 месяцев), агонисты дофамина (в течение последних 3 месяцев) и пасиреотид LAR (в течение последних 6 месяцев). Субъекты, принимающие октреотид LAR в дозе выше 40 мг или ланреотид-депо в дозе выше 120 мг. Субъекты, которые обычно принимают октреотид LAR или ланреотид-депо реже, чем каждые 4 недели (например, каждые 6 недель или 8 недель).

Результаты исследований фазы 2

В исследование были включены 25 пациентов: пациенты, получавшие октреотид или ланреотид, и с исходным уровнем ИФР-1 (x ВГН): >1 и <2,5.

Предварительно определенная популяция первичного анализа: пациенты, получавшие SRL (октреотид или ланреотид) с повышенным уровнем ИФР-1 на исходном уровне, представляющие большинство пациентов в клинической практике. Основная гипотеза заключалась в том, что в группе не будет наблюдаться изменений медианы ИФР-1 на неделе 13 по сравнению с исходным уровнем.

Как показано на **Фигуре 3**, пальтузотин поддерживал уровни ИФР-1 и СТГ после переключения с инъектируемых пептидных депо SRL (представленные данные являются медианными (Межквартильный интервал [МКИ]: 25-й перцентиль, 75-й перцентиль) EoT=Конец лечения, определяемый как Неделя 13 (Визит 14) или перенос вперед данных последнего наблюдения (LOCF). Недели после ДН определяются как Неделя 17 или результат по меньшей мере через 22 дня после последней дозы. Примечание: р-значения основаны на непараметрическом ранговом критерии Уилкоксона о том, отличается ли медианное изменение от нуля). Уровни ИФР-1 после 13 недель лечения пальтузотином существенно не изменились по сравнению с исходным уровнем у пациентов, ранее получавших инъекции SRL. Повышение уровня ИФР-1 после отмены (в течение 2 недель), которое характеризовало величину терапевтической активности перорального пальтузотина. Уровни СТГ после 13 недель лечения пальтузотином существенно не изменились по сравнению с исходными уровнями, когда пациенты ранее получали инъекции SRL. Повышение СТГ после отмены характеризовало величину терапевтической активности перорального пальтузотина.

На **Фиг. 4** показаны доказательства дозозависимого эффекта, наблюдаемого в исследованиях Acrobat Edge и Evolve. Однако использованные лекарственные формы НМГ-капсул не имели дозопропорциональной фармакокинетики при дозировке выше 40 мг.

Как показано на **Фиг. 5**, прогнозируется, что введение SDD-таблеток, 40 мг/сутки и 60 мг/сутки, приведет к стабильному достижению минимальных концентраций в терапевтическом диапазоне.

В некоторых вариантах реализации минимальная концентрация пальтузотина, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с таковой у SRL длительного действия у пациентов с акромегалией, составляет более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл или более 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальная концентрация пальтузотина, необходимая для обеспечения терапевтического

эффекта, сопоставимого с таковой у SRL длительного действия у пациентов с акромегалией, составляет по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл или по меньшей мере примерно 50 нг/мл. В некоторых вариантах реализации пальтузотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации пальтузотина, которая составляет по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 21 нг/мл, по меньшей мере примерно 22 нг/мл, по меньшей мере примерно 23 нг/мл, по меньшей мере примерно 24 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 26 нг/мл, по меньшей мере примерно 27 нг/мл, по меньшей мере примерно 28 нг/мл, по меньшей мере примерно 29 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 31 нг/мл, по меньшей мере примерно 32 нг/мл, по меньшей мере примерно 33 нг/мл, по меньшей мере примерно 34 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 36 нг/мл, по меньшей мере примерно 37 нг/мл, по меньшей мере примерно 38 нг/мл, по меньшей мере примерно 39 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации пальтузотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной концентрации пальтузотина, которая составляет по меньшей мере примерно 32 нг/мл.

Как показано на **Фиг. 6**, медианные «прогнозируемые» минимальные концентрации в равновесном состоянии у пациентов с акромегалией, принимающих ИПП в дозе 60 мг SDD (через 1 ч после приема препарата натошак), аналогичны медианным минимальным концентрациям в равновесном состоянии у пациентов с акромегалией в дозе 40 мг HMG (через 2 ч после приема препарата натошак).

Пример 9: Долгосрочное исследование по оценке безопасности и эффективности Соединения А-НСI (пальтузотин) для лечения акромегалии (ACROBAT Advance)

ACROBAT Advance - это продолжающееся открытое долгосрочное (5 лет) исследование безопасности и эффективности пальтузотина у пациентов, переходящих из исследований ACROBAT Evolve & Edge.

Подходящие пациенты, завершившие ACROBAT Edge и Evolve, вошли в ACROBAT Advance либо сразу после завершения периода вымывания в исходном исследовании, либо после перерыва, в течение которого они вернулись к своему обычному стандарту лечения. Терапия пальтузотином: начиналась с 10 мг/сут и титровалась до максимальной дозы 40 мг/сут на основе ИФР-1 и переносимости. Пациентам вводили капсулы 10 мг HMG. Комбинированная терапия была разрешена для пациентов, не достигших терапевтических целей при монотерапии пальтузотином в дозе 40 мг/сутки.

ИФР-1 измеряли централизованно с помощью анализа IDS-ISYS, откалиброванного по рекомбинантному эталонному стандарту ВОЗ 02/254.

Исходные характеристики пациентов ACROBAT Advance: был включен 41 пациент. Для этих пациентов с момента постановки диагноза прошло 129,7 (79,8) месяца (среднее

значение (SD)). Средний (SD) возраст составил 53,2 года (11,5). 23 пациента были женщинами. У 35 пациентов ранее была операция на гипофизе.

Медицинское лечение перед началом исследования (определяется как до проведения основного исследования для участников, перешедших напрямую из предыдущих исследований, и до ACROBAT Advance для участников, которые перешли позднее) включало:

Медицинское лечение перед началом исследования	Количество пациентов (n)
Ланреотид, n - 60/90/120 мг/мес	1/2/13
Октреотид, n - 20/30/40 мг/мес	3/16/3
Пасиреотид, n - 40/60 мг/мес	1/1
SRL+каберголин, n	10
Пегвисомант, n - 20 мг/неделя	1

Каберголин вводили с частотой от примерно 0,5 мг/неделю до примерно 0,5 мг/сутки.

Результаты испытаний фазы 2 показаны на **фигурах 7a, 7b, 8a и 8b**.

При введении один раз в сутки пероральный пальтузотин снижает и поддерживает уровень ИФР-1 на уровнях, сопоставимых с предшествующей инъекционной терапией SRL до 51 недели.

Пальтузотин хорошо переносится с профилем безопасности, аналогичным профилю SRL, в том числе при использовании в комбинации с каберголином.

Пример 10: Исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности Соединения А для лечения акромегалии у пациентов с акромегалией, получавших лиганды рецепторов соматостатина длительного действия

Это рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование для оценки безопасности и эффективности Соединения А (также известного как пальтузотин) у субъектов с акромегалией, получавших лиганды рецепторов соматостатина длительного действия.

Субъекты будут переведены со стабильного режима октреотид/ланреотид на 40 мг пальтузотина, а их доза будет увеличена до 60 мг в зависимости от биохимического статуса и переносимости. Допускается понижающее титрование на основании переносимости. Ожидается, что к концу периода титрования (неделя 24) концентрации остаточного октреотида или ланреотида со времени до начала исследования будут слишком низкими, чтобы способствовать эффективности.

Общий дизайн

Исследование включает период скрининга от 15 до 19 недель. В начале периода скрининга субъекты будут получать предоставленный спонсором октреотид или ланреотид длительного действия. В конце периода скрининга, если субъекты соответствуют критериям отбора, они будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения пальтузотина или плацебо. В конце периода лечения субъекты, которые, по мнению исследователя, могут получить пользу от лечения пальтузотином, могут быть включены в

долгосрочное открытое расширенное исследование (OLE) на срок до 96 недель. Во время OLE все субъекты будут получать палтузотин.

Критерии включения

Взрослые ≥ 18 лет с клинически стабильной акромегалией с подтвержденной активностью и на одобренной стабильной дозе октреотида или ланреотида длительного действия в течение не менее 12 недель до скрининга. Непрерывное лечение октреотидом или ланреотидом должно проводиться не менее чем за 12 недель до скрининга. Следующие предшествующие схемы лечения разрешены для включения в данное исследование: октреотид пролонгированного действия: 10, 20, 30, 40 мг каждые 4 недели или ланреотид пролонгированного действия: 60, 90, 120 мг каждые 4 недели или 120 мг каждые 6 или 8 недель.

Ранее поставленный диагноз акромегалии. Для этого требуется поддающаяся оценке документация опухоли гипофиза, диагностированной с помощью визуализации гипофиза или гистопатологического подтверждения аденомы гипофиза, по меньшей мере, за 24 недели до скрининга.

Для пациентов, перенесших операцию на гипофизе, должна быть документация о концентрации ИФР-1 $\geq 1,3 \times \text{ВГН}$ не менее 12 недель после последней операции на гипофизе. Операция должна быть выполнена за ≥ 24 недели до скрининга. Субъекты, у которых не было операции на гипофизе, должны иметь документацию о концентрации ИФР-1 $\geq 1,3 \times \text{ВГН}$, выполненную за ≥ 24 недели до скрининга.

Оценки скрининга и тестирования

Уровень ИФР-1 должен быть $\leq 1,2 \times \text{ВГН}$, чтобы субъект мог начать лечение препаратами, предоставленными спонсором. В конце периода скрининга (недели -8 и -4) субъекты пройдут 2 теста ИФР-1 для подтверждения соответствия критериям отбора. Среднее значение 2 измерений должно соответствовать критериям приемлемости для ИФР-1. Если потребуется третье измерение ИФР-1 (неделя -2), среднее значение 3 измерений должно соответствовать критериям приемлемости для ИФР-1.

Критерии исключения

Пациенты с акромегалией, ранее не получавшие лечения или прекратившие лечение. Лучевая терапия гипофиза в анамнезе. Субъекты с надпочечниковой недостаточностью, которые не получают адекватной заместительной терапии надпочечников во время скрининга.

Характер опухоли гипофиза высокого риска, определяемый: компрессией хиазмы зрительного нерва или инвазией в соседние структуры головного мозга (кроме клиновидного или кавернозного синуса); ростом опухоли в анамнезе в течение 1 года после операции (если это не произошло в период прерывания медикаментозной терапии); ожидаемой потребностью в нейрохирургическом вмешательстве или лучевой терапии в течение времени исследования; карциномой гипофиза в настоящее время или в любое время в прошлом.

Серьезное хирургическое вмешательство/хирургическая терапия по любой причине в течение 4 недель до скрининга в анамнезе.

Активное злокачественное заболевание в течение последних 5 лет.

Применение следующих препаратов: пасиреотид LAR (в течение 24 недель до скрининга), пегвисомант (в течение 12 недель до скрининга), агонисты дофамина (в течение 12 недель до скрининга) или аналоги соматостатина короткого действия (SA-SSA) в течение последних 12 недель до введения первой дозы исследуемого препарата. Отмена этих препаратов должна быть частью плана медицинского обслуживания субъекта до скрининга.

Текущее или недавнее использование лекарств, которые могут затронуть исследование.

Скрининг

Исследование включает период скрининга от 15 до 19 недель. Уровень ИФР-1 должен быть $\leq 1,2 \times \text{ВГН}$, чтобы субъект мог начать лечение октреотидом или ланреотидом длительного действия, предоставленными спонсором. Интервал введения ланреотида/октреотида, используемый до начала исследования (каждые 4 недели, каждые 6 недель или каждые 8 недель), должен поддерживаться в течение периода скрининга. Такое введение будет осуществляться в исследовательском центре. Если ИФР-1 не $\leq 1,2 \times \text{ВГН}$, субъект считается не прошедшим скрининг.

К концу периода скрининга (недели -8 и -4) субъекты пройдут 2 теста ИФР-1 для подтверждения соответствия критериям отбора. Среднее значение 2 измерений должно соответствовать критериям приемлемости для ИФР-1. Если потребуется третье измерение ИФР-1 (неделя -2), среднее значение 3 измерений должно соответствовать критериям приемлемости для ИФР-1.

Интервалы дозирования октреотида/ланреотида, предоставленного спонсором, представлены ниже.

Дозировка ланреотида/октреотида, предоставленная спонсором, во время скрининга

Интервал дозирования ланреотида/октреотида	Время инъекции
Каждые 4 недели	3 инъекции: первая инъекция на Неделе -12, вторая инъекция на Неделе -8, третья инъекция на Неделе -4 Интервал между третьей инъекцией и днем 1=4 недели±3 дня
Каждые 6 недель	2 инъекции: первая инъекция на Неделе -12, вторая инъекция на Неделе -6 Интервал между второй инъекцией и днем 1=6 недель ±3 дня
Каждые 8 недель	2 инъекции: первая инъекция на Неделе -16, вторая инъекция на Неделе -8 Интервал между второй инъекцией и днем 1=8 недель ±3 дня

Период лечения (рандомизированная, контролируемая фаза [фаза РК])

Субъекты, соответствующие всем критериям приемлемости и среднему периоду скрининга ИФР-1 $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$, будут рандомизированы (1:1) в группу пальтузотина (n=26) или плацебо (n=26).

Инъекция октреотида/ланреотида является ключевым временным событием. День 1 (начало лечения) должен составлять 4 недели (± 3 дня) или 6 недель (± 3 дня) после последней дозы ланреотида, если субъекту вводят его/ее октреотид/ланреотид каждые 4 недели или 6 недель, соответственно. Кроме того, если субъект вводит свой ланреотид каждые 8 недель, день 1 (начало лечения) должен составлять 8 недель (± 3 дня) после последней дозы ланреотида.

Период лечения составит примерно 36 недель с 11 запланированными визитами.

Субъектам не введут октреотид/ланреотид, предоставленный спонсором, в день 1. Вместо этого субъекты получают первую дозу исследуемого препарата на месте.

Если во время фазы РК требуется резервная терапия, субъекты прекращают прием пальтузотина или плацебо, начинают резервную терапию и продолжают исследование в течение оставшейся части 36-недельной фазы РК.

Фаза открытого расширенного исследования

Субъекты, завершившие 36-недельную фазу РК, могут продолжить участие в фазе OLE, если субъект желает участвовать, и субъекту будет полезно продолжать участие и лечение пальтузотином. Период лечения OLE составляет 96 недель с 11 запланированными визитами. Если не указано иное, данные, полученные в ходе визита EOR на этапе РК, будут использоваться в качестве исходного уровня OLE.

Цели и конечные точки для контролируемой части исследования

Первостепенные задачи

Оценка влияния пальтузотина на ответ ИФР-1 по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, которые поддерживают биохимический ответ в ИФР-1 ($\leq 1,0 \times$ верхняя граница нормы [ВГН]) в конце рандомизированной контрольной фазы (EOR).

Вторые по степени значимости задачи

Оценка влияния пальтузотина на уровень ИФР-1 по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают изменение исходного уровня ИФР-1 в единицах ВГН до EOR.

Оценка влияния пальтузотина на ответ СТГ по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов с СТГ $< 1,0$ нг/мл на 34-й неделе из тех, у кого СТГ составлял $< 1,0$ нг/мл при скрининге.

Оценка влияния пальтузотина по сравнению с плацебо на симптомы акромегалии. Конечные точки для этой цели включают изменение по сравнению с исходным уровнем в баллах по шкале общего Дневника симптомов акромегалии (ASD) до EOR.

Исследовательские цели

Оценка влияния пальтузотина на уровень СТГ по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают изменение СТГ по сравнению с исходным уровнем до EOR.

Оценка влияния палтузотина на необходимость резервной терапии по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, получающих резервную терапию.

Оценка влияния палтузотина на биохимический ответ по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, которые достигли ИФР-1 $\leq 1,3 \times \text{ВГН}$ при EOR; долю субъектов, которые достигли СТГ $< 2,5$ нг/мл на 34-й неделе, из тех, у кого СТГ составлял $< 2,5$ нг/мл при скрининге.

Цели в отношении безопасности

Оценка безопасности и переносимости палтузотина по сравнению с плацебо у пациентов с акромегалией. Конечные точки для этой цели включают: частоту возникновения нежелательных явлений, вызванных лечением (НЯВЛ), включая серьезные нежелательные явления (СНЯ) и НЯВЛ, которые приводят к прекращению лечения; изменение параметров безопасности; частоту клинически значимых изменений при УЗИ брюшной полости (желчного пузыря) по сравнению с исходным уровнем; изменение объема остаточной опухоли гипофиза по сравнению с исходным уровнем.

Конечные точки для открытого расширенного исследования

Конечные точки безопасности: частота НЯВЛ, включая серьезные нежелательные явления (СНЯ) и НЯВЛ, приводящие к прекращению приема исследуемого препарата; изменение количественных параметров безопасности; изменение объема остаточной опухоли гипофиза по сравнению с исходным уровнем.

Дополнительные конечные точки эффективности: изменение уровней ИФР-1 и СТГ по сравнению с исходным уровнем; доля субъектов с ИФР-1 $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$; доля субъектов с ИФР-1 $\leq 1,3 \times \text{ВГН}$; доля субъектов, получающих разрешенное дополнительное стандартное лечение акромегалии.

Число субъектов

Общий размер выборки составляет 52 субъекта (26 в группе палтузотина, 26 в группе плацебо).

Продолжительность и экспериментальные группы

Исследование состоит из 2 фаз: фаза РК и долгосрочная фаза OLE. Субъекты, которые участвуют в обеих фазах, пройдут примерно 144 недели (почти 3 года) лечения и наблюдения. Исследование будет состоять из:

Периода скрининга: 15 или 19 недель; Неделя с -19/-15 по день -1

Фазы РК (36 недель): Период лечения: с дня 1 по неделю 36; конец недели 36 определяется как EOR. Период от недели 1 до недели 24 будет периодом титрования дозы.

OLE (96 недель): подходящие субъекты, которые завершили фазу РК, могут войти в OLE и продолжить или начать лечение палтузотином до конца лечения (EOT); конец 96 недель фазы OLE является запланированным EOT.

Исследуемый препарат

Во время фаз РК и OLE палтузотин будет предоставляться в виде таблеток по 20 мг. Соответствующие таблетки плацебо будут идентичны по внешнему виду. Начальная

доза составит 40 мг (2×20 мг таблетки активного пальтозотина или соответствующего плацебо) один раз в сутки для перорального самостоятельного введения.

Коррекция дозы во время фазы РК

Дозу исследуемого препарата можно титровать до 60 мг один раз в сутки (1 р./сут.). Уровни дозы могут быть увеличены с 40 мг (2×20 мг таблетки) до 60 мг (3×20 мг таблетки) в зависимости от ответа ИФР-1. Фиксированная или стабильная доза считается установленной, когда уровень ИФР-1 составляет $\leq 0,9 \times \text{ВГН}$, что подтверждается 2 последовательными измерениями ИФР-1, собранными примерно через 4 недели друг относительно друга.

Повышающее титрование дозы основано на 2 критериях:

Приемлемая переносимость при текущей дозе, по оценке исследователя, и

Самый последний результат субъекта по ИФР-1 $> 0,9 \times \text{ВГН}$

Титрование/корректировка дозы	Критерии ИФР-1	Критерии переносимости
От 40 мг до 60 мг	Самые последние результаты субъекта в отношении ИФР-1 в дозе 40 мг составляют $> 0,9 \times \text{ВГН}$	Допускается увеличение из-за приемлемой переносимости на 40 мг
от 40 мг до 20 мг		Требуется снижение дозы из-за неприемлемой переносимости 40 мг
от 20 мг до 40 мг	Самые последние результаты субъекта в отношении ИФР-1 в дозе 20 мг составляют $> 0,9 \times \text{ВГН}$	Переносимость приемлема для 20 мг
От 60 мг до 40 мг		Требуется снижение дозы из-за неприемлемой переносимости 60 мг

Снижение дозы для субъекта может проводиться во время фазы РК из-за плохой переносимости. В целом, ожидается, что НЯВЛ тяжелой интенсивности, для которых существует обоснованная возможность того, что оно вызвано (связано с) исследуемым препаратом, приведет к снижению дозы исследуемого препарата. Если переносимость улучшается после снижения дозы, доза может быть увеличена с шагом 20 мг, при необходимости, на основе критериев титрования дозы, указанных в протоколе, максимум до 60 мг (3×20 мг в таблетках). Если исследуемый препарат не переносится, его прием можно придерживаться в общей сложности до 14 дней в году, но не более 7 последовательных дней в году в течение исследования с последующим возобновлением приема исследуемого препарата в той же или уменьшенной дозе, в зависимости от обстоятельств.

Критерии использования резервной терапии на фазе РК

Во время фазы РК лечение акромегалии, кроме исследуемого препарата, во время исследования запрещено. Критерии использования резервной терапии в виде препарата для

лечения акромегалии, использованного перед исследованием (инъекционный октреотид длительного действия или ланреотид) состоят из следующего: 1) значительное ухудшение 1 или более симптомов акромегалии или развитие нового симптома акромегалии при самой высокой дозе (60 мг) в течение по меньшей мере 2 недель («значительное ухудшение» может быть определено как симптомы, требующие значительного повышения уровня клинической помощи, или значительное клиническое ухудшение; и 2) значение ИФР-1 $\geq 1,3 \times \text{ВГН}$ при самой высокой дозе (60 мг), измеренной при 2 последовательных посещениях.

Дозировка и коррекция дозы во время открытого расширенного исследования

Начальным режимом дозирования для всех субъектов, которые участвуют в OLE, будет пальтузотин 40 мг 1 р./сут. Повышение дозы в OLE обычно будет происходить после получения первого результата ИФР-1. В это время исследователь может определить, можно ли увеличить дозу до 60 мг.

Вспомогательные виды лечения во время открытого расширенного исследования

Во время OLE лечение акромегалии, не связанное с SRL, такое как пероральные агонисты дофамина (например, каберголин) или антагонист рецептора СТГ пегвисомант, разрешено и может быть начато в качестве дополнения, когда пальтузотин находится в самой высокой переносимой дозе в течение по меньшей мере 4 недель, а ИФР-1 постоянно $\geq 1,3 \times \text{ВГН}$ или иным образом не попадает в терапевтическую мишень для субъекта, по мнению исследователя.

Если определено, что требуется дополнительное лекарственное средство, то использование агониста дофамина (например, каберголина) будет дополнением первой линии. Если после адекватного периода оценки исследуемый препарат в сочетании с агонистом дофамина не достигает терапевтических целей, то в качестве вспомогательного средства второй линии может быть добавлен пегвисомант. Пегвисомант может быть добавлен к комбинации пальтузотин+агонист дофамина. При отсутствии признаков терапевтического ответа на комбинированный агонист пальтузотин+дофамин, агонист дофамина следует прекратить и добавить пегвисомант в терапию пальтузотином.

Пример 11: Фаза 3, исследование по оценке безопасности и эффективности соединения А для лечения акромегалии у пациентов с акромегалией, не получающих фармакологического лечения

Это рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование для оценки безопасности и эффективности Соединения А (также известного как пальтузотин) у субъектов с акромегалией, не получающих фармакологического лечения.

Общий дизайн

Это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, в котором пациенты с акромегалией, не получающие фармакологического лечения, будут случайным образом распределены для получения

пальтузотина или плацебо. В общей сложности предполагается участие 70 субъектов в исследовании.

Период скрининга для данного исследования может составлять примерно 4, 8 или 12-16 недель, в зависимости от предшествующего лечения. После периода скрининга субъекты будут включены в 12-недельную рандомизированную контролируемую (РК) фазу и рандомизированы в соотношении 1:1 для получения Соединения А или соответствующего плацебо, стратифицированного по предшествующему лечению (ранее не получавшие или получавшие лечение по сравнению с вымыванием). В конце фазы РК (EOR) субъекты могут быть включены в долгосрочное открытое расширенное исследование (OLE), в ходе которого они будут получать пальтузотин в течение 96 недель.

Критерии включения

Субъекты в возрасте ≥ 18 лет на момент скрининга, которые перенесли по меньшей мере 1 операцию на гипофизе, но имеют стойкую активную акромегалию, и которые попадают в 1 из следующих 3 групп, имеют право участвовать в исследовании.

Группа, ранее не получавшая лечения: Те, кто ранее не получал лечения препаратами от акромегалии (включая лиганды рецепторов соматостатина длительного действия [LA-SRL]), у которых при скрининге ИФР-1 $> 1,1$ раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН).

Группа, ранее получавшая лечение (без лечения в течение предыдущих 4 месяцев): Субъекты, которые в последний раз получали лечение препаратами против акромегалии по меньшей мере за 4 месяца до скрининга, и у которых ИФР-1 составлял $> 1,1 \times$ ВГН на момент скрининга.

Группа вымывания: Субъекты при скрининге, получающие стабильное лечение (без изменения дозы в течение 3 месяцев до скрининга) с монотерапией октреотидом, у которых ИФР-1 составляет $\leq 1,0 \times$ ВГН во время скринингового визита 1, и которые готовы пройти период вымывания своих лекарственных препаратов в течение периода скрининга. Любая предшествующая исследованию форма монотерапии октреотидом (октреотид длительного или короткого действия [подкожный (п/к) или пероральный]) может быть вымыта и будет определять продолжительность периода скрининга. После получения информированного согласия пациент более не должен получать предшествующие исследованию препараты для лечения. ИФР-1 должен подняться не менее чем на 30% от момента первого скринингового визита до последнего скринингового визита и до $> 1,1 \times$ ВГН, чтобы субъект мог участвовать в исследовании.

Ранее поставленный диагноз акромегалии. Для этого требуется документальное подтверждение аденомы гипофиза не менее чем за 24 недели до скрининга. Кроме того, должна быть документация о концентрации ИФР-1 $> 1,1 \times$ ВГН не менее чем за 12 недель после последней операции на гипофизе.

Критерии исключения

Неэффективность или значительная непереносимость лечения октреотидом или ланреотидом в анамнезе.

Лучевая терапия гипофиза в анамнезе в пределах 3 лет до скрининга. Субъекты с надпочечниковой недостаточностью, которые не получают адекватную заместительную терапию надпочечников во время скрининга, как определено исследователем. Характер опухоли гипофиза с высоким риском, определяемый: компрессией хиазмы зрительного нерва или инвазией в соседние структуры мозга; ростом опухоли в анамнезе в течение 1 года после операции или лучевой терапии; ожидаемой потребностью в нейрохирургическом вмешательстве или лучевой терапии в течение времени исследования. Карцинома гипофиза в настоящее время или в любое время в прошлом.

Серьезное хирургическое вмешательство/хирургическая терапия по любой причине в течение 4 недель до скрининга в анамнезе.

Активное злокачественное заболевание в течение последних 5 лет.

Применение следующих препаратов: Ланреотид (в пределах 16 недель до скрининга), пасиреотид LAR (в пределах 24 недель до скрининга), пегвисомант (в пределах 16 недель до скрининга), агонисты дофамина (в пределах 16 недель до скрининга), любая комбинация 2 или более препаратов для лечения акромегалии при скрининге, ингибиторы протонной помпы (с начала скрининга) до конца исследования. Отмена этих препаратов должна быть частью плана медицинского обслуживания субъекта до скрининга.

Текущее или недавнее использование лекарств, которые могут повлиять на исследование.

Период лечения (рандомизированная, контролируемая (РК) фаза)

После завершения всех скрининговых оценок пациент будет рандомизирован для лечения в день 1 Периода лечения. Период лечения составит примерно 12 недель. Субъекты получают свою первую дозу исследуемого препарата в день 1 (пальтузотин или плацебо).

Если во время фазы РК потребуются резервная терапия, пациенты прекратят прием пальтузотина или плацебо и будут считаться не ответившими на лечение. Они пройдут визит досрочного прекращения (ET), и им будет предложено участие в открытом расширенном исследовании (OLE). Если субъект не участвует в OLE, он возвращается к стандартному лечению акромегалии.

Открытое расширенное исследование (примерно 100 недель, включая 4 недели последующего наблюдения).

Субъекты, которые завершили 12-недельную фазу РК или которые соответствуют критериям использования резервной терапии, могут продолжить участие в фазе OLE, если для субъекта может быть полезно продолжение участия и лечения пальтузотином, и субъект готов участвовать. Период лечения OLE составляет 96 недель.

Исследуемый препарат

Пальтузотин будет предоставляться в виде таблеток дозировкой 20 мг. Соответствующие таблетки плацебо будут идентичны по внешнему виду таблеткам пальтузотина. Начальная суточная доза составит 20 мг (1×20 мг таблетки активного пальтузотина или соответствующего плацебо) для перорального самостоятельного введения.

Исследуемый препарат будет проглатываться утром с приемом не менее 237 мл (8 унций) воды после ночного голодания продолжительностью не менее 6 часов. Прием какой-либо пищи или напитков (кроме воды), или другого лекарственного средства не будет разрешен в течение по меньшей мере 1 часа после введения препарата.

Особые меры предосторожности при лечении антацидами: фамотидин нельзя принимать позже времени ужина. Другие блокаторы H₂ и антациды можно принимать перед сном. Цель состоит в том, чтобы свести к минимуму повышение pH желудка на следующее утро, поскольку это может снизить всасывание пальтузотина.

Последняя доза исследуемого препарата для фазы РК будет вводиться самостоятельно за день до визита на неделе 12/EOR. Первая доза фазы OLE будет введена во время визита EOR на неделе 12 для тех, кто продолжит исследование на фазе OLE.

Титрование и корректировка дозы

Начиная с визита на неделе 6 и до визита на неделе 11, повышение дозы будет основано на 2 критериях:

Приемлемая переносимость при текущей дозе, по оценке исследователя, и

Самый последний результат субъекта по ИФР-1 $>0,9 \times \text{ВГН}$

Титрование /корректировка дозы	Критерии ИФР-1	Критерии переносимости
от 20 мг до 40 мг		Требуется увеличение через 1 неделю после введения дозы (день 8), если переносимость приемлема при дозировке 20 мг
От 40 мг до 60 мг	ИФР-1 $>0,9 \times \text{ВГН}$ на неделе 4 или в любое время до визита на неделе 11	Приемлемая переносимость при дозировке 40 мг
От 60 мг до 40 мг		Требуется снижение дозы из-за неприемлемой переносимости дозировки 60 мг
от 40 мг до 20 мг		Требуется снижение дозы из-за неприемлемой переносимости дозировки 40 мг

Если требуется резервная терапия по поводу ухудшения акромегалии во время фазы РК, пациенты прекращают прием пальтузотина или плацебо и либо входят в фазу OLE, либо прекращают участие в исследовании. Критерии использования резервной терапии следующие:

Значительное ухудшение 1 или более симптомов акромегалии или развитие нового симптома акромегалии при самой высокой дозе (60 мг) в течение по меньшей мере 2 недель («значительное ухудшение» может быть определено как симптомы, требующие значительного повышения уровня клинической помощи, или значительное клиническое ухудшение); и

Значение ИФР-1 увеличилось по сравнению с исходным уровнем на >30% при самой высокой дозе (60 мг), что измерено дважды, при запланированном визите или при незапланированном визите, если требуется более ранний результат; и

Если во время фазы РК потребуется резервная терапия, пациенты прекратят прием пальтузотина или плацебо и будут считаться не ответившими на лечение.

Дозировка и коррекция дозы во время открытого расширенного исследования

Начальным ежедневным режимом дозирования для всех субъектов, которые участвуют в OLE, будет пальтузотин в дозировке 20 мг (таблетки 1x20 мг). Субъектам будут даны инструкции принимать 1 таблетку в день в течение первой недели, а затем, при переносимости, увеличивать дозу до 40 мг 1 р./сут. (2x20 мг таблетки) до следующего визита в рамках исследования.

Дальнейшее повышение титрования (например, до 60 мг 1 р/сут (3x20 мг таблеток)) в OLE может произойти после получения первого результата ИФР-1.

Вспомогательные виды лечения во время открытого расширенного исследования

Во время OLE лечение акромегалии, не связанное с SRL, такое как пероральные агонисты дофамина (например, каберголин) или антагонист рецептора СТГ (например, пегвисомант), разрешено и может быть начато в качестве дополнения, когда пальтузотин находится в самой высокой переносимой дозе в течение по меньшей мере 4 недель, а ИФР-1 постоянно $\geq 1,3 \times \text{ВГН}$ или иным образом не попадает в терапевтическую мишень для субъекта.

Если определено, что требуется дополнительное лекарственное средство, то использование агониста дофамина (например, каберголина) будет дополнением первой линии. Если после адекватного периода оценки исследуемый препарат в сочетании с агонистом дофамина не достигает терапевтических целей, то в качестве вспомогательного средства второй линии может быть добавлен пегвисомант. Пегвисомант может быть добавлен к комбинации пальтузотин+агонист дофамина. При отсутствии признаков терапевтического ответа на комбинированный агонист пальтузотин+дофамин, агонист дофамина следует прекратить и добавить пегвисомант к терапии пальтузотином.

Запрещенные лекарственные средства

Запрещенные лекарственные средства включают: ингибиторы протонной помпы; использование фамотидина по вечерам; пероральный эстроген, за исключением монофазной эстроген-прогестиновой оральной контрацепции или стабильной замены эстрогена; сильные индукторы метаболизирующего препарат фермента CYP3A4; любой стандартный препарат для лечения акромегалии во время фазы РК исследования; октреотид (любая форма), ланреотид или пасиреотид во время OLE; любой другой исследуемый препарат.

Первостепенные задачи

Оценка влияния пальтузотина на ответ ИФР-1 по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, которые достигли биохимического ответа в отношении ИФР-1 ($\leq 1,0 \times \text{ВГН}$) в конце рандомизированной контролируемой фазы (EOR).

Вторые по степени значимости задачи

Оценка влияния пальтузотина на уровни ИФР-1 по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают изменение исходного уровня ИФР-1 в единицах ВГН до EOR.

Оценка биохимического ответа согласно различным значениям после лечения пальтузотином. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, которые достигают значения ИФР-1 $\leq 1,3 \times \text{ВГН}$ при EOR; долю субъектов с СТГ $< 2,5$ нг/мл при EOR; долю субъектов с СТГ < 1 нг/мл при EOR.

Оценка влияния пальтузотина на симптомы акромегалии по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают изменение относительно исходного уровня до EOR в общих баллах по Дневнику симптомов акромегалии (ASD).

Исследовательские цели

Оценка влияния пальтузотина на уровень СТГ по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают изменение СТГ относительно исходного уровня до EOR.

Оценка влияния пальтузотина на необходимость резервной терапии по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают долю субъектов, которым требуется использование резервной терапии с начала лечения до EOR.

Цели в отношении безопасности

Оценка безопасности и переносимости пальтузотина по сравнению с плацебо. Конечные точки для этой цели включают: частоту возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), включая серьезные НЯВЛ и НЯВЛ, приведшие к прекращению лечения; изменение параметров безопасности по сравнению с исходным уровнем; частоту клинически значимых изменений при УЗИ брюшной полости (желчного пузыря) по сравнению с исходным уровнем.

Конечные точки для открытого расширенного исследования (OLE)

Конечные точки в отношении безопасности: Частота НЯВЛ, включая серьезные нежелательные явления (СНЯ) и НЯВЛ, приводящие к прекращению приема исследуемого препарата; изменение параметров безопасности; изменение объема остаточной опухоли гипофиза по сравнению с исходным уровнем.

Дополнительные конечные точки эффективности: изменение уровней ИФР-1 и СТГ относительно исходного уровня; доля субъектов со значениями ИФР-1 $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$; доля субъектов, которые прекращают участие в РК (путем использования резервной терапии) и входят в OLE, которые затем достигают значений ИФР-1 $\leq 1,0 \times \text{ВГН}$ во время OLE; доля субъектов, которые получают разрешенное дополнительное стандартное лечение акромегалии.

Оценки, сообщаемые субъектами

Сообщаемые субъектами оценки включают: (1) Дневник симптомов акромегалии (ASD), (2) Качество жизни при акромегалии (AcroQoL), (3) EQ-5D-5L, (4) Общее впечатление пациента о тяжести (PGI-S), (5) Общее впечатление пациента об улучшении (PGI-I) и (6) Опросник предпочтений в отношении лечения. Эти оценки будут выполняться с использованием электронного устройства (либо через приложение на электронном устройстве субъекта, либо с помощью устройства, предоставленного спонсором).

Дневник симптомов акромегалии

Субъектам будет предложено заполнять ASD, краткий дневник симптомов, ежедневно дома, начиная примерно за 2 недели до приема исследуемого препарата в течение рандомизированной контролируемой фазы. ASD должен заполняться примерно в одно и то же время суток, как можно более последовательно.

ASD состоит из 9 пунктов (головная боль; боль в суставах; потливость; усталость; слабость в ногах; отек; онемение или покалывание; трудности со сном; и вопрос о кратковременной памяти), каждый из которых ранжируется по интенсивности от 0 до 10. Общий балл ASD будет рассчитываться путем добавления отдельных интенсивностей симптомов головной боли; боли в суставах; потливости; усталости; слабости в ногах; отека; и онемения или покалывания, поэтому общий балл ASD может варьироваться от 0 до 70. Все баллы по отдельным пунктам, включая трудности со сном и вопрос о кратковременной памяти, будут собраны и проанализированы при подсчете баллов по отдельным пунктам.

Опросник по качеству жизни при акромегалии

AcroQoL оценивает качество жизни, связанное со здоровьем, у людей с акромегалией. Анкета состоит из 22 вопросов в 2 областях: физические аспекты (8 вопросов) и психологические аспекты (14 вопросов). Область психологических аспектов разделена на 2 подшкалы, посвященные внешнему виду (7 вопросов) и влиянию заболевания на личные отношения (7 вопросов). На каждый вопрос дается ответ по шкале от 1 до 5 (всегда, большую часть времени, иногда, редко или никогда). Более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни.

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L (5 уровней тяжести EQ-5D), разработанный EuroQoL, представляет собой стандартизированный инструмент, который должен быть заполнен субъектом для использования в качестве показателя состояния здоровья, применимого к широкому спектру состояний здоровья. Он включает в себя 5 аспектов здоровья: мобильность, способность к самообслуживанию, способность выполнять обычные действия, боль и дискомфорт, а также беспокойство и депрессию.

Основываясь на качественных и количественных исследованиях, проведенных группой EuroQoL, в каждой области существует 5 вариантов (уровней): «без проблем», «легкие проблемы», «умеренные проблемы», «серьезные проблемы» и «не способен/экстремальные проблемы». Ответы на все 5 измерений можно преобразовать в единый сводный индекс, индекс оценки общего состояния здоровья (диапазон: от 0 до 1),

используя диапазоны значений. Более высокие значения индекса указывают на лучшие состояния здоровья.

Глобальные впечатления об улучшении и серьезности

PGI-I представляет собой 7-балльную шкалу, предназначенную для измерения симптоматических изменений в определенное время по сравнению с исходным уровнем. Ответ на лечение с помощью PGI-I варьируется от 1 балла «очень сильно улучшилось» до 7 баллов «очень сильно ухудшилось». Более низкие баллы указывают на улучшение. PGI-S также оценивают по 7-балльной шкале Лайкерта в диапазоне от 1 «нормально, совсем не болен» до 7 «среди наиболее сильно больных». Более высокие баллы указывают на более тяжелое заболевание.

Примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, приведены исключительно в иллюстративных целях, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, достаточной для достижения минимальной концентрации Соединения А в плазме крови, составляющей по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл.

2. Способ лечения акромегалии у человека, включающий:

пероральное введение человеку с акромегалией суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

определение минимальной концентрации Соединения А в плазме крови человека; и
увеличение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если человек не имеет по меньшей мере минимальной остаточной концентрации Соединения А в плазме крови.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что пороговая остаточная концентрация Соединения А в плазме крови составляет примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно 32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл, примерно 40 нг/мл, примерно 41 нг/мл, примерно 42 нг/мл, примерно 43 нг/мл, примерно 44 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 46 нг/мл, примерно 47 нг/мл, примерно 48 нг/мл, примерно 49 нг/мл, примерно 50 нг/мл, примерно 51 нг/мл, примерно 52 нг/мл, примерно 53 нг/мл, примерно 54 нг/мл, примерно 55 нг/мл, примерно 56 нг/мл, примерно 57 нг/мл, примерно 58 нг/мл, примерно 59 нг/мл или примерно 60 нг/мл.

4. Способ по п. 2 или п. 3, отличающийся тем, что повышение суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает увеличение суточной дозы на количество, эквивалентное примерно 10 мг моногидрохлорида Соединения А.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

6. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что суточная доза Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 10 мг/день, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

7. Способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где человек с акромегалией ранее получал лечение аналогом соматостатина; и где лечение начинают в суточной дозе, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что человек с акромегалией отвечал на лечение и переносил лечение аналогом соматостатина.

9. Способ по п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

10. Способ по любому из пп. 7-9, отличающийся тем, что признаки и симптомы акромегалии ранее контролировали с помощью монотерапии октреотидом-депо или ланреотидом-депо.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что контроль признаков и симптомов акромегалии при монотерапии октреотидом-депо или ланреотидом-депо включает значения ИФР-1 $\leq 1,0 \times$ ВГН.

12. Способ по любому из пп. 7-11, отличающийся тем, что уровни ИФР-1 и признаки и симптомы акромегалии оценивают с частотой примерно раз в месяц.

13. Способ по любому из пп. 7-12, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, если ИФР-1 $> 0,9 \times$ ВГН.

14. Способ по любому из пп. 7-13, отличающийся тем, что если человек не переносит суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, то суточную дозу уменьшают на количество, эквивалентное примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

15. Способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где человек с акромегалией ранее не получал лечение; или

где человек с акромегалией не получал лечения от акромегалии в течение последних 4 месяцев; или

где человек с акромегалией ранее получал лечение аналогом соматостатина, и лечение аналогом соматостатина прекращают и ожидают достаточный период времени, чтобы позволить аналогу соматостатина вымыться из организма человека; и

где лечение начинают в суточной дозе, эквивалентной примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

17. Способ по п. 15 или п. 16, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, в течение периода времени, составляющего примерно 1 неделю, примерно 2 недели, примерно 3 недели, примерно 4 недели, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель, примерно 8 недель или примерно 9 недель.

18. Способ по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что уровни ИФР-1 и признаки и симптомы акромегалии оценивают с частотой примерно раз в месяц.

19. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают до суточной дозы, эквивалентной примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А, если значение ИФР-1 $> 0,9 \times \text{ВГН}$.

20. Способ по любому из пп. 15-19, отличающийся тем, что если человек с акромегалией не переносит суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, то суточную дозу уменьшают на количество, эквивалентное примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

21. Способ по любому из пп. 15-19, отличающийся тем, что суточная доза обеспечивает минимальную равновесную концентрацию Соединения А в плазме, составляющую по меньшей мере 20 нг/мл, по меньшей мере 21 нг/мл, по меньшей мере 22 нг/мл, по меньшей мере 23 нг/мл, по меньшей мере 24 нг/мл, по меньшей мере 25 нг/мл, по меньшей мере 26 нг/мл, по меньшей мере 27 нг/мл, по меньшей мере 28 нг/мл, по меньшей мере 29 нг/мл, по меньшей мере 30 нг/мл, по меньшей мере 31 нг/мл, по меньшей мере 32 нг/мл, по меньшей мере 33 нг/мл, по меньшей мере 34 нг/мл, по меньшей мере 35 нг/мл, по меньшей мере 36 нг/мл, по меньшей мере 37 нг/мл, по меньшей мере 38 нг/мл, по меньшей мере 39 нг/мл или по меньшей мере 40 нг/мл.

22. Способ по любому из пп. 7-21, отличающийся тем, что лечение Соединением А прекращают, если уровни ИФР-1 остаются выше верхней границы нормы после лечения суточной дозой моногидрохлорида Соединения А или сольвата, эквивалентной примерно 60 мг/сутки или более моногидрохлорида Соединения А.

23. Способ по любому из пп. 7-22, отличающийся тем, что лечение Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом прекращают, если человек не переносит Соединение А, моногидрохлорид Соединения А или его сольват.

24. Способ лечения акромегалии у человека, включающий улучшение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови, концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого, причем указанный способ включает пероральное введение один раз в сутки человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-

гидроксibenзонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ), или и того, и другого, включает снижение концентраций ИФР-1, концентраций СТГ, или и того, и другого.

26. Способ по п. 24 или п. 25, отличающийся тем, что улучшение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке включает достижение верхней границы нормы (ВГН) для ИФР-1 менее чем примерно 2,5.

27. Способ по п. 24, отличающийся тем, что улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает достижение минимальной концентрации Соединения А в плазме крови по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл.

28. Способ по любому из пп. 24-27, отличающийся тем, что улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает введение суточной дозы Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентной от примерно 10 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

29. Способ по любому из пп. 24-28, отличающийся тем, что улучшение концентраций в сыворотке инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), концентраций гормона роста (СТГ) или и того, и другого включает введение суточной дозы соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентной примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

30. Способ лечения акромегалии у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где человек не отвечал, не переносил или перестал отвечать на лечение аналогом соматостатина.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанный аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

32. Способ по любому из пп. 24-31, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально, следуя режиму титрования.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что режим титрования включает один или более циклов, состоящих из:

введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в первом суточном количестве в течение примерно двух недель, и затем:

введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в увеличенном суточном количестве или введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что:

суточное количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают при увеличении количества дозы, которое эквивалентно примерно 10 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают с частотой примерно каждые две недели.

36. Способ по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что циклы постепенного увеличения дозы повторяют до получения оптимизированной дозы.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что оптимизированная доза эквивалентна примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

38. Способ по п. 36 или п. 37, отличающийся тем, что оптимизированная доза обеспечивает равновесную минимальную концентрацию Соединения А в плазме, составляющую по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл.

39. Способ по любому из пп. 36-38, отличающийся тем, что указанная оптимизированная доза поддерживает нормальную концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови субъекта.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что нормальная концентрация ИФР-1 в сыворотке крови субъекта составляет менее чем примерно в 1 раз выше верхнего предела нормы (ВГН).

41. Способ оценки клинического ответа на лечение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрилом (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом у субъекта с акромегалией, включающий:

(а) оценку концентраций инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови субъекта с акромегалией до начала лечения Соединением А;

(б) введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в начальной суточной дозе в течение начального периода времени;

(с) повторную оценку концентраций ИФР-1 в сыворотке субъекта с акромегалией; и

(д) продолжение ежедневных введений Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и необязательное увеличение количества суточной дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации

ИФР-1 в сыворотке на стадии (а) выше, чем концентрации ИФР-1 в сыворотке на стадии (с), или необязательное прекращение ежедневных введений Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если концентрации ИФР-1 в сыворотке на стадии (с) по существу аналогичны концентрациям ИФР-1 в сыворотке на стадии (а).

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что начальный период времени составляет примерно две недели, примерно три недели или примерно четыре недели.

43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что начальный период времени составляет примерно две недели.

44. Способ по любому из пп. 41-43, отличающийся тем, что:

суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают, если концентрация ИФР-1 в сыворотке составляет примерно в 1,1 раза, примерно в 1,2 раза, примерно в 1,3 раза, примерно в 1,4 раза, примерно в 1,5 раза, примерно в 1,6 раза, примерно в 1,7 раза, примерно в 1,8 раза, примерно в 1,9 раза, примерно в 2 раза, примерно в 2,1 раза, примерно в 2,2 раза, примерно в 2,3 раза, примерно в 2,4 раза, примерно в 2,5 раза или более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН).

45. Способ по любому из пп. 41-44, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают с увеличением количества дозы, которое эквивалентно примерно 10 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта.

47. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта при начале лечения Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом; при корректировке дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; или и том, и другом.

48. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта при начале лечения Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом; при увеличении дозы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; или и том, и другом.

49. Способ по любому из пп. 46-48, отличающийся тем, что измерение уровней глюкозы в сыворотке крови субъекта включает введение перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ).

50. Способ по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что необязательно начинают противодиабетическое лечение или необязательно проводят коррекцию противодиабетического лечения, если пиковые концентрации глюкозы в сыворотке крови субъекта составляют >150 мг/дл при измерении с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ).

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более таблеток, при этом каждая таблетка содержит: высушенную распылением твердую дисперсию моногидрохлорида Соединения А или его сольвата; один или более дополнительных фармацевтически приемлемых ингредиентов; и необязательно один или более пленкообразователей.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что высушенная распылением твердая дисперсия включает:

(а) моногидрохлорид соединения А или его сольват; и (b) фармацевтически приемлемый полимер; где моногидрохлорид соединения А или его сольват диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

53. Способ по п. 51 или п. 52, отличающийся тем, что указанный один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов выбраны из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ.

54. Способ по любому из пп. 51-53, отличающийся тем, что указанный один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов включают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, прежелатинизированный крахмал кроскармеллозу кросповидон натрия, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния или их комбинацию.

55. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что каждая таблетка содержит от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе моногидрохлорида Соединения А или его сольвата.

56. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что каждая таблетка включает:

от примерно 2% масс. до примерно 15% масс. моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, где диспергированный моногидрохлорид Соединения А или его сольват в полимерной матрице составляет от примерно 20% масс. до примерно 35% масс. от массы таблетки;

от примерно 40% масс. до примерно 80% масс. одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и

необязательно менее чем примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

57. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что указанная таблетка содержит:

от примерно 20% по массе до примерно 40% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее примерно 5% масс. одного или более пленкообразователей.

58. Способ по любому из пп. 51-57, отличающийся тем, что высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

59. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что каждая таблетка включает:

от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида Соединения А или его сольвата, диспергированной в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

где высушенная распылением дисперсия содержит от примерно 15/85 до примерно 35/65 соотношения моногидрохлорида Соединения А или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA);

от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более разрыхляющих агентов, одного или более смазывающих веществ и одного или более скользящих веществ; и необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

60. Способ по любому из пп. 51-59, отличающийся тем, что каждая таблетка содержит примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата.

61. Способ по любому из пп. 51-60, отличающийся тем, что каждая таблетка содержит примерно 10 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата.

62. Способ по любому из пп. 51-60, отличающийся тем, что каждая таблетка содержит примерно 20 мг моногидрохлорида Соединения А или его сольвата.

63. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки по меньшей мере за 30 минут до приема пищи.

64. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки по меньшей мере за 60 минут до приема пищи.

65. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят один раз в сутки натощак.

66. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят по меньшей мере за 30 минут до приема пищи.

67. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи.

68. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят по меньшей мере через 180 минут после приема пищи.

69. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи и по меньшей мере через 180 минут после приема пищи.

70. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят перед сном.

71. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что Соединение А вводят один раз в сутки со стаканом воды натощак по меньшей мере за 30 минут до приема пищи.

72. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват не вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

73. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что если Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то вводимую суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что суточную дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на количество, эквивалентное примерно 10 мг/сутки или примерно 20 мг/сутки моногидрохлорида Соединения А.

75. Способ по любому из пп. 72-74, отличающийся тем, что указанное лекарственное средство, изменяющее рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включает ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов или антациды.

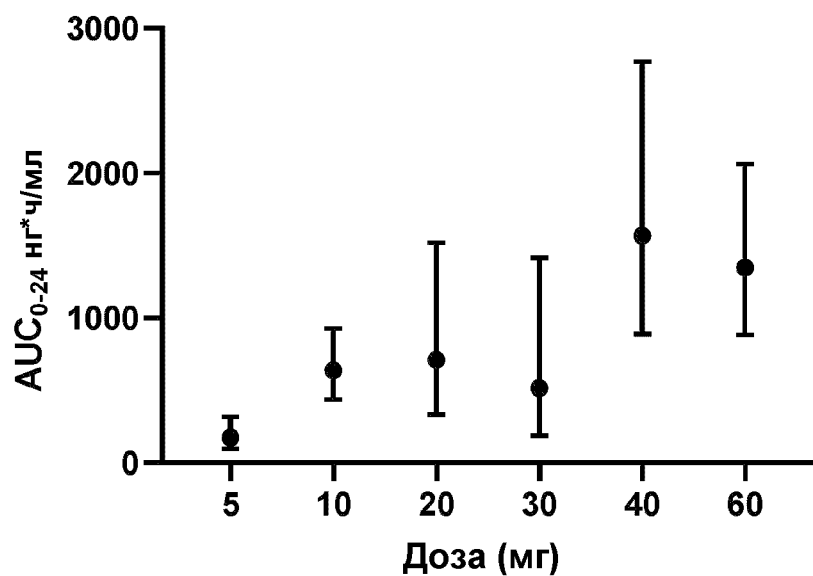
76. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с агонистом дофамина.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что агонист дофамина представляет собой каберголин или его фармацевтически приемлемую соль.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что агонист дофамина представляет собой каберголин и вводится в дозе и с частотой от примерно 0,5 мг/неделю до примерно 0,5 мг/сутки.

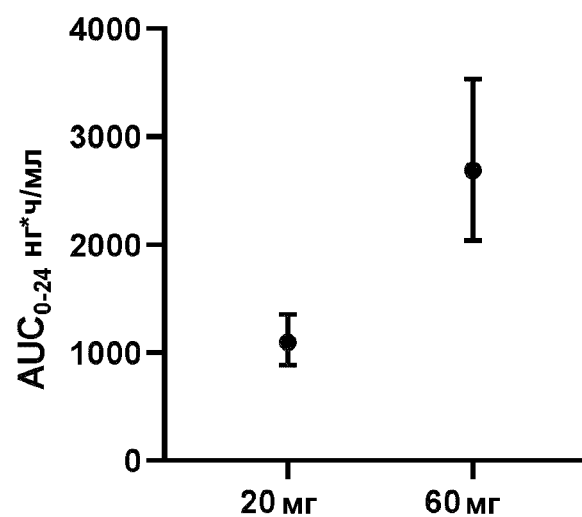
По доверенности

Пропорциональная
зависимость от дозы
HMG-капсулы



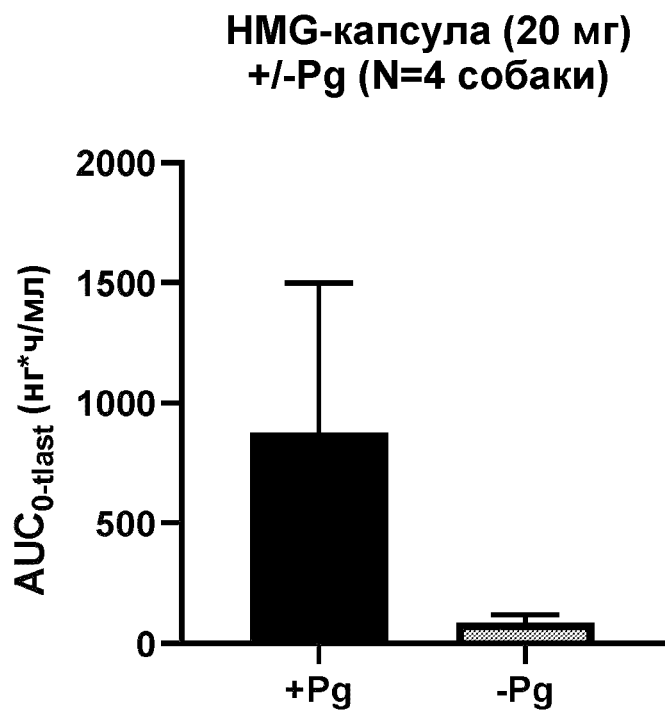
Примечание: субъекты голодали в течение ночи и в течение 4 часов после введения дозы.
20 мг: N=5; 5, 30, 40 и 60 мг: N=6; 10 мг: N=12.

Пропорциональная
зависимость от дозы
SDD-таблетки

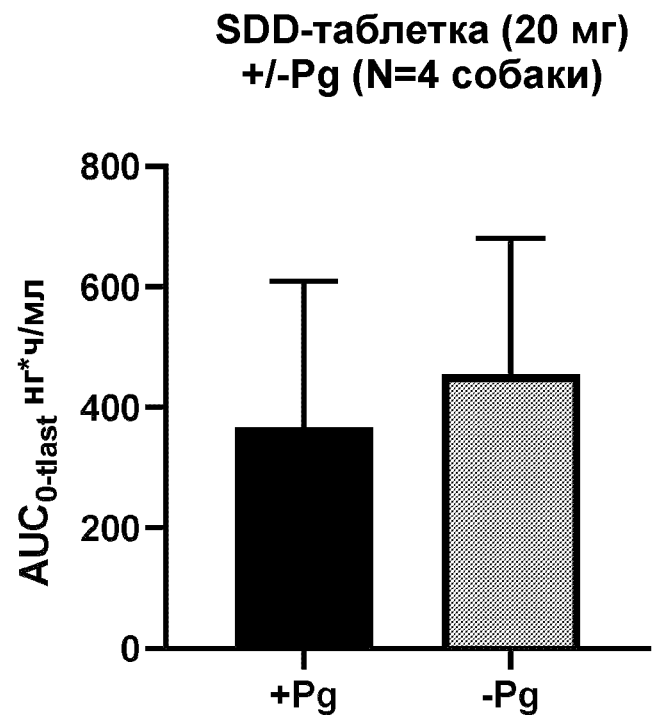


Примечание: субъекты голодали в течение ночи и в течение 2 часов после введения дозы.
20 мг и 60 мг: N=11.

Фигура 1.

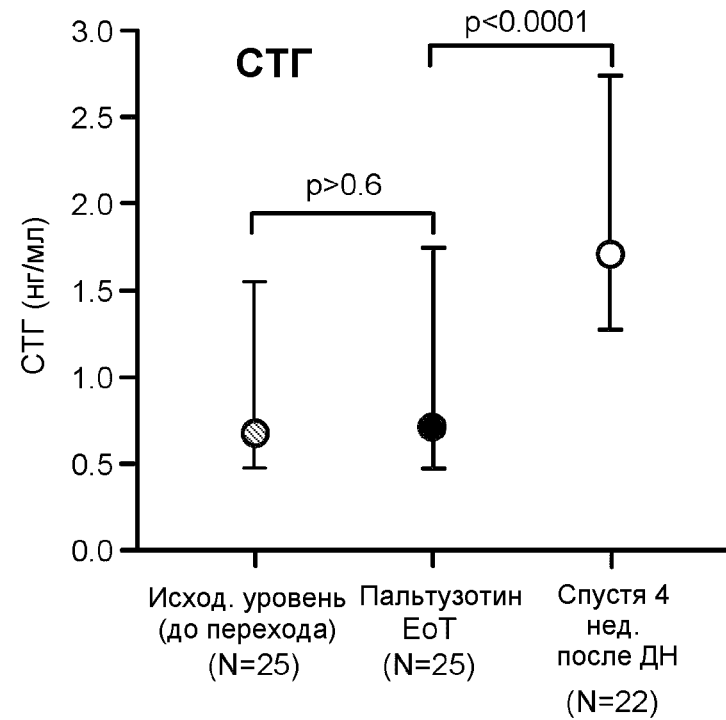
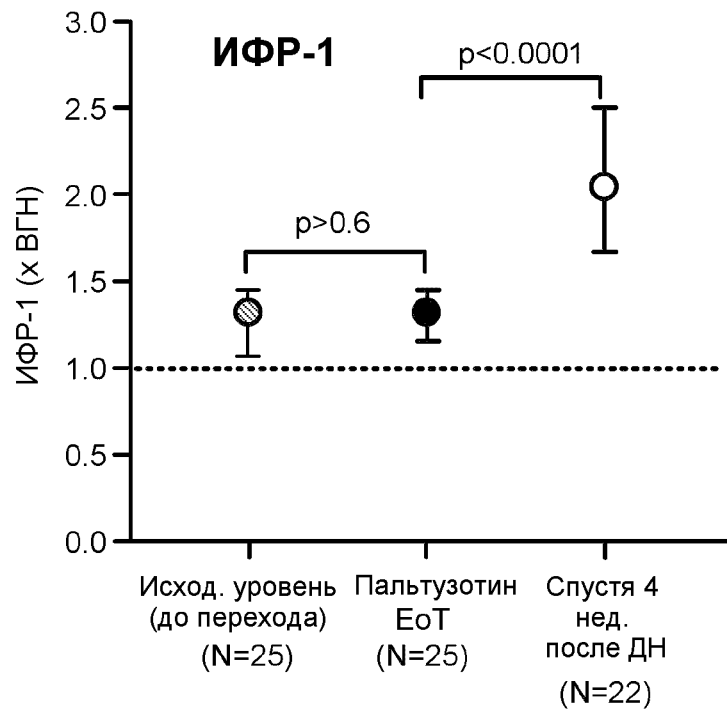


Pg=Пентагастрин



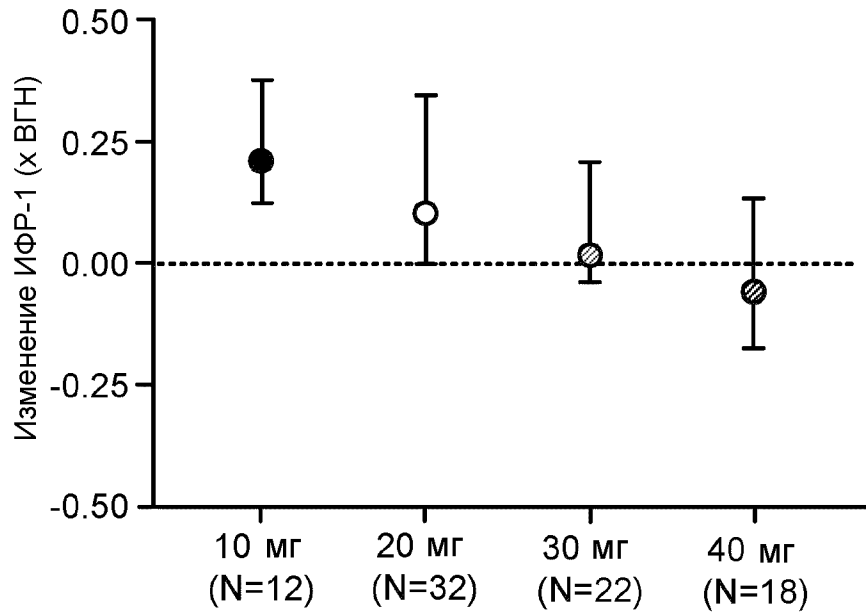
Pg=Пентагастрин

Фигура 2.

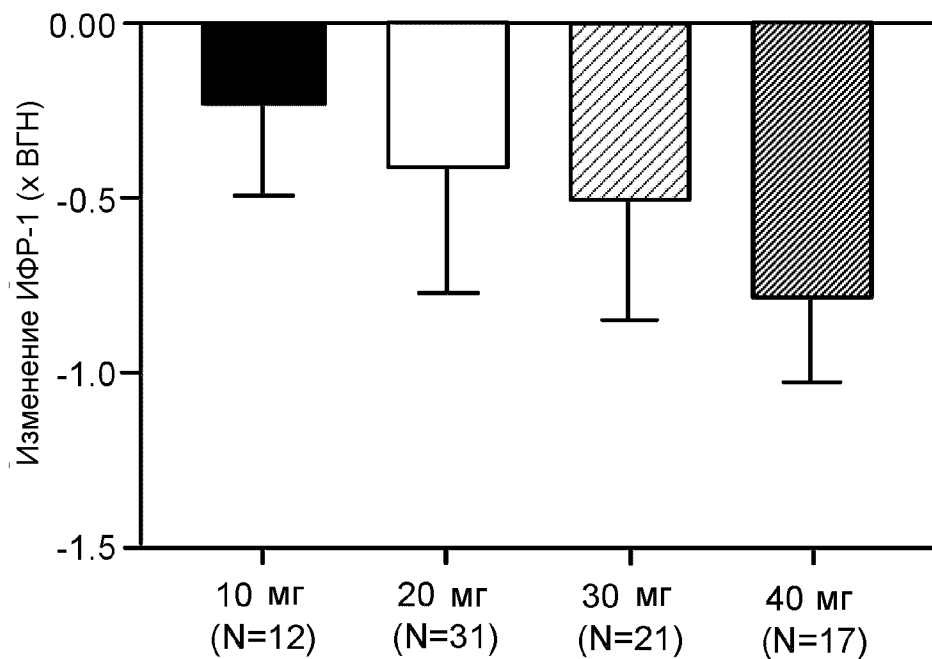


Фигура 3

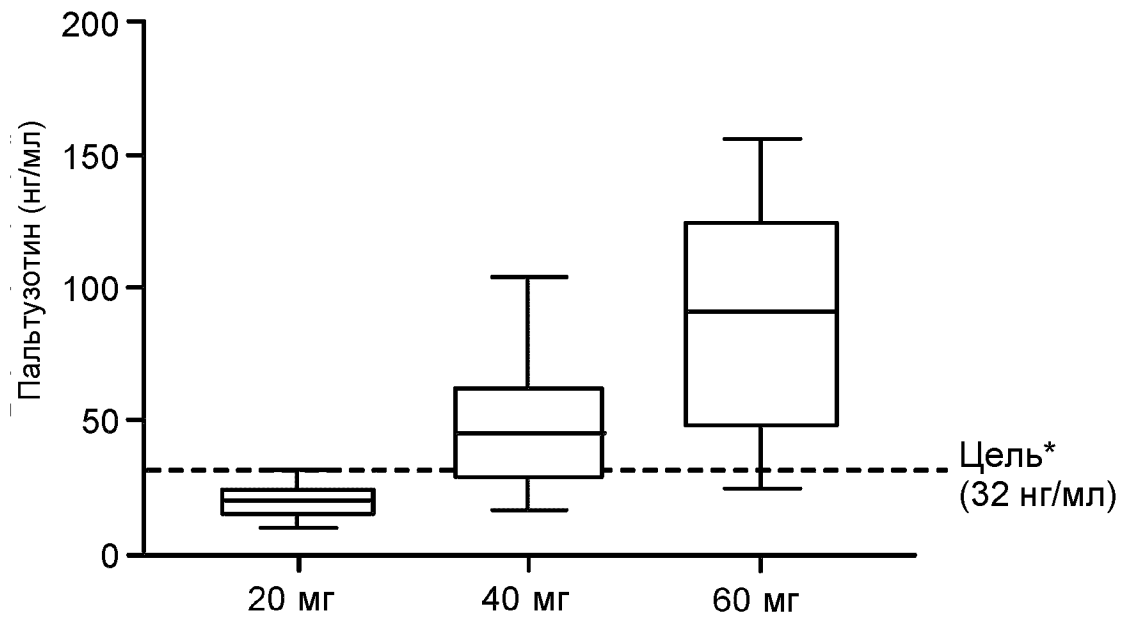
Переход с инъекц. SLR на пальтузотин:
Изменение ИФР-1 с исходного уровня до стабильного состояния при указанной дозе



Величина активности пальтузотина:
Изменение ИФР-1 со стабильного состояния до 4 недель спустя после отмены



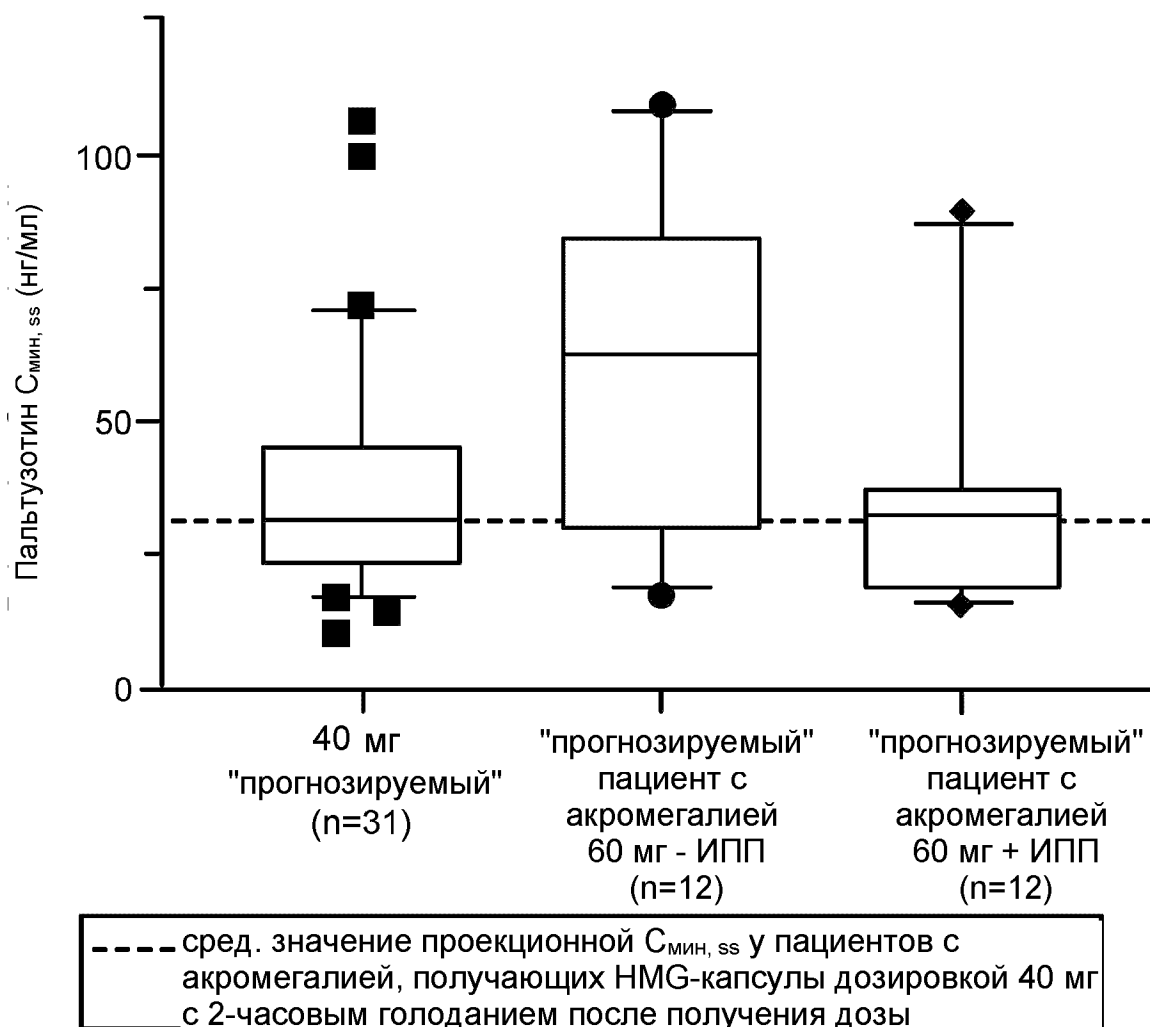
Фигура 4



*Цель=Наблюдают, что сред. минимальная концентрация подавляет ИФР-1 сравнимо с LA-SRL у пациентов с акромегалией

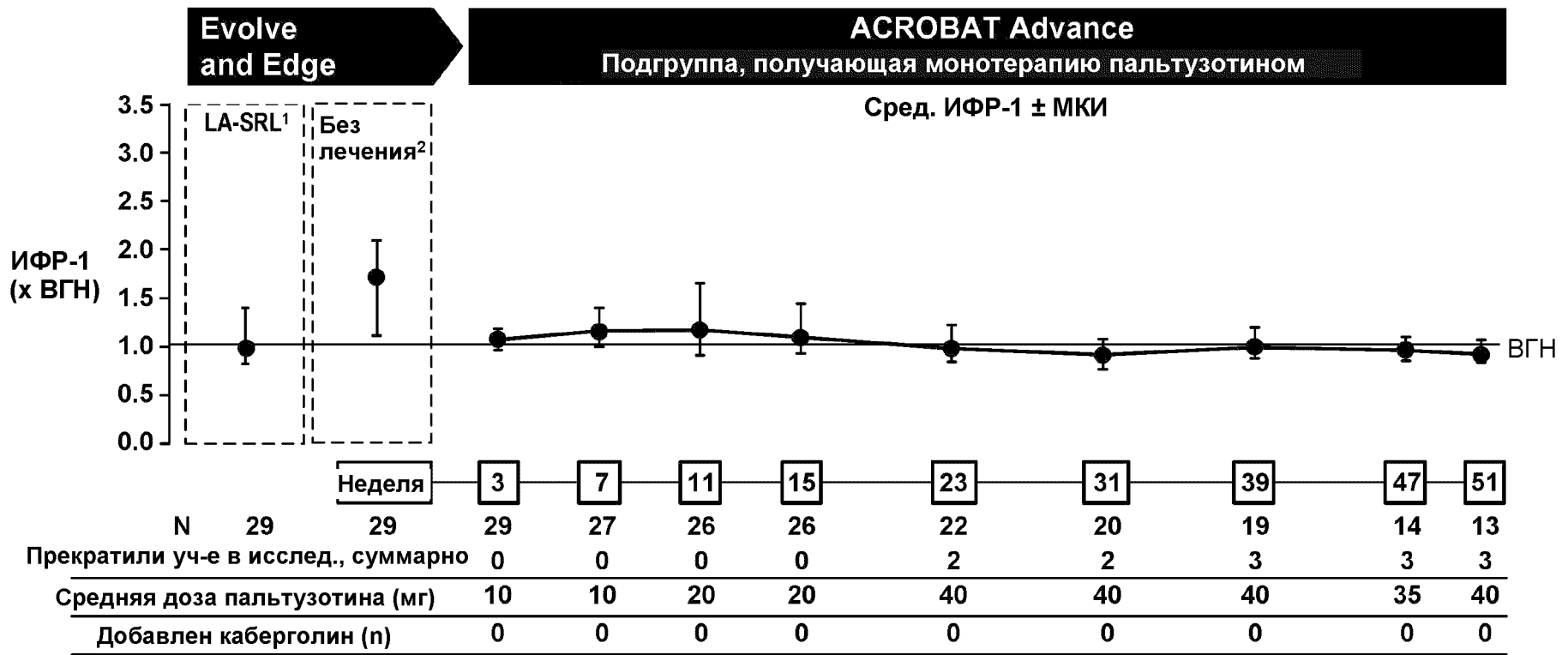
Фигура 5

**$C_{\text{мин, ss}}$ пальтузотина
("Усы" = 10-90 перцентиль)**



Фигура 6

**Пальтузотин снизил уровни ИФР-1 и позволил обеспечить
долговременные уровни ИФР-1, достигаемые ранее при помощи
инъецируемых SRL**

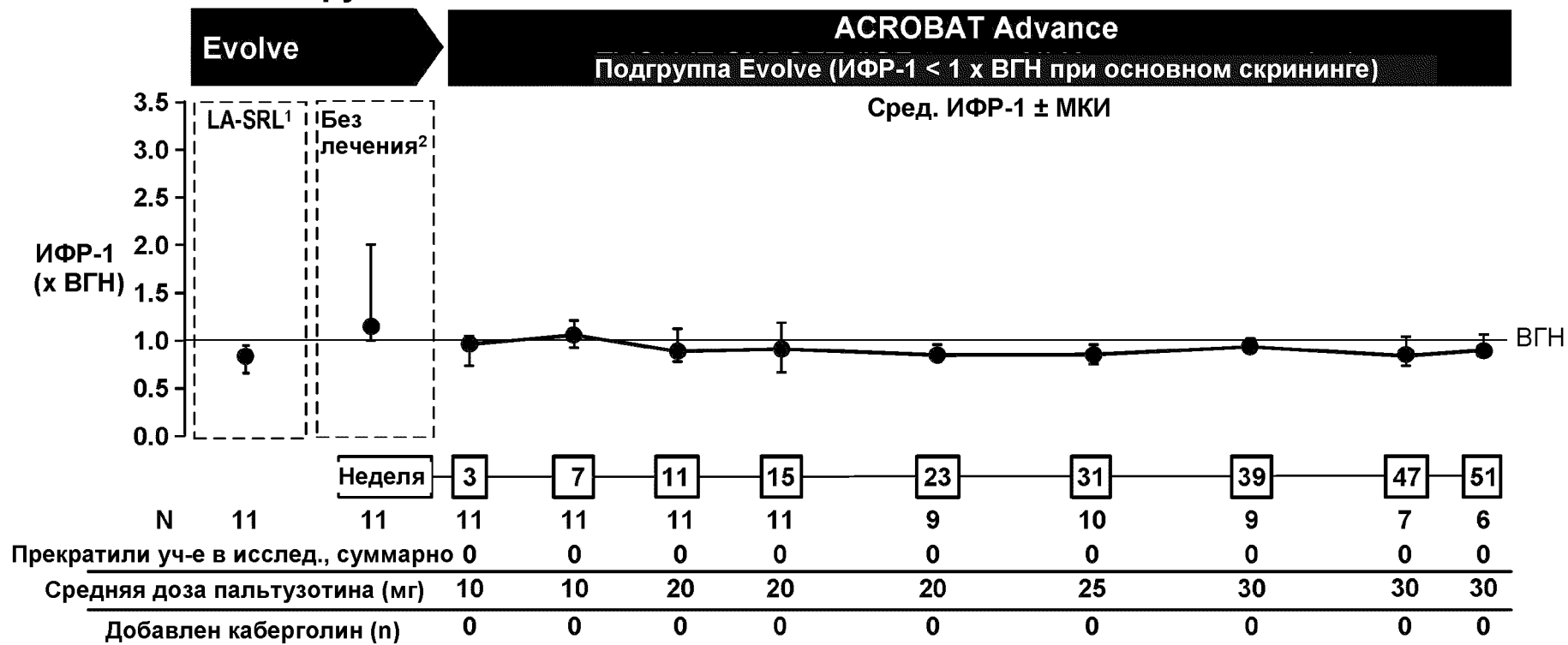


7/10

1. Исходный уровень (скрининг) с исследований Evolve/Edge при инъекционной терапии SRL.
 2. Конец 4-недельного вымывания пальтузотина в конце исследований Evolve/Edge.
- Данные ACROBAT Advance - до 31 авг. 2021 г.

Фигура 7А

Пальтузотин снизил уровни ИФР-1 и позволил обеспечить долговременные уровни ИФР-1, достигаемые ранее при помощи инъеклируемых SRL



8/10

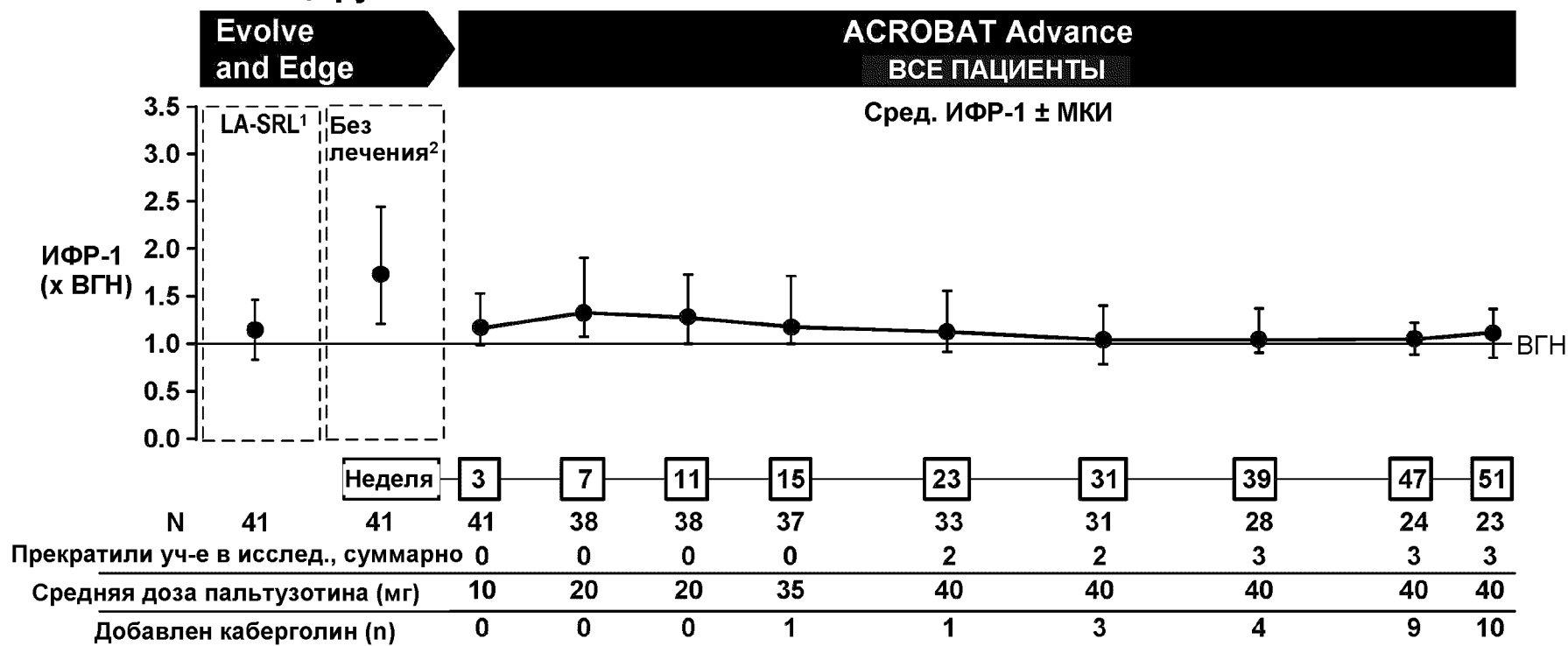
1. Исходный уровень (скрининг) с исследований Evolve при инъекционной терапии SRL.

2. Конец 4-недельного вымывания пальтузотина в конце исследования Evolve.

Данные ACROBAT Advance - до 31 авг. 2021 г.

Фигура 7В

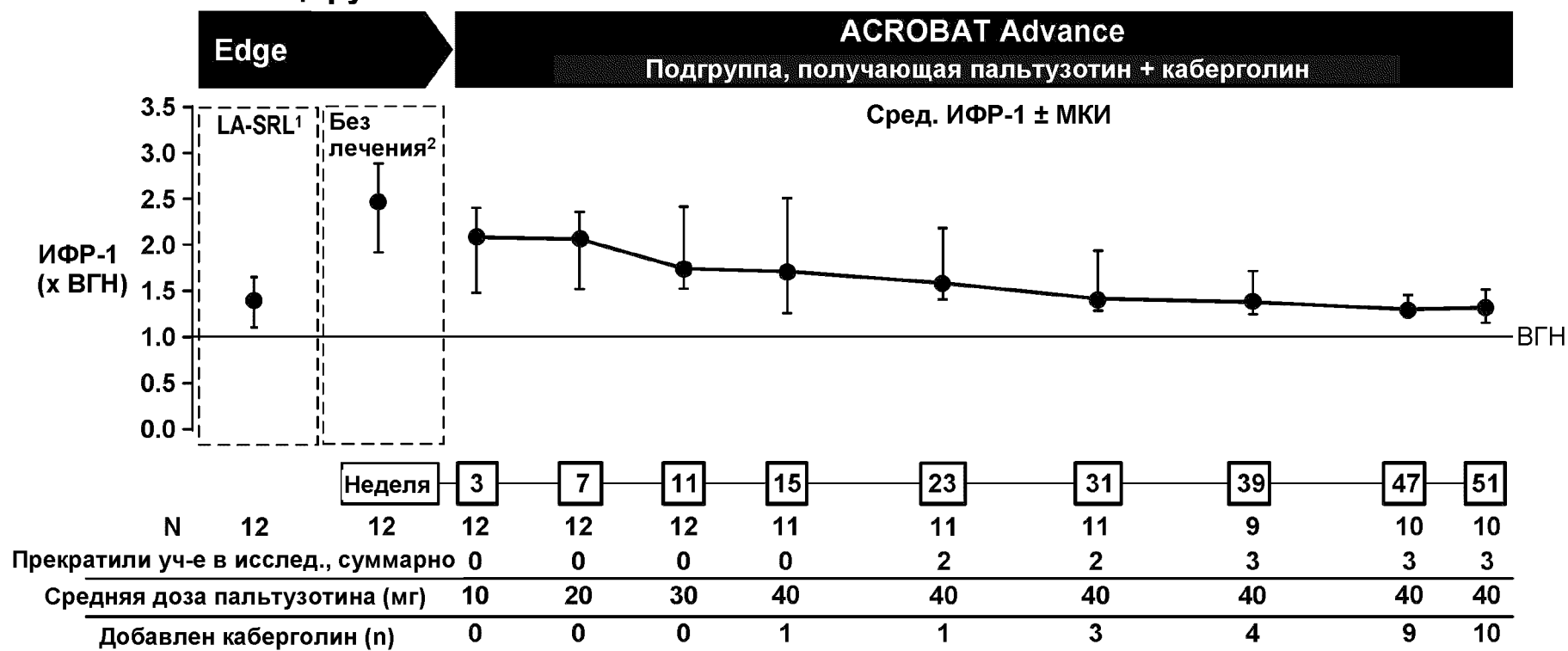
Пальтузотин снизил уровни ИФР-1 и позволил обеспечить долговременные уровни ИФР-1, достигаемые ранее при помощи инъеклируемых SRL



1. Исходный уровень (скрининг) с исследований Evolve/Edge при инъекционной терапии SRL.
 2. Конец 4-недельного вымывания пальтузотина в конце исследований Evolve/Edge.
 Данные ACROBAT Advance - до 31 авг. 2021 г.

Фигура 8А

Пальтузотин снизил уровни ИФР-1 и позволил обеспечить долговременные уровни ИФР-1, достигаемые ранее при помощи инъекцируемых SRL



1. Исходный уровень (скрининг) с исследований Edge при инъекционной терапии SRL.
 2. Конец 4-недельного вымывания пальтузотина в конце исследования Edge.
- Данные ACROBAT Advance - до 31 авг. 2021 г.

Фигура 8В