

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490931 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.12

(54) СОСТАВЫ ЭРДАФИТИНИБА И СИСТЕМЫ ДЛЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 63/254,974; 63/255,387; 63/311,841

(32) 2021.10.12; 2021.10.13; 2022.02.18

(33) US

(86) PCT/US2022/077999

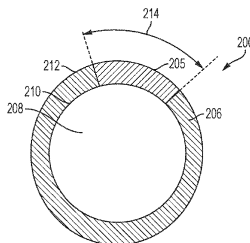
(87) WO 2023/064830 2023.04.20

(71) Заявитель:
ТЭРИС БАЙОМЕДИКАЛ ЭЛЭЛСИ
(US)

(72) Изобретатель:
Мамиди Сринивас, Дэниел Карен,
Гизинг Дэниел (US), Хэйнс Филип
Эрна Х., Дхондт Йенс Жюльен
Мауритс Андре, Делат Юрбен
Альфонс К. (BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В настоящем документе предложены твердые фармацевтические композиции, содержащие эрдафитиниб, способы получения указанных составов и системы для доставки лекарственного средства, содержащие указанные составы, включая системы для внутрипузырного введения.



A1

202490931

202490931

A1

СОСТАВЫ ЭРДАФИТИНИБА И СИСТЕМЫ ДЛЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ

5

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/254,974, поданной 12 октября 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/255,387, поданной 13 октября 2021 г., и 10 предварительной заявке на патент США № 63/311,841, поданной 18 февраля 2022 г., содержимое каждой из которых в полном объеме включено в настоящий документ путем ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

15 **[0002]** Содержание электронного списка последовательностей (761662001940seq.xml; размер: 53 216 байт и дата создания: 6 октября 2022 г.) полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 **[0003]** Настоящее описание по существу относится к области фармацевтических составов и комбинированных продуктов лекарственное средство — устройство, а более конкретно относится к составам на основе эрдафитиниба и системам для внутрипузырного введения указанных составов.

[0004] Эрдафитиниб (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H- 25 пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) представляет собой мощный пан-ингибитор киназ FGFR, который связывается с и ингибирует ферментативную активность FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. Синтетический препарат эрдафитиниб описан в WO2011/135376. Было обнаружено, что эрдафитиниб ингибирует 30 фосфорилирование и передачу сигнала FGFR и снижает жизнеспособность клеток в линиях клеток, экспрессирующих FGFR с генетическими альтерациями, включая точечные мутации, амплификации и слияния. Эрдафитиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в линиях клеток, экспрессирующих FGFR, и на моделях ксенотрансплантатов, полученных из типов опухолей, включая рак мочевого пузыря.

[0005] В настоящее время эрдафитиниб (BALVERSA®) доступен в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для перорального введения и показан для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которая имеет определяющие предрасположенность генетические альтерации рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) 3 или FGFR2 и прогрессирует во время или после по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

10 **[0006]** В патенте США № 10,898,482, принадлежащем Brogini, и опубликованной заявке на международный патент № WO 2020/201138, принадлежащей De Porre, описаны определенные составы эрдафитиниба и способы лечения.

[0007] Примеры внутрипузырных систем для доставки лекарственного средства описаны в патенте США № 8,679,094, выданном Cima et al., патенте США № 9,017,312, выданном Lee et al., патенте США № 9,107,816, выданном Lee et al., и патенте США № 9,457,176, выданном Lee et al. В некоторых вариантах осуществления внутрипузырные системы включают в себя водонепроницаемый корпус, образующий просвет-резервуар для лекарственного средства, который содержит твердый или полутвердый лекарственный состав, и высвобождение лекарственного средства *in vivo* происходит посредством диффузии воды из мочевого пузыря в просвет-резервуар для лекарственного средства и сольubilизации лекарственного средства, после чего повышение осмотического давления в просвете-резервуаре для лекарственного средства приводит к вытеснению сольubilизированного лекарственного средства из просвета-резервуара для лекарственного средства через отверстие для высвобождения.

25 **[0008]** В патенте США № 10,286,199, выданном Lee et al., описаны системы, в которых лекарственное средство высвобождается из корпуса, состоящего из первой стеночной структуры и гидрофильной второй стеночной структуры, причем первая стеночная структура является непроницаемой для лекарственного средства, а вторая стеночная структура является проницаемой для лекарственного средства. В патенте
30 США № 10,894,150, выданном Lee, также описаны системы, в которых лекарственное средство высвобождается из корпуса, состоящего из первой стеночной структуры, непроницаемой для лекарственного средства, и второй стеночной структуры, проницаемой для лекарственного средства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0009] Подробное описание приведено со ссылкой на прилагаемые чертежи.

Применение одних и тех же номеров позиций может указывать на сходные или идентичные элементы. В различных вариантах осуществления могут быть

5 использованы элементы и/или компоненты, отличные от показанных в графических материалах, а некоторые элементы и/или компоненты могут отсутствовать в различных вариантах осуществления. Элементы и/или компоненты, показанные на фигурах, не обязательно изображены с соблюдением масштаба.

[0010] На **ФИГ. 1** представлен вид в продольном сечении одного варианта

10 осуществления системы для доставки лекарственного средства в виде спиральной формы для удержания в соответствии с настоящим описанием.

[0011] На **ФИГ. 2** представлен вид в поперечном сечении одного варианта осуществления системы для доставки лекарственного средства в соответствии с настоящим описанием.

15 [0012] На **ФИГ. 3** представлен вид в поперечном сечении одного варианта осуществления системы для доставки лекарственного средства в соответствии с настоящим описанием.

[0013] На **ФИГ. 4** представлена фотография одного варианта осуществления системы для доставки лекарственного средства, загруженной таблетками

20 лекарственного средства эрдафитиниба, в соответствии с настоящим описанием.

[0014] На **ФИГ. 5** представлен вид в продольном сечении одного варианта осуществления системы для доставки лекарственного средства, имеющей упругую рамку для удержания, и до загрузки таблетками лекарственного средства имеющей вид спиральной формы для удержания в соответствии с настоящим описанием.

25 [0015] На **ФИГ. 6А** представлен вид в продольном сечении одного варианта осуществления упругой рамки для удержания в виде спиральной формы для удержания в соответствии с настоящим описанием.

[0016] На **ФИГ. 6Б** представлен частичный увеличенный вид одного конца рамки для удержания, изображенной на **ФИГ. 6А**.

30 [0017] На **ФИГ. 7А** представлен вид в перспективе одного варианта осуществления системы для доставки лекарственного средства без расположенного внутри лекарственного средства или упругой рамки для удержания в относительно выпрямленной форме в соответствии с настоящим описанием.

[0018] На **ФИГ. 7Б** представлен вид в продольном сечении системы для доставки лекарственного средства, изображенной на **ФИГ. 7А**, по линии **7Б–7Б**.

[0019] На **ФИГ. 7В** представлен вид в поперечном сечении системы для доставки лекарственного средства, изображенной на **ФИГ. 7А**, по линии **7В–7В**.

5 [0020] На **ФИГ. 8** представлена фотография, демонстрирующая поперечное сечение просвета-резервуара для лекарственного средства системы для доставки лекарственного средства без расположенного в нем лекарственного средства в соответствии с настоящим описанием.

[0021] На **ФИГ. 9** представлены уровни воздействия однократной дозы эрдафитиниба в плазме голых крыс, имеющих подкожные или ортотопические опухоли UM-UC-1. Уровни воздействия измеряли в плазме, полученной от наивных голых крыс, голых крыс с ортотопическими пузырьными опухолями UM-UC-1 или голых крыс с п/к опухолями UM-UC-1. Крысам вводили однократную дозу IVES (1-часовая инстилляция) или пероральную дозу эрдафитиниба в указанных уровнях доз. Показаны
10 отдельные точки данных, причем среднее значение в каждый момент времени представлено горизонтальной линией. IVES — внутривезикулярно; П/О или п/о — перорально; п/к — подкожно.

[0022] На **ФИГ. 10** представлено воздействие эрдафитиниба на фосфорилирование ERK1/2 в ортотопических опухолях мочевого пузыря UM-UC-1. Отдельные уровни
20 pERK и общего ERK измеряли в ортотопических опухолях UM-UC-1 мочевого пузыря у голых крыс, получавших несущую среду, или однократную IVES (1-часовая инстилляция), или пероральную дозу эрдафитиниба в указанных уровнях доз. Уровни pERK и общей ERK регистрировали как соотношение (pERK/ERK) относительно среднего для группы несущей среды в соответствующей временной точке, за
25 исключением 120-часовой временной точки, где значения были нормализованы к группе несущей среды 48 часов. Показаны отдельные точки данных, причем среднее значение в каждый момент времени представлено линией. N = 2–6/группа; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; IVES — внутривезикулярно; pERK — фосфорилированная киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; П/О или п/о —
30 перорально.

[0023] На **ФИГ. 11** показан размер ортотопической опухоли UC мочевого пузыря в сравнении с контрольным мочевым пузырем через 14 дней после имплантации. Для фиксации образцов ткани после вскрытия использовали формалин. UC —

уротелиальная карцинома; НВТII — крысиные клетки опухоли мочевого пузыря Нага № 2; Т24 — клетки карциномы мочевого пузыря человека.

[0024] На **ФИГ. 12** представлена схема эксперимента с перфузией на бестимусных крысах с UM-UC-1, имплантированными в стенку мочевого пузыря.

5 **[0025]** На **ФИГ. 13** показано процентное изменение массы тела бестимусных крыс с канюлированным мочевым пузырем, имеющих ортотопические опухоли мочевого пузыря UM-UC-1. Значения на графике выражали как среднее значение \pm станд. ош. среднего для 10–13 животных в каждой группе. Концентрации, указанные на подписях к фигуре, являются номинальными целевыми концентрациями в моче. Статистический анализ был проведен с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с
10 последующим критерием Бонферрони для множественных сравнений с применением Graph Pad Prism (версия 8.3.0). Статистически незначимая разница при сравнении процентного изменения массы тела в экспериментальных группах эрдафитинибом (0,5, 1,0 и 5,0 мкг/мл) с процентным изменением массы тела в контрольной группе,
15 получавшей несущую среду. Станд. ош. среднего — стандартная ошибка среднего.

[0026] На **ФИГ. 14** показано среднее процентное снижение массы опухоли после учета массы мочевого пузыря без опухоли. Значения (группы 1–4) выражали как среднее значение \pm станд. ош. среднего для 10–13 животных в каждой группе. Статистический анализ проведен с помощью двухфакторного дисперсионного анализа
20 с последующим критерием Даннета для множественных сравнений с применением Graph Pad Prism (версия 8.3.0). Конц. — концентрация; станд. ош. среднего — стандартная ошибка среднего.

[0027] На **ФИГ. 15** представлено процентное изменение массы тела бестимусных голых крыс с канюлированным мочевым пузырем, имеющих ортотопическую опухоль мочевого пузыря RT-112. Значения выражали как среднее значение \pm станд. ош. среднего для 2–14 животных в каждой группе. Концентрации, указанные на подписях к фигуре, являются номинальными целевыми концентрациями в моче. Статистический анализ был проведен с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с
25 последующим критерием Бонферрони для множественных сравнений с применением Graph Pad Prism (версия 8.3.0). Статистически незначимая разница при сравнении процентного изменения массы тела в группах лечения эрдафитинибом (0,5, 1,0 и 5,0 мкг/мл) с процентным изменением массы тела в контрольной группе, получавшей несущую среду, за исключением группы 4 в день 11 (* $p < 0,05$). Станд. ош. среднего —
30 стандартная ошибка среднего.

[0028] На **ФИГ. 16** показана средняя масса мочевого пузыря бестимусных голых крыс, несущих ортотопическую опухоль мочевого пузыря RT-112. Значения (группы 1–5) выражали как среднее значение \pm станд. ош. среднего для 2–14 животных в каждой группе. Статистический анализ проведен с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с последующим критерием Даннета для множественных сравнений с применением Graph Pad Prism (версия 8.3.0). * $p < 0,05$. Конц. — концентрация; станд. ош. среднего — стандартная ошибка среднего; н/з — незначимо.

[0029] На **ФИГ. 17А** и **17Б** показаны концентрации в плазме (**ФИГ. 17А**) и мочевом пузыре (**ФИГ. 17Б**) у крыс после перфузии эрдафитиниба в мочевой пузырь. Перфузию раствора эрдафитиниба (0,1 мг/мл, 0,1 мл/час, кумулятивная доза 0,72 мг) в мочевой пузырь проводили в течение 72 часов. Концентрации выражены в виде среднесуточной концентрации в моче в нг/мл.

[0030] На **ФИГ. 18** показаны средние концентрации эрдафитиниба в моче у свиней после перфузии эрдафитиниба в мочевой пузырь в течение 7 дней. Конц. — концентрация; СО — стандартное отклонение.

[0031] На **ФИГ. 19** показаны средние концентрации эрдафитиниба в плазме у свиней после перфузии эрдафитиниба в мочевой пузырь в течение 7 дней. СО — стандартное отклонение.

[0032] На **ФИГ. 20** показаны результаты скрининга проницаемости материалов. О — проницаемый; Δ — практически непроницаемый; X — непроницаемый. ^a Высокая вариабельность между повторностями.

[0033] На **ФИГ. 21** показаны прогнозируемый (для короткой сердцевины) и фактический (полноразмерная сердцевина) профили средней скорости высвобождения для проницаемых прототипов. Erda — высвобождающая эрдафитиниб внутривезикулярная система; HP β CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин.

[0034] На **ФИГ. 22** представлен профиль средней скорости высвобождения для проницаемого прототипа свободного основания эрдафитиниба + HP- β -CD (материал полосы EG-80A). Erda — эрдафитиниб; HP- β -CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; SU — имитированная моча.

[0035] На **ФИГ. 23** показан средний профиль скорости высвобождения для проницаемых прототипов свободного основания эрдафитиниба с HP- β -CD (материал полосы HP-60D-35). Erda — эрдафитиниб; HP- β -CD или HP β CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; SU — имитированная моча.

[0036] На **ФИГ. 24** показан профиль IVR (высвобождение *in vitro*) для прототипа 1 (проницаемый, свободное основание эрдафитиниба, таблетки, проволочная форма).

Erda — эрдафитиниб; IVR — высвобождение *in vitro*.

[0037] На **ФИГ. 25** показан профиль IVR для прототипа 2 (проницаемый, свободное основание эрдафитиниба + HP-β-CD (10% масс./масс.), таблетки, проволочная форма).

Erda — эрдафитиниб; HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин; IVR — высвобождение *in vitro*.

[0038] На **ФИГ. 26** обобщены профили зависимости скорости высвобождения *in vivo* от времени у карликовых свиней для прототипов 1 и 2.

[0039] На **ФИГ. 27** обобщены профили зависимости средней концентрации в моче от времени у карликовых свиней для прототипов 1 и 2.

[0040] На **ФИГ. 28А** представлена схема приведенной в качестве примера проницаемой системы, в которой основной материал представляет собой непроницаемый TPU, а материал полосы представляет собой проницаемый TPU.

На **ФИГ. 28Б** показан обзор приведенной в качестве примера проницаемой структуры. TPU или tPU — термопластичный полиуретан; АФИ — активный фармацевтический ингредиент; HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин.

[0041] На **ФИГ. 29** представлен обзор растворимости лекарственного средства на основе свободного основания эрдафитиниба в зависимости от pH при 20 °C.

^a Терминология Фарм. США / Евр. фарм.

[0042] На **ФИГ. 30А** продемонстрирована растворимость лекарственного средства на основе свободного основания эрдафитиниба в зависимости от pH при 37 °C с использованием HCl для корректировки pH. Эксп. — экспоненциальный.

[0043] На **ФИГ. 31А–31Б** показана растворимость лекарственного средства на основе свободного основания эрдафитиниба и формы 1 соли HCl эрдафитиниба в зависимости от pH в имитированной моче при 37 °C (**ФИГ. 31А**), а также растворимость лекарственного средства на основе свободного основания эрдафитиниба в зависимости от pH в имитированной моче при 37 °C в мг/мл (**ФИГ. 31Б**). HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин; имит. моча — имитированная моча.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0044] В некоторых вариантах осуществления предложены твердые составы эрдафитиниба, содержащие высокую концентрацию эрдафитиниба, которые предназначены для внутрипузырной доставки лекарственного средства и

контролируемого и пролонгированного высвобождения лекарственного средства при установке внутри мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления твердые составы эрдафитиниба дополнительно оптимизированы для крупномасштабного производства и для обеспечения структурной и химической целостности твердых составов, в частности таблеток, при применении во внутрипузырной системе для доставки лекарственного средства. Также предложены усовершенствованные системы для внутрипузырной доставки лекарственного средства, способы их изготовления и способы доставки лекарственного средства. В конкретном варианте осуществления системы выполнены с возможностью внутрипузырного введения и длительной доставки лекарственного средства, предпочтительно обеспечивая нулевой порядок скорости высвобождения терапевтически эффективных количеств лекарственного средства, в частности эрдафитиниба.

[0045] В настоящем документе описана разработка составов эрдафитиниба и систем высвобождения, которые оптимизированы для внутрипузырной доставки лекарственного средства, с целью использования преимуществ этого пути введения. При приготовлении в твердой форме и введении в приемлемой системе для внутрипузырной доставки лекарственного средства указанные составы могут обеспечивать контролируемую скорость высвобождения лекарственного средства и длительный профиль высвобождения лекарственного средства. Дополнительно предложены системы, способные доставлять эрдафитиниб с эффективными скоростями высвобождения для местного лечения рака мочевого пузыря.

[0046] Эрдафитиниб проявляет рН-зависимую растворимость в нормальном диапазоне рН мочи от 5,5 до 7. В некоторых вариантах осуществления составы и системы высвобождения оптимизированы для сведения к минимуму влияния рН мочи и композиции на скорость высвобождения в системе.

[0047] В конкретных вариантах осуществления система для доставки лекарственного средства, описанная в настоящем документе, представляет собой комбинацию лекарственного средства и устройства, состоящую из компонента-устройства, в частности внутрипузырного устройства, и компонента-лекарственного средства, в частности состава эрдафитиниба, такого как таблетки эрдафитиниба.

Определенная терминология

[0048] Выживаемость без рецидивов (RFS) определяется как время от рандомизации до первого обнаружения рака мочевого пузыря высокой степени злокачественности T_a или T₁ или положительного цитологического анализа мочи.

[0049] Полный ответ (CR) определяется как отсутствие уротелиальной карциномы по данным цистоскопии, подтвержденное патологически при первой оценке, и отрицательный результат цитологического анализа мочи.

5 [0050] Длительность CR определяется как время от первого документирования CR до даты документально подтвержденного рецидива либо прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0051] Частота полного ответа по патологии (pCR) определяется как процент участников без патологических признаков внутрипузырного заболевания (pT0) и без патологических признаков поражения лимфатических узлов (pN0).

10 [0052] Частота отсутствия патологических признаков внутрипузырного заболевания (pT0) определяется как процент участников без патологических признаков внутрипузырного заболевания.

[0053] Скорость понижения стадии до менее чем (<) pT2 c, определяемая как процент участников со стадией pT < 2.

15 [0054] В настоящем документе % масс. в отношении лекарственного средства или эксципиента (-ов) относится к % масс. в расчете на общую массу соответствующего состава, если не указано иное.

Состав и таблетки эрдафитиниба

20 [0055] В одном аспекте в настоящем описании предложены составы эрдафитиниба, в частности таблетки эрдафитиниба, приемлемые для применения в описанной системе внутрипузырной доставки лекарственного средства. В частности, предложены таблетки лекарственного средства, содержащие свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин). В качестве другого примера предложены таблетки лекарственного средства, содержащие соль HCl эрдафитиниба. После внутрипузырного введения системы для доставки лекарственного средства лекарственное средство высвобождается из системы в мочевой пузырь. В одном аспекте, например, система для доставки лекарственного средства может работать посредством диффузии, обеспечивая непрерывное высвобождение лекарственного средства в мочевой пузырь в течение

25

30 длительного периода времени, по мере того как лекарственное средство высвобождается из таблеток в системе.

[0056] Для увеличения или обеспечения максимального количества лекарственного средства, которое может храниться в и высвобождаться из описанной системы для доставки лекарственного средства, таблетки лекарственного средства могут иметь

относительно высокое содержание эрдафитиниба по массе. Эта относительно высокая массовая доля эрдафитиниба в таблетке лекарственного средства сопровождается уменьшенной или низкой массовой долей эксципиентов, которые могут потребоваться для производства таблеток, сборки системы и применения лекарственного средства.

5 Для целей данного описания такие термины, как «массовая доля», «весовое процентное содержание» и «процент по массе», в отношении любого лекарственного средства или АФИ (активного фармацевтического ингредиента) относятся к лекарственному средству или АФИ в используемой форме, такой как форма свободного основания, форма свободной кислоты, солевая форма или гидратная форма. Например, таблетка
10 лекарственного средства, которая содержит 90% по массе (90% масс.) лекарственного средства или эксципиента в форме соли может включать в себя менее 90% масс. этого лекарственного средства в форме свободного основания. Если не указано иное, весовые процентные содержания относятся ко всей твердой фармацевтической композиции.

[0057] Таблетка лекарственного средства эрдафитиниба по данному описанию
15 имеет содержание эрдафитиниба и содержание эксципиента. Содержание лекарственного средства может включать в себя одну форму или более одной формы эрдафитиниба, такой как форма свободного основания или форма соли, а содержание эксципиента может включать в себя один или более эксципиентов. Конкретные варианты осуществления включают в себя АФИ — свободное основание
20 эрдафитиниба, и примеры составов, представленных в настоящем документе, содержат АФИ — свободное основание эрдафитиниба. Термин «эксципиент» известен в данной области, и типичные примеры эксципиентов, приемлемых для использования в описанных таблетках лекарственного средства, могут включать в себя, без
25 ограничений, такие ингредиенты, как связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, разрыхлители, солубилизаторы, красители, наполнители или разбавители, смачивающие агенты, стабилизаторы, поглотители формальдегида, покрытия и консерванты или любую их комбинацию, а также другие ингредиенты для облегчения производства, хранения или введения таблетки лекарственного средства.

[0058] В другом аспекте данного описания предложен способ получения твердой
30 фармацевтической композиции, который может включать: (a) получение интрагранулярной твердой композиции, содержащей или состоящей по существу из (i) свободного основания эрдафитиниба и (ii) по меньшей мере одного интрагранулярного фармацевтического эксципиента; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с по меньшей мере одним экстрагранулярным фармацевтическим

эксципиентом с образованием смеси и (с) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции. В вариантах осуществления свободное основание эрдафитиниба может присутствовать в концентрации по меньшей мере 45% масс. твердой фармацевтической композиции. По меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент могут содержать или могут быть выбраны из по меньшей мере одного общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента, или между интрагранулярными эксципиентами и экстрагранулярными фармацевтическими эксципиентами может не быть общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента. Твердая фармацевтическая композиция может быть получена способом, который включает интрагранулярную твердую композицию, полученную посредством процесса валкового прессования или посредством процесса гранулирования в кипящем слое. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси, содержащей свободное основание эрдафитиниба и один или более эксципиентов; (2) получение связующего раствора и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси, содержащей свободное основание эрдафитиниба и один или более эксципиентов; (2) получение связующего раствора и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора посредством процесса гранулирования в кипящем слое. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси, содержащей свободное основание эрдафитиниба со стабилизатором, солюбилизатором и наполнителем; (2) получение связующего раствора, содержащего связующее вещество и растворитель; и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора посредством процесса гранулирования в кипящем слое. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси, содержащей свободное основание эрдафитиниба, меглюмин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин и микрокристаллическую целлюлозу; (2) получение связующего раствора, содержащего

гидроксипропилметилцеллюлозу и очищенную воду; и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора посредством процесса гранулирования в кипящем слое. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси, содержащей свободное основание эрдафитиниба с солюбилизатором и наполнителем; (2) получение связующего раствора, содержащего связующее вещество и растворитель; и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора посредством процесса гранулирования в кипящем слое. В некоторых вариантах осуществления этап (а) получения интрагранулярной твердой композиции включает в себя: (1) получение предварительной смеси из свободного основания эрдафитиниба, гидроксипропил-бета-циклодекстрина и микрокристаллической целлюлозы; (2) получение связующего раствора, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу и очищенную воду; и (3) получение интрагранулярной твердой композиции посредством объединения предварительной смеси и связующего раствора посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

[0059] В другом аспекте данного описания предложен способ получения твердой фармацевтической композиции, который может включать: (а) получение интрагранулярной твердой композиции, содержащей или состоящей по существу из (i) формы соли HCl эрдафитиниба и (ii) по меньшей мере одного интрагранулярного фармацевтического эксципиента; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с по меньшей мере одним экстрагранулярным фармацевтическим эксципиентом с образованием смеси и (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции. В вариантах осуществления форма соли HCl эрдафитиниба может присутствовать в концентрации по меньшей мере 45% масс. твердой фармацевтической композиции. По меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент могут содержать или могут быть выбраны из по меньшей мере одного общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента, или между интрагранулярными эксципиентами и экстрагранулярными фармацевтическими эксципиентами может не быть общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента. Твердая фармацевтическая композиция может быть получена способом, который включает интрагранулярную

твердую композицию, полученную посредством процесса валкового прессования или посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

[0060] В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства эрдафитиниба включают в себя эрдафитиниб в его форме свободного основания. Другие варианты осуществления таблеток лекарственного средства эрдафитиниба могут включать в себя эрдафитиниб в форме соли. В одном аспекте таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут содержать 40% масс. или более свободного основания эрдафитиниба, а остальная часть массы включает в себя эксципиенты, такие как смазывающие вещества, связующие вещества и стабилизаторы, которые облегчают изготовление и применение таблетки лекарственного средства. Альтернативно таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут содержать 45% масс. или более, 50% масс. или более, 55% масс. или более или 60% масс. или более свободного основания эрдафитиниба. В каждом из этих вариантов осуществления с весовыми процентными содержаниями практический верхний предел свободного основания эрдафитиниба в таблетированном составе составляет около 65% масс. или 70% масс. Таким образом, в одном аспекте таблетки лекарственного средства могут содержать от 40% масс. до 60% масс. эрдафитиниба в его форме свободного основания или от 45% масс. до 55% масс. эрдафитиниба в его форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного таблетки лекарственного средства могут содержать от около 5% до около 15% по массе гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD). В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного таблетки лекарственного средства могут содержать около 10% по массе гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD). В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% масс. эрдафитиниба в форме его свободного основания в расчете на общую массу таблетки. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% масс. эрдафитиниба в его форме свободного основания и от около 5% до около 15% масс. гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD) в расчете на общую массу таблетки. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% масс. эрдафитиниба в его форме свободного основания и 10% масс. гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD) в расчете на общую массу таблетки.

[0061] В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства эрдафитиниба содержат эрдафитиниб в форме его соли HCl. В одном аспекте таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут содержать 40% масс. или более

эрдафитиниба в форме соли HCl, а остальная часть массы содержит эксципиенты, такие как смазывающие вещества, связующие вещества и стабилизаторы, которые облегчают изготовление и применение таблетки лекарственного средства. Альтернативно таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут содержать 45% масс. или более, 50% масс. или более, 55% масс. или более или 60% масс. или более эрдафитиниба в форме соли HCl. В каждом из этих вариантов осуществления с весовыми процентными содержаниями практический верхний предел эрдафитиниба в форме соли в таблетированном составе составляет около 65% масс. или 70% масс. Таким образом, в одном аспекте таблетки лекарственного средства могут содержать от 40% масс. до 60% масс. эрдафитиниба в форме его соли HCl или от 45% масс. до 55% масс. эрдафитиниба в форме его соли HCl. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% масс. эрдафитиниба в форме его соли HCl в расчете на общую массу таблетки.

[0062] В одном варианте осуществления лекарственное средство эрдафитиниб и эксципиенты выбраны и таблетка приготовлена таким образом, чтобы обеспечивать высвобождение лекарственного средства из таблетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство эрдафитиниб и эксципиенты выбраны и таблетка приготовлена таким образом, чтобы обеспечивать солубилизацию лекарственного средства из таблетки. В вариантах осуществления эрдафитиниб готовят в виде фармацевтической композиции, подлежащей стерилизации, как в системе для доставки лекарственного средства, так и вне ее, без существенных или вредных изменений химического или физического состава таблеток лекарственного средства, которые в противном случае сделали бы их непригодными для доставки эрдафитиниба, как описано в настоящем документе. В одном аспекте лекарственное средство эрдафитиниб и эксципиенты выбраны по их приемлемости для процессов стерилизации. В одном варианте осуществления систему для доставки лекарственного средства, содержащую таблетки лекарственного средства, стерилизуют как целое. В частности, систему для доставки лекарственного средства, содержащую таблетки лекарственного средства, стерилизуют гамма-облучением.

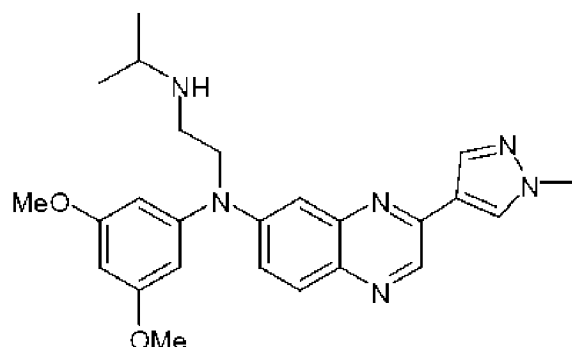
[0063] В одном аспекте таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут иметь размер и форму, подходящие для применения с имплантируемой системой для доставки лекарственного средства, включая внутрипузырную систему для доставки лекарственного средства, описанную в настоящем документе. Например, таблетки лекарственного средства эрдафитиниба могут представлять собой «мини-таблетки»,

которые по существу меньше по размеру, чем обычные таблетки, что может позволять вводить размещенные в системе таблетки лекарственного средства через просвет, такой как уретра, в полость, такую как мочевой пузырь. Таблетки эрдафитиниба могут быть покрыты или не покрыты оболочкой. В частности, было обнаружено, что таблетки без покрытия, приготовленные в соответствии с данным описанием, хорошо работают в комбинации с системой.

[0064] В вариантах осуществления таблетка лекарственного средства для внутрипузырного введения или другой имплантации *in vivo* может иметь форму твердого цилиндра, имеющего ось цилиндра, боковую поверхность цилиндра, круглые концевые поверхности, перпендикулярные оси цилиндра, поперечный диаметр круглых концевых поверхностей и продольную длину боковой поверхности цилиндра. В цилиндрической форме каждая мини-таблетка может иметь длину (L), превышающую ее диаметр (D), так что мини-таблетка имеет соотношение сторон (L : D) более 1 : 1. Например, соотношение сторон (L : D) каждой мини-таблетки может составлять 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1 или относится к диапазону значений между этими соотношениями сторон. Варианты осуществления мини-таблетки могут иметь диаметр цилиндра от 1,0 мм до 3,2 мм, или от 1,5 мм до 3,1 мм, или от 2,0 мм до 2,7 мм, или от 2,5 мм до 2,7 мм. В некоторых аспектах мини-таблетка может иметь длину от 1,7 мм до 4,8 мм, или от 2,0 мм до 4,5 мм, или от 2,8 мм до 4 мм, или от 3 мм до 3,5 мм.

[0065] АФИ, применяемый в твердых таблетированных составах, может представлять собой эрдафитиниб, который представляет собой N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин и химическая структура которого проиллюстрирована ниже. Таблетки эрдафитиниба для применения в описанной внутрипузырной системе могут быть составлены с применением свободного основания эрдафитиниба или его соли. В одном аспекте таблетки эрдафитиниба для применения в описанной внутрипузырной системе могут содержать свободное основание эрдафитиниба. В одном аспекте таблетки эрдафитиниба для применения в описанной внутрипузырной системе могут содержать соль HCl эрдафитиниба, в частности соль HCl эрдафитиниба, которая находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного таблетки эрдафитиниба для применения в описанной внутрипузырной системе могут содержать свободное основание эрдафитиниба, которое находится в кристаллической форме. Как описано в настоящем документе, включение определенных стабилизаторов, солюбилизаторов и эксципиентов в состав на основе

свободного основания эрдафитиниба может обеспечивать свойства стабилизации и растворимости, преимущественные для эффективного применения состава на основе свободного основания в описанной внутрипузырной системе.



- 5 **[0066]** В вариантах осуществления таблетка лекарственного средства эрдафитиниба может содержать различные эксципиенты, к которым относятся, без ограничений, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере одно связующее вещество, по меньшей мере один смачивающий агент, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере один стабилизатор, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере одно скользящее вещество, по меньшей мере один смазывающее вещество и т. п. или любую их комбинацию. Любой эксципиент или любая комбинация эксципиентов может присутствовать в интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как в интрагранулярной, так и в экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте по меньшей мере один интрагранулярный
- 10 фармацевтический эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент могут быть одинаковыми, то есть они могут быть выбраны из по меньшей мере одного общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента. В дополнительном аспекте интрагранулярные фармацевтические эксципиенты и экстрагранулярные фармацевтические эксципиенты
- 15 не содержат общего (совместно встречающегося) фармацевтического эксципиента, так что интрагранулярные и экстрагранулярные эксципиенты являются взаимноисключающими. В вариантах осуществления таблетка лекарственного средства эрдафитиниба, в частности таблетка лекарственного средства эрдафитиниба, содержащая от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от
- 20 45% масс. до 55% масс., например 50% масс. эрдафитиниба, включает в себя по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере одно связующее вещество, по меньшей мере один стабилизатор, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей
- 25

мере одно скользящее вещество, по меньшей мере одно смазывающее вещество и т. п. или любую их комбинацию. В вариантах осуществления таблетка лекарственного средства эрдафитиниба, в частности таблетка лекарственного средства эрдафитиниба, содержащая от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 5 45% масс. до 55% масс., например 50% масс. эрдафитиниба, включает в себя по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере одно связующее вещество, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере одно скользящее вещество, по меньшей мере одно смазывающее вещество и т. п. или любую их комбинацию.

[0067] Следует понимать, что эти функциональные описания различных

10 5 15 20 25 30
эксципиентов применяются по существу следующим образом. Солюбилизатор может улучшать или усиливать растворимость АФИ, такого как свободное основание эрдафитиниба, внутри просвета для лекарственного средства описанной системы или внутри полости тела, такой как мочевого пузыря, после высвобождения АФИ из системы. Связующее вещество может удерживать твердые частицы композиции вместе для обеспечения физической стабильности. Смачивающий агент может снижать поверхностное натяжение между лекарственным средством и средой, в которой оно находится, и помогать сохранять растворимость лекарственного средства.

Разрыхлитель может способствовать распаду мини-таблетки при контакте с водой для высвобождения лекарственного вещества. Стабилизатор может улучшать химическую 20 стабильность, например термическую стабильность состава, включая АФИ, или защищать АФИ от разложения. Разбавитель может служить как наполнитель для увеличения объема или массы композиции, что может способствовать получению таблетки требуемого размера или может способствовать пригодности смеси АФИ с 25 эксципиентом для таблетирования. Скользящее вещество может улучшать текучие свойства (гранулированных) частиц компонентов таблеток или порошковой смеси, подлежащей таблетированию. Смазывающее вещество может предотвращать прилипание частиц композиции к компонентам производственного аппарата, таким как штампы и пуансоны таблеточного пресса. В одном аспекте эксципиент может быть водорастворимым. В другом аспекте эксципиент может быть коллоидным в воде. В 30 соответствии с другим аспектом эксципиент может быть растворим в условиях его установки в организме пациента, например в мочевом пузыре. Эти и другие эксципиенты более подробно описаны ниже.

Стабилизаторы, такие как поглотители формальдегида

[0068] В одном аспекте АФИ эрдафитиниб может быть чувствителен к разложению при определенных условиях при включении в твердый состав. Например, эрдафитиниб может разлагаться или трансформироваться в присутствии формальдегида с образованием продукта циклизации 6,8-диметокси-4-(1-метилэтил)-1-[3-(1-метил-1*H*-

5 пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,4-бензодиазепина. Формальдегид может вступать в контакт с эрдафитинибом, поступая из различных источников в окружающей среде, например из упаковочных материалов или будучи загрязнителем в эксципиентах или других компонентах состава.

[0069] Соответственно, в одном аспекте фармацевтический состав эрдафитиниба может содержать поглотитель формальдегида для улучшения стабильности или срока годности состава. Можно использовать различные поглотители формальдегида, которые могут предотвращать, замедлять, сводить к минимуму или отдалять образование продуктов распада при контакте эрдафитиниба с формальдегидом. Таким образом, стабильность фармацевтического состава эрдафитиниба, например его

15 химическая стабильность, может увеличиваться в присутствии поглотителя формальдегида по сравнению с фармацевтическими составами эрдафитиниба без поглотителя формальдегида. В одном аспекте поглотитель формальдегида может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве компонента интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или

20 как интрагранулярной, так и экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте поглотитель формальдегида, в частности меглюмин, присутствует в твердой фармацевтической композиции в качестве компонента интрагранулярной твердой композиции.

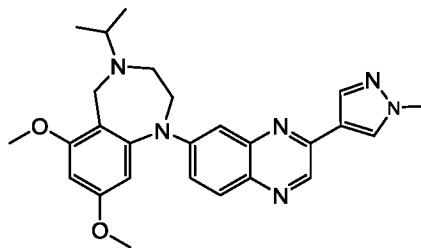
[0070] К поглотителям формальдегида могут относиться или они могут быть

25 выбраны из соединений, содержащих реакционноспособный азотный центр, например соединений, содержащих аминные или амидные группы. Без ограничений, накладываемых теорией, считается, что эти соединения могут взаимодействовать с формальдегидом с образованием имина основания Шиффа ($R^1R^2C=NR^3$, где R^3 не является водородом), который сам может связывать формальдегид. К примерам

30 указанных поглотителей формальдегида относятся, без ограничений, аминокислоты, аминсахара, соединения альфа-(α -)аминов, их конъюгаты и производные и их смеси. Указанные соединения-поглотители формальдегида могут включать в себя два или более аминных и/или амидных фрагмента, которые могут поглощать формальдегид.

[0071] В одном аспекте поглотители формальдегида могут включать в себя или могут быть выбраны, например, из меглюмина, глицина, аланина, серина, треонина, цистеина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, тирозина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аргинина, лизина, орнитина, таурина, гистидина, аспартама, пролина, триптофана, цитруллина, пирролизина, аспарагина, глутамина, трис(гидроксиметил)аминометана, их конъюгатов, фармацевтически приемлемых солей или любой их комбинации. В соответствии с одним аспектом поглотитель формальдегида может включать в себя или может быть выбран из меглюмина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности основания меглюмина.

[0072] Таким образом, одним из аспектов данного описания является применение поглотителя формальдегида, в частности меглюмина, в фармацевтическом составе эрдафитиниба, таком как таблетированный состав лекарственного средства, для повышения стабильности эрдафитиниба в любой из его форм, включая свободное основание эрдафитиниба, его соль или его сольват. Химическая стабильность фармацевтического состава эрдафитиниба повышается по сравнению с фармацевтическим составом или композицией эрдафитиниба, не содержащим поглотителя формальдегида. Один из аспектов описания представляет собой способ предотвращения, замедления, уменьшения или отсрочки образования продуктов распада, таких как следующее соединение, которое может образовываться из эрдафитиниба в присутствии формальдегида:



В одном аспекте продукты разложения, такие как описанные выше, могут встречаться в твердой таблетированной композиции, такой как состав мини-таблетки, в частности в мини-таблетке, как описано в настоящем документе.

[0073] Поглотитель формальдегида при его наличии в твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 2% масс., от 0,5% масс. до 1,5% масс. или около 1% масс. В некоторых вариантах осуществления поглотитель формальдегида при его наличии в твердой

фармацевтической композиции эрдафитиниба может присутствовать в концентрации около 1% масс. Поглотитель формальдегида при его наличии в твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации, например от 5% масс. до 10% масс., около 5% масс., около 6% масс., около 7% масс., около 8% масс., около 9% масс. или около 10% масс. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция эрдафитиниба содержит свободное основание эрдафитиниба, и присутствует поглотитель формальдегида. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция эрдафитиниба содержит свободное основание эрдафитиниба, а поглотитель формальдегида присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 2% масс., от 0,5% масс. до 1,5% масс. или около 1% масс. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция эрдафитиниба содержит свободное основание эрдафитиниба, а поглотитель формальдегида присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации около 1% масс. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеперечисленного поглотитель формальдегида представляет собой меглюмин.

[0074] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, в частности таблетки лекарственного средства эрдафитиниба, не содержат стабилизатора или поглотителя формальдегида.

Солюбилизаторы

[0075] В одном аспекте состав эрдафитиниба может включать в себя солюбилизатор. Солюбилизатор может находиться в интрагранулярном компоненте, экстрагранулярном компоненте или как в интрагранулярном, так и в экстрагранулярном компоненте состава. В вариантах осуществления солюбилизатор может содержать или может быть выбран, например, из (а) циклического олигосахарида, (b) целлюлозы, функционализированной фрагментами метокси, 2-гидроксипропокси, ацетил или сукциноил или их комбинации или (с) их солей. В одном варианте осуществления солюбилизатор присутствует в интрагранулярном компоненте.

[0076] В вариантах осуществления солюбилизаторы для таблетированного состава эрдафитиниба могут содержать или могут быть выбраны из олигосахарида. В вариантах осуществления солюбилизатор может содержать или может быть выбран из циклического олигосахарида, такого как циклодекстрин. Приемлемые

циклодекстриновые солюбилизаторы для состава таблеток эрдафитиниба включают в себя, без ограничений, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, гидроксипропил-гамма-циклодекстрин, натриевую соль сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина или любую их комбинацию. В других вариантах осуществления солюбилизатор может

5 содержать или может представлять собой ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу E5 (HPMC-E5) или их комбинацию.

[0077] Олигосахаридные солюбилизаторы могут присутствовать в составе таблеток эрдафитиниба, например в составе со свободным основанием эрдафитиниба, в

10 концентрации от 1% масс. до 20% масс., альтернативно от 3% масс. до 18% масс., альтернативно от 5% масс. до 15% масс., альтернативно от 7% масс. до 12% масс. или альтернативно 10% масс. или около 10% масс. Циклодекстриновый солюбилизатор может присутствовать в таблетированном составе эрдафитиниба, например в составе со свободным основанием эрдафитиниба, в концентрации 1% масс., 2% масс., 3% масс.,

15 4% масс., 5% масс., 6% масс., 7% масс., 8% масс., 9% масс., 10% масс., 11% масс., 12% масс., 13% масс., 14% масс., 15% масс., 16% масс., 17% масс., 18% масс., 19 масс. % или 20 масс. % или в любом диапазоне между любыми из этих значений весового процентного содержания.

[0078] В одном аспекте солюбилизатор для таблетированного состава

20 эрдафитиниба, описанного в настоящем документе, может содержать или может представлять собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP- β -CD). Один вариант осуществления состава со свободным основанием эрдафитиниба включает в себя солюбилизатор гидроксипропил-бета-циклодекстрин, в частности состав со свободным основанием эрдафитиниба, содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин, в

25 концентрации от 8% масс. до 12% масс. или альтернативно в концентрации 10% масс. или около 10% масс. В некоторых вариантах осуществления состав содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин в концентрации около 10% масс. В этом составе АФИ свободное основание эрдафитиниба может присутствовать в концентрации от

40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс.,

30 например 50% масс. В одном варианте осуществления гидроксипропил-бета-циклодекстрин присутствует в интрагранулярной твердой композиции. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% масс. эрдафитиниба в форме его свободного основания, 1% масс. меглюмина и гидроксипропил-бета-циклодекстрин в концентрации от 8% масс. до 12% масс. или

альтернативно 10% масс. или около 10% масс. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% по массе эрдафитиниба в форме его свободного основания, 10% по массе гидроксипропил-β-циклодекстрина (HP-β-CD) и 1% по массе меглюмина в расчете на общую массу таблетки. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать по меньшей мере около 45% масс. эрдафитиниба в форме его свободного основания, 10% масс. гидроксипропил-β-циклодекстрина (HP-β-CD) и 0% масс. меглюмина в расчете на общую массу таблетки. В вариантах осуществления таблетки лекарственного средства могут содержать 50% по массе эрдафитиниба в форме его свободного основания, 10% по массе гидроксипропил-β-циклодекстрина (HP-β-CD) и 0% по массе меглюмина в расчете на общую массу таблетки.

Связующие вещества

[0079] Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут содержать одно или более связующих веществ. Одно или более связующих веществ могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве компонента интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как интрагранулярной, так и экстрагранулярной твердой композиции. Приемлемые связующие вещества могут быть растворимы в воде, нерастворимы в воде или слабо растворимы в воде либо являться их комбинациями. В одном аспекте связующие вещества могут включать в себя полимерные связующие вещества, такие как растворимые в воде полимерные связующие вещества, слабо растворимые в воде полимерные связующие вещества, нерастворимые в воде полимерные связующие вещества или любую их комбинацию. Полимерные связующие вещества могут включать в себя неионные полимеры.

[0080] Специалисту в данной области будет понятно, что связующие вещества могут также служить в качестве разбавителя (также называемого наполнителем) в фармацевтической композиции. Соответственно, связующие вещества, представленные в данном описании, также могут применяться для осуществления их функции разбавителя, в зависимости от обстоятельств и если не указано иное.

[0081] В одном аспекте приемлемые связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из поливинилпирролидона (PVP, также называемого поливидон, повидон или поли(1-винил-2-пирролидинон)), поли(винилацетата) (PVA), сополимера винилпирролидон-винилацетат, полиэтиленоксида (PEO, также называемого поли(этиленгликоль) или PEG), полипропиленоксида (PPO, также

называемого поли(пропиленгликоль) или PPG), сополимера этиленгликоль-пропиленгликоль, полоксамера, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы или их комбинаций. В одном

5 аспекте приемлемые связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из поливинилпирролидона (PVP, также называемого поливидон, повидон или поли(1-винил-2-пирролидинон)), поли(винилацетата) (PVA), сополимера винилпирролидон-винилацетат, полиэтиленоксида (PEO, также называемого

10 поли(этиленгликоль) или PEG), полипропиленоксида (PPO, также называемого поли(пропиленгликоль) или PPG), сополимера этиленгликоль-пропиленгликоль, полоксамера, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы или их комбинаций. В одном аспекте приемлемые связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из

15 гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы, сополимера винилпирролидон-винилацетат или их комбинаций. В одном аспекте приемлемые связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), сополимера винилпирролидон-винилацетат (коповидона) или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления связующее

20 вещество может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В некоторых вариантах осуществления связующее вещество может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) в концентрации около 1,5% масс. от твердой композиции. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) в количестве 1,5% масс. от твердой композиции и присутствует в интрагранулярной твердой композиции.

25 **[0082]** В дополнительных аспектах приемлемые связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из полимеров или сополимеров винилпирролидона (VP, также 1-винил-2-пирролидинон) и винилацетата (VA). Указанные сополимеры VP и VA также могут называться «коповидонами». Приемлемые связующие вещества также могут включать в себя или могут быть

30 выбраны из полимеров или сополимеров этиленоксида (EO) и пропиленоксида (PO). Опять же, эти связующие вещества можно применять в комбинациях с другими связующими веществами, например в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, гидроксипропилцеллюлозой (HPC) или гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC).

[0083] В одном аспекте общая концентрация по меньшей мере одного связующего вещества в твердой фармацевтической композиции может составлять от 1% масс. до 30% масс., от 2% масс. до 30% масс., от 5% масс. до 30% масс., от 5% масс. до 25% масс., от 10% масс. до 25% масс., от 10% масс. до 22% масс., от 12% масс. до 22% масс., от 14% масс. до 19% масс. или от 12% масс. до 19% масс.

[0084] В соответствии с другим аспектом приемлемые полимерные связующие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из сополимера винилпирролидон-винилацетат, который может называться поли(винилпирролидон-со-винилацетат) или поли(VP-со-VA). Примеры приемлемых поли(винилпирролидон-со-винилацетатных) связующих веществ включают в себя Kollidon® VA64 и Kollidon® VA64 Fine (BASF, г. Людвигсхафен-на-Рейне, Германия), имеющие диапазон молекулярных % масс. (Mw) от 45 000 г/моль до 70 000 г/моль по данным измерения рассеяния света раствором. Другим приемлемым связующим веществом является Kollidon® K30.

[0085] В вариантах осуществления полимерные связующие вещества, такие как сополимер винилпирролидон-винилацетат, могут присутствовать в описанном составе таблеток эрдафитиниба в концентрации от 2% масс. до 15% масс., альтернативно от 4% масс. до 12% масс., альтернативно от 6% масс. до 10% масс. или альтернативно 8% масс. или около 8% масс. Например, связующее вещество из сополимера винилпирролидон-винилацетат может присутствовать в составе таблеток эрдафитиниба, например в составе эрдафитиниба в виде свободного основания, в концентрации 2% масс., 3% масс., 4% масс., 5% масс., 6% масс., 7% масс., 8% масс., 9% масс., 10% масс., 11% масс., 12% масс., 13% масс., 14% масс., 15% масс., или в любом диапазоне между любыми из этих значений весового процентного содержания, например 7,5% масс. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в концентрации 8% масс. от твердой композиции. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в интрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в интрагранулярной твердой композиции, и упомянутую интрагранулярную твердую композицию получают валковым прессованием. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в интрагранулярной твердой композиции, и упомянутую интрагранулярную твердую композицию получают грануляцией в кипящем слое. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте сополимер

винилпирролидон-винилацетат присутствует в концентрации около 7,5% масс. от твердой композиции. В одном аспекте сополимер винилпирролидон-винилацетат присутствует в концентрации около 7,5% масс. от твердой композиции и находится в экстрагранулярной твердой композиции.

- 5 **[0086]** В одном аспекте связующее вещество может содержать или может представлять собой микрокристаллическую целлюлозу. Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 5% масс. до 30% масс., от 10% масс. до 20% масс., от 5% масс. до 20% масс., от 6% масс. до 15% масс. или от 7% масс. до 12% масс.
- 10 Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве наполнителя и/или связующего вещества в концентрации около 17,5% масс. Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации около 17,5% масс. от твердой композиции и присутствует в интрагранулярной твердой
- 15 композиции и экстрагранулярной твердой композиции. Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве наполнителя в интрагранулярной композиции в концентрации около 10% масс. от твердой композиции и может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве связующего вещества в экстрагранулярной
- 20 композиции в концентрации около 7,5% масс. от твердой композиции.
- [0087]** В соответствии с другим аспектом связующее вещество может содержать или может представлять собой силицированную микрокристаллическую целлюлозу. Например, силицированная микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 3% масс. до 18% масс., от 4% масс. до 15% масс. или от 5% масс. до 12% масс.
- 25 **[0088]** В дополнительном аспекте связующее вещество может содержать или может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). Например, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 0,25% масс. до 5% масс., от 0,5% масс. до 4% масс. или от 0,75% масс. до 3% масс. В одном аспекте связующее
- 30 вещество HPMC может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в интрагранулярной твердой композиции.

Смачивающие агенты

[0089] Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут включать в себя один или более смачивающих агентов. Один или более смачивающих агентов могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как в интрагранулярной, так и в экстрагранулярной твердых композициях. В примерах осуществления смачивающий агент может содержать или может быть выбран независимо из анионного поверхностно-активного вещества или неионного поверхностно-активного вещества, в частности анионного поверхностно-активного вещества. Например, смачивающий агент может содержать или может быть выбран независимо из лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, полисорбата, например полисорбата 80, докузата натрия или любой их комбинации. В вариантах осуществления общая концентрация смачивающего агента в твердой фармацевтической композиции может составлять от 0,01% масс. до 2,5% масс., от 0,05% масс. до 1,0% масс. или от 0,1% масс. до 0,5% масс. В одном варианте осуществления смачивающий агент присутствует в интрагранулярной твердой композиции. В одном варианте осуществления смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

[0090] В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция эрдафитиниба не включает в себя один или более смачивающих агентов.

Разрыхлители

[0091] Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут содержать один или более разрыхлителей. Один или более разрыхлителей могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как в интрагранулярной, так и в экстрагранулярной твердой композиции. В одном варианте осуществления разрыхлитель присутствует в интрагранулярной твердой композиции. В одном варианте осуществления разрыхлитель присутствует в интрагранулярной твердой композиции, и упомянутую интрагранулярную твердую композицию получают валковым прессованием.

[0092] В примерах осуществления разрыхлитель может содержать или может быть выбран независимо из функционализированного полисахарида или поперечносшитого полимера. Например, в одном аспекте разрыхлитель может содержать или может быть выбран, например, из (а) целлюлозы, функционализированной фрагментами метокси-,

2-гидроксипропокси- или карбоксиметокси-, их солью или их комбинацией, (b) карбоксиметилированного крахмала или (c) поперечносшитого полимера.

[0093] В вариантах осуществления разрыхлитель может содержать или может быть выбран независимо из гидроксипропилметилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона (поперечносшитого поливинилпирролидона), кроскармеллозы натрия (поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), гликолята крахмала-натрия или любой их комбинации.

[0094] Разрыхлитель, при его наличии, может присутствовать в диапазоне концентраций. В вариантах осуществления общая концентрация разрыхлителя в твердой фармацевтической композиции может составлять от 0,1% масс. до 3% масс., от 0,5% масс. до 2,5% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс.

[0095] В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция эрдафитиниба не содержит один или более разрыхлителей.

Разбавители или наполнители

[0096] Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут включать в себя один или более разбавителей. Один или более разбавителей могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве компонента интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как интрагранулярной, так и экстрагранулярной твердой композиции.

[0097] В примерах осуществления разбавители могут содержать или могут быть выбраны из сахара, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, сахарного спирта, гидрофосфатной соли, дигидрофосфатной соли, карбонатной соли или их комбинаций.

В одном аспекте разбавители могут содержать или могут быть выбраны из лактозы, декстрина, маннита, сорбита, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, двухосновного фосфата кальция, безводного двухосновного фосфата кальция, карбоната кальция, сахарозы или любой их комбинации.

[0098] В вариантах осуществления общая концентрация разбавителя в твердой фармацевтической композиции может составлять от 10% масс. до 60% масс., от 10% масс. до 50% масс., от 10% масс. до 40% масс., от 12% масс. до 30% масс., от 15% масс. до 25% масс., или от 18% масс. до 22% масс., или от 20% масс. до 40% масс., или от 20% масс. до 30% масс., или от 25% масс. до 30% масс. Например, в некоторых

аспектах разбавитель может содержать или может быть выбран из микрокристаллической целлюлозы в концентрации от 15% масс. до 25% масс., или от 20% масс. до 22% масс., или от 15% масс. до 20% масс. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать или может быть выбран из безводного двухосновного фосфата кальция в концентрации от 18% масс. до 20% масс. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать или может представлять собой безводный двухосновный фосфат кальция в концентрации около 19% масс. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать или может представлять собой безводный двухосновный фосфат кальция в концентрации около 19% масс., который присутствует в экстрагранулярной твердой композиции. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать или может быть выбран из силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации от 10% масс. до 20% масс., или от 10% масс. до 15% масс., или от 10% масс. до 12% масс. Например, разбавитель может содержать силицированную микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 10,75% масс. или 11,75% масс. от твердой композиции. Например, разбавитель может содержать силицированную микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 10,75% масс. или 11,75% масс. от твердой композиции и присутствует в экстрагранулярной композиции. Например, разбавитель может содержать силицированную микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 10,75% масс. от твердой композиции и присутствует в экстрагранулярной композиции. Например, разбавитель может содержать силицированную микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 11,75% масс. и присутствует в экстрагранулярной композиции. В дополнительном аспекте разбавитель не содержит силицированную микрокристаллическую целлюлозу. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать микрокристаллическую целлюлозу и силицированную микрокристаллическую целлюлозу. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать микрокристаллическую целлюлозу или силицированную микрокристаллическую целлюлозу. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 10% масс. В дополнительном аспекте разбавитель может содержать микрокристаллическую целлюлозу в концентрации около 10% масс., которая присутствует в интрагранулярной композиции. Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве наполнителя и/или связующего вещества в концентрации около 17,5% масс. Например, микрокристаллическая

целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в концентрации около 17,5% масс. от твердой композиции и присутствует в интрагранулярной твердой композиции и экстрагранулярной твердой композиции.

5 Например, микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве наполнителя в интрагранулярной композиции в концентрации около 10% масс. от твердой композиции и может присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве связующего вещества в экстрагранулярной композиции в концентрации около 7,5% масс. от твердой композиции.

10 **[0099]** Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые из разбавителей/наполнителей, описанных в настоящем документе, также могут служить как связующие вещества в фармацевтической композиции. Соответственно, некоторые соединения или материалы могут быть описаны в настоящем документе как обеспечивающие функцию связующего вещества и обеспечивающие функцию
15 разбавителя/наполнителя.

Скользящие вещества

[0100] Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут содержать одно или более скользящих веществ. Одно или более скользящих веществ могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в
20 качестве компонента интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как интрагранулярной, так и экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте скользящее вещество присутствует в экстрагранулярной твердой композиции. В данном описании скользящим веществом называется фармацевтический эксципиент, который улучшает или оптимизирует свойства потока
25 частиц гранулированных или порошкообразных компонентов таблеток в форме частиц посредством уменьшения взаимодействия, притяжения, когезии или слипания между частицами. Фармацевтически приемлемые скользящие вещества являются нетоксичными и фармакологически неактивными веществами. Дополнительно скользящие вещества могут быть растворимыми в воде или нерастворимыми в воде.

30 **[0101]** В одном аспекте скользящие вещества могут включать в себя или могут быть выбраны из коллоидного диоксида кремния, коллоидного безводного диоксида кремния, талька или любой их комбинации. В вариантах осуществления общая концентрация скользящего вещества в твердой фармацевтической композиции может составлять от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до

1% масс., или около 0,2% масс., или около 0,25% масс., или около 0,3% масс., около 0,35% масс., или около 0,4% масс., или около 0,45% масс., или около 0,5% масс. В одном варианте осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния в количестве около 0,5% масс. от твердой композиции. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния в количестве около 0,25% масс. от твердой композиции и присутствует в экстрагранулярной композиции. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния в количестве около 0,25% масс. от твердой композиции и присутствует в экстрагранулярной композиции.

Смазочные средства

15 **[0102]** Фармацевтические эксципиенты для твердой фармацевтической композиции эрдафитиниба могут включать в себя одно или более смазочных средств. Одно или более смазочных средств могут присутствовать в твердой фармацевтической композиции в качестве компонента интрагранулярной твердой композиции, экстрагранулярной твердой композиции или как интрагранулярной, так и экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте смазочное средство присутствует в экстрагранулярной твердой композиции. В одном аспекте смазочное средство присутствует в интрагранулярной твердой композиции, и упомянутую интрагранулярную твердую композицию получают валковым прессованием. В данном описании термин «смазочное средство» относится к фармацевтическому эксципиенту, добавленному в состав таблетки, который уменьшает трение на поверхности таблетки. В вариантах осуществления смазочное средство может снижать трение между поверхностью таблетки и технологическим оборудованием, например между поверхностью таблетки и стенкой полости штампа, в котором формируется таблетка. Таким образом, смазочное средство может уменьшать трение между стенкой штампа и гранулами состава при формировании и выталкивании таблетки. Фармацевтически приемлемые смазочные средства являются нетоксичными и фармакологически неактивными веществами. Дополнительно смазочные средства могут быть растворимыми в воде или нерастворимыми в воде.

[0103] В одном аспекте смазочное средство может содержать или может быть выбрано, например, из жирной кислоты, соли жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, талька, сложного эфира глицерида, силиката металла или любой их комбинации. В вариантах осуществления смазочное средство может содержать или может быть выбрано из стеарата магния, стеариновой кислоты, силиката магния, силиката алюминия, изопропилмиристата, олеата натрия, стеароиллактата натрия, стеароилфумарата натрия, диоксида титана или их комбинаций. Примеры смазочных средств включают в себя, без ограничений, лейцин, лаурилсульфат натрия, стеарат сахарозы, борную кислоту, ацетат натрия, олеат натрия, стеарилфумарат натрия и PEG.

В другом аспекте общая концентрация смазочного вещества в твердой фармацевтической композиции может составлять от 0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 3% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс. В вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния и присутствует в интрагранулярной композиции или экстрагранулярной композиции. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния и присутствует в интрагранулярной композиции и экстрагранулярной композиции. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния в количестве около 1,5% масс. от твердой композиции. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния в количестве около 1,5% масс. от твердой композиции и присутствует в интрагранулярной композиции. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния в количестве около 1,5% масс. от твердой композиции и присутствует в экстрагранулярной композиции. В некоторых вариантах осуществления смазочное средство представляет собой стеарат магния в количестве около 1,5% масс. от твердой композиции и присутствует в интрагранулярной композиции и экстрагранулярной композиции.

Разработка состава

[0104] В настоящем документе предложены составы эрдафитиниба, в частности таблетки эрдафитиниба, которые (а) имеют высокую нагрузку лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., или в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., (b) обеспечивают приемлемую химическую стабильность эрдафитиниба, (c) поддерживают высокие

скорости производства таблеток, например в промышленном масштабе, где конкретные таблетки имеют длину (L), превышающую их диаметр (D), так что соотношение сторон (L : D) составляет более 1 : 1, в частности указанные таблетки имеют диаметр цилиндра от 1,0 мм до 3,2 мм, или от 1,5 мм до 3,1 мм, или от 2,0 мм до 2,7 мм, или от 2,5 мм до 2,7 мм, в частности в промышленных масштабах, в частности для мини-таблеток, (d) обеспечивают таблетку, которая является достаточно физически прочной, в частности пригодна для включения в систему для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, в частности в проницаемую систему, и/или (e) проявляет требуемые свойства распада и/или растворения.

10 **[0105]** Составы эрдафитиниба с диапазоном комбинаций эксципиентов, как интрагранулярных, так и экстрагранулярных, представлены в таблице 1 в примерах, в которых представлены формула 4А, формула 4В, формула 4С и формула 4D. Дополнительные составы эрдафитиниба с диапазоном комбинаций эксципиентов представлены в **таблице 3** и в примерах, в которых представлены составы 3.2, 3.3, 3.4 и 4.1.

15 **[0106]** В настоящем документе предложены твердые составы эрдафитиниба, в частности мини-таблетки эрдафитиниба, в частности с высокой нагрузкой лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс., или около 20 50% масс., или в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс. В одном варианте осуществления таблетки могут быть получены посредством процесса, который включает в себя гранулирование в кипящем слое. В одном варианте осуществления таблетки могут быть получены посредством процесса, который включает в себя валковое прессование. В одном варианте осуществления интрагранулярная твердая композиция содержит циклодекстрин, в частности гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В одном варианте осуществления состав не содержит маннит в интрагранулярной твердой композиции. В одном варианте осуществления интрагранулярная твердая композиция не содержит водорастворимый наполнитель. В одном варианте осуществления состав содержит нерастворимый в воде наполнитель, такой как, например, микрокристаллическая целлюлоза.

25 **[0107]** В одном варианте осуществления предложен процесс гранулирования в кипящем слое для получения гранул, содержащих эрдафитиниб и гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В одном аспекте способ не включает применение водорастворимого наполнителя, такого как маннит.

[0108] В настоящем документе предложены твердые составы эрдафитиниба, в частности мини-таблетки эрдафитиниба, в частности с высокой нагрузкой лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., содержащие сополимер винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллическую целлюлозу, в частности в массовом соотношении в диапазоне от 1 : 99 до 99 : 1, или от 5 : 95 до 95 : 5, или от 10 : 90 до 90 : 10, или от 20 : 80 до 80 : 20, или от 30 : 70 до 70 : 30, или от 40 : 60 до 60 : 40, или 50 : 50. Неожиданно было обнаружено, что силы выгалькивания во время таблетирования, в частности таблетирования мини-таблеток, таких как описанные в настоящем документе, уменьшаются в присутствии этой смеси. Было обнаружено, что порошковый состав, содержащий указанную смесь, обладает хорошими свойствами текучести. В одном аспекте состав дополнительно содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В одном аспекте состав не содержит маннита.

[0109] В одном варианте осуществления предложен способ получения таблеток, в частности мини-таблеток, как описано в настоящем документе, причем порошковая смесь, подлежащая таблетированию, содержит сополимер винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллическую целлюлозу, в частности в массовом соотношении в диапазоне от 1 : 99 до 99 : 1, или от 5 : 95 до 95 : 5, или от 10 : 90 до 90 : 10, или от 20 : 80 до 80 : 20, или от 30 : 70 до 70 : 30, или от 40 : 60 до 60 : 40, или 50 : 50. В одном аспекте предложен способ получения таблеток, в частности мини-таблеток, как описано в настоящем документе, причем порошковая смесь, подлежащая таблетированию, содержит эрдафитиниб, сополимер винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллическую целлюлозу, в частности при этом массовое соотношение сополимера винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллической целлюлозы составляет от 1 : 99 до 99 : 1, или от 5 : 95 до 95 : 5, или от 10 : 90 до 90 : 10, или от 20 : 80 до 80 : 20, или от 30 : 70 до 70 : 30, или от 40 : 60 до 60 : 40, или 50 : 50. В одном аспекте порошковая смесь, подлежащая таблетированию, дополнительно содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В одном аспекте порошковая смесь, подлежащая таблетированию, не содержит маннита.

[0110] В настоящем документе предложены твердые составы эрдафитиниба, в частности порошковые составы эрдафитиниба или мини-таблетки эрдафитиниба, в частности с высокой нагрузкой лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., или в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или

около 50% масс., имеющие низкое содержание мелких частиц, например содержание мелких частиц ниже 20% масс., или ниже 10% масс., или ниже 5% масс., или около или ниже 3% масс., или около или ниже 2% масс. Мелкие частицы могут увеличивать силы выталкивания во время таблетирования, в особенности во время таблетирования мини-таблеток, как описано в настоящем документе, в частности при таблетировании с высокой скоростью, такой как, например, 2500 таблеток/минута.

[0111] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен состав, в частности таблетка или мини-таблетка, содержащий эрдафитиниб, в частности с высокой нагрузкой лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., или в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., гидроксипропил-бета-циклодекстрин, сополимер винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллическую целлюлозу. В одном аспекте состав дополнительно содержит меглюмин. В одном аспекте состав не содержит маннита. В одном аспекте состав дополнительно содержит по меньшей мере один или все из скользящего вещества, такого как, например, коллоидный диоксид кремния, смазочного вещества, такого как, например, стеарат магния, связующего вещества, такого как, например, производное целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу, наполнителя, такого как, например, силицированная микрокристаллическая целлюлоза.

[0112] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен состав, в частности таблетка или мини-таблетка, содержащий эрдафитиниб, в частности с высокой нагрузкой лекарственным средством эрдафитинибом, например, в диапазоне от 40% масс. до 70% масс., или от 40% масс. до 60% масс., или от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., или в диапазоне от 45% масс. до 55% масс., или около 50% масс., гидроксипропил-бета-циклодекстрин, сополимер винилпирролидинон-винилацетат и микрокристаллическую целлюлозу. В одном аспекте состав дополнительно содержит по меньшей мере один или все из скользящего вещества, такого как, например, коллоидный диоксид кремния, смазочного вещества, такого как, например, стеарат магния, связующего вещества, такого как, например, производное целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу, наполнителя, такого как, например, силицированная микрокристаллическая целлюлоза. В одном аспекте состав не содержит стабилизатора, такого как меглюмин. В одном аспекте состав не содержит маннита.

[0113] В одном варианте осуществления состав представляет собой формулу 4А. В одном варианте осуществления состав представляет собой формулу 4В. В одном варианте осуществления состав представляет собой формулу 4С. В одном варианте осуществления состав представляет собой формулу 4D.

5 **[0114]** Соответственно, настоящее описание охватывает состав формулы 4D, причем твердая фармацевтическая композиция содержит: (a) 50% масс. свободного основания эрдафитиниба; (b) 10% масс. гидроксипропил-бета-циклодекстрина; (c) 1% масс. меглюмина; (d) 17,5% масс. микрокристаллической целлюлозы; (e) 10,75% масс. силицированной микрокристаллической целлюлозы; (f) 7,5% масс. сополимера винилпирролидон-винилацетат; (g) 0,25% масс. коллоидного диоксида кремния; (h) 1,5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы и (i) 1,5% масс. стеарата магния, причем эти весовые процентные содержания даны относительно всей твердой фармацевтической композиции. В одном аспекте данный состав может быть получен

10 способом, включающим (a) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из: (i) свободного основания эрдафитиниба в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции; (ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iv) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции и (v) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом

20 экстрагранулярные компоненты состоят по существу из: (i) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iii) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10,75% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iv) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции и (iv) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток. В одном варианте осуществления таблетка содержит 11,5 мг эрдафитиниба.

30

[0115] Соответственно, настоящее описание охватывает состав формулы 4С, причем твердая фармацевтическая композиция содержит: (а) 50% масс. свободного основания эрдафитиниба; (b) 10% масс. гидроксипропил-бета-циклодекстрина; (с) 1% масс. меглюмина; (d) 1,5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы; (е) 21,0% масс. маннита; (f) 0,25% масс. лаурилсульфата натрия; (g) 7,25% масс. микрокристаллической целлюлозы; (h) 7,25% масс. сополимера винилпирролидон-винилацетат; (i) 0,25% масс. коллоидного диоксида кремния и (j) 1,50% масс. стеарата магния, при этом эти весовые процентные содержания даны относительно всей твердой фармацевтической композиции. В одном аспекте этот состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси и (с) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток, интрагранулярные и экстрагранулярные компоненты которой приведены в примерах в **таблице 1**. В одном варианте осуществления таблетка содержит 11,5 мг эрдафитиниба.

[0116] Соответственно, настоящее описание охватывает состав формулы 4В, в котором твердая фармацевтическая композиция содержит (а) 50% масс. свободного основания эрдафитиниба; (b) 10% масс. гидроксипропил-бета-циклодекстрина; (с) 1% масс. меглюмина; (d) 24,5% масс. микрокристаллической целлюлозы; (е) 6,0% масс. силицированной микрокристаллической целлюлозы; (f) 6,0% масс. сополимера винилпирролидон-винилацетат; (g) 0,5% масс. коллоидного диоксида кремния и (h) 2,0% масс. стеарата магния, причем эти весовые процентные содержания даны относительно всей твердой фармацевтической композиции. В одном аспекте этот состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси и (с) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток, интрагранулярные и экстрагранулярные компоненты которой приведены в примерах в **таблице 1**. В одном аспекте этот состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса валкового прессования; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси и (с) таблетирование смеси с образованием

твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток, интрагранулярные и экстрагранулярные компоненты которой приведены в примерах в **таблице 1**. В одном варианте осуществления таблетка содержит 11,5 мг эрдафитиниба.

[0117] Соответственно, данное описание охватывает состав формулы 4А, в котором
5 твердая фармацевтическая композиция содержит (а) 50% масс. свободного основания эрдафитиниба; (b) 10% масс. гидроксипропил-бета-циклодекстрина; (c) 1% масс. меглюмина; (d) 10% масс. микрокристаллической целлюлозы; (e) 19% масс. безводного двухосновного фосфата кальция; (f) 8% масс. сополимера винилпирролидон-винилацетат; (g) 0,5% масс. коллоидного диоксида кремния и (h) 1,50% масс. стеарата
10 магния, причем эти весовые процентные содержания даны относительно всей твердой фармацевтической композиции. В одном аспекте этот состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с
15 образованием смеси и (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток, интрагранулярные и экстрагранулярные компоненты которой приведены в примерах в **таблице 1**. В одном аспекте этот состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса валкового прессования;
20 (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси и (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток, интрагранулярные и экстрагранулярные компоненты которой приведены в примерах в **таблице 1**. В одном варианте осуществления таблетка содержит 11,5 мг эрдафитиниба.

[0118] Соответственно, данное описание охватывает состав 4.1, в котором твердая фармацевтическая композиция содержит: (а) 50% масс. свободного основания эрдафитиниба; (b) 10% масс. гидроксипропил-бета-циклодекстрина; (c) 17,5% масс. микрокристаллической целлюлозы; (d) 11,75% масс. силицированной микрокристаллической целлюлозы; (e) 7,5% масс. сополимера винилпирролидон-винилацетат; (f) 0,25% масс. коллоидного диоксида кремния; (g) 1,5% масс.
30 гидроксипропилметилцеллюлозы и (h) 1,5% масс. стеарата магния, причем эти весовые процентные содержания даны относительно всей твердой фармацевтической композиции. В одном аспекте данный состав может быть получен способом, включающим (а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством

процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из: (i) свободного основания эрдафитиниба в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции; (ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iii) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции и (iv) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из: (i) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iii) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 11,75% масс. от твердой фармацевтической композиции; (iv) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции и (iv) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток. В одном варианте осуществления таблетка содержит 11,5 мг эрдафитиниба.

Системы для доставки лекарственного средства на основе диффузии

[0119] В настоящем документе описаны системы для доставки лекарственного средства, особенно приемлемые для эффективного высвобождения лекарственных составов, содержащих эрдафитиниб, таких как подробно описанные выше или ниже в настоящем документе. Были разработаны эти конкретные системы, в которых вместо осмотического механизма высвобождения лекарственного средства высвобождение лекарственного средства контролируется посредством диффузии лекарственного средства через проницаемый для лекарственного средства полимерный компонент, образующий часть корпуса системы.

[0120] В определенных вариантах осуществления система включает в себя проницаемый для лекарственного средства полимерный компонент или часть, которая образует часть корпуса. Например, проницаемый для лекарственного средства компонент или часть системы может представлять собой часть корпуса, образованную из материала, отличного от остальной части корпуса (например, полоса или множество полос материала, проходящих вдоль по меньшей мере части длины корпуса), так что

размер, форму (например, угол дуги), толщину и свойства материала проницаемой для лекарственного средства стеночной структуры можно выбирать для достижения требуемой скорости высвобождения лекарственного средства. В определенных вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть, 5 непроницаемая для лекарственного средства часть или как проницаемая, так и непроницаемая для лекарственного средства части образованы из термопластичных полиуретановых композиций для обеспечения (i) контролируемой диффузии лекарственного средства из системы, (ii) требуемых механических свойств (например, способности выпрямляться для введения/извлечения, достаточной мягкости, чтобы 10 хорошо переноситься в имплантированном состоянии, отсутствия повреждения трубок при небольших сжатиях/растяжениях, упругой деформации в ответ на сокращение мышцы-сжимателя (податливость)), (iii) системы, которую можно термически формовать в требуемую форму для удержания, и/или (iv) системы, которая может быть изготовлена в процессе соэкструзии.

15 **[0121]** В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть является проницаемой для свободного основания эрдафитиниба. В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть является проницаемой для свободного основания эрдафитиниба и свободного основания эрдафитиниба в смеси с HP- β -CD. В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть является проницаемой для свободного 20 основания эрдафитиниба, соли HCl эрдафитиниба и свободного основания эрдафитиниба в смеси с HP- β -CD. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой TPU на основе алифатического простого полиэфира. В некоторых 25 вариантах осуществления вышеизложенного материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой TPU на основе алифатического простого полиэфира, который представляет собой Lubrizol Tecophilic HP-60D-35 или HP-93A-100.

30 **[0122]** В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть является проницаемой для свободного основания эрдафитиниба в смеси с HP- β -CD. В некоторых вариантах осуществления проницаемая для лекарственного средства часть является проницаемой для свободного основания эрдафитиниба в смеси с HP- β -CD и является непроницаемой или практически непроницаемой для свободного основания эрдафитиниба без HP- β -CD. В некоторых вариантах осуществления любого

из вышеизложенного материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой TPU на основе алифатического простого полиэфира. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecoflex EG-80A.

5 **[0123]** Примеры материалов для проницаемой для лекарственного средства части (например, материал «полосы» проницаемой системы) включают в себя, без ограничений, термопластичные полиуретаны (TPU) на основе алифатического простого полиэфира, такие как Lubrizol Tecophilic HP-60D-35, Tecophilic HP-93A-100 и Tecoflex EG-80A. В некоторых вариантах осуществления материал проницаемой для
10 лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecophilic HP-60D-35, Tecophilic HP-93A-100 или Tecoflex EG-80A. В некоторых вариантах осуществления материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecoflex EG-80A. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой свободное основание эрдафитиниба, а материал проницаемой для
15 лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecophilic HP-60D-35 или Tecophilic HP-93A-100. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой свободное основание эрдафитиниба, при этом лекарственное средство находится в смеси с HP- β -CD, а материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecophilic HP-60D-35, Tecophilic HP-93A-
20 100 или Tecoflex EG-80A. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой свободное основание эрдафитиниба, при этом лекарственное средство находится в смеси с HP- β -CD, а материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecoflex EG-80A. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой соль
25 HCl эрдафитиниба, а материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой Lubrizol Tecophilic HP-60D-35 или Tecophilic HP-93A-100.

[0124] К примерам материалов для непроницаемой для лекарственного средства части (например, «основного» материала проницаемой системы) относятся, без ограничений, силиконовые эластомерные материалы, такие как NuSil MED-4750; TPU, такие как Lubrizol Carbothane Aliphatic PC-3575A, Tecothane Soft AR-62A, AR-75A-B20, AC-4075A-B20, Carbothane Aromatic AC-4075A, Tecothane TT-1074A, Tecoflex EG-80A; и этиленвинилацетат, такой как 3M CoTran 9712. В некоторых вариантах осуществления материал непроницаемой для лекарственного средства части выбран из
30 MED-4750, PC-3575A, PC-3575A, AR-62A, AR-75A-B20, AC-4075A-B20, AC-4075A,

TT-1074A, EG-80A и CoTran 9712. В некоторых вариантах осуществления материал непроницаемой для лекарственного средства части выбран из MED-4750, PC-3575A, PC-3575A, AR-62A, AR-75A-B20, AC-4075A-B20, AC-4075A, TT-1074A и CoTran 9712.

В некоторых вариантах осуществления материал непроницаемой для лекарственного средства части представляет собой AR-75A-B20. В некоторых вариантах осуществления материал непроницаемой для лекарственного средства части представляет собой AC-4075A-B20.

[0125] В некоторых вариантах осуществления материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой EG-80A, а материал непроницаемой для лекарственного средства части представляет собой AR-75A-B20. В некоторых вариантах осуществления материал проницаемой для лекарственного средства части представляет собой EG-80A, а материал непроницаемой для лекарственного средства части представляет собой AC-4075A-B20.

[0126] Следует понимать, что материалы серии Lubrizol Tecophilic HP представляют собой алифатические TPU на основе простого полиэфира, созданные с возможностью поглощения равновесного содержания воды до 100% от массы сухой смолы, предназначенные для экструзии, но также пригодные для обработки литьем под давлением. HP-60D-35 имеет твердость по Шору около 42D (ASTM D2240), удельный вес около 1,12 (ASTM D792), модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) 4000 (ASTM D790), предел прочности при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 7800 в сухом и 4900 во влажном состоянии (ASTM D412), предельное удлинение (%) около 450 в сухом и 390 во влажном состоянии (D412); и водопоглощение (% по методу Lubrizol) около 35. HP-93A-100 имеет твердость по Шору около 83A (ASTM D2240), удельный вес около 1,13 (ASTM D792), модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) 2900 (ASTM D790), предел прочности при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 2200 в сухом и 1400 во влажном состоянии (ASTM D412), предельное удлинение (%) около 1040 в сухом и 620 во влажном состоянии (D412) и водопоглощение (% по методу Lubrizol) около 100.

[0127] Следует понимать, что материалы Lubrizol Tecoflex представляют собой TPU на основе алифатического простого полиэфира, пригодные для обработки посредством экструзии и литья под давлением. EG-80A имеет твердость по Шору около 72A (ASTM D2240), удельный вес около 1,04 (ASTM D792), модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) 1000 (ASTM D790), предел прочности при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 5800 (ASTM D412), предельное удлинение (%) около 660 (D412);

модуль упругости при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 300 при 100% удлинении, около 500 при 200% удлинении и около 800 при 300% удлинении (ASTM D412) и усадку в форме (дюйм/дюйм) около 0,008–0,012 (ASTM D955).

5 **[0128]** Следует понимать, что материалы серии Lubrizol Aromatic Carbothane AC представляют собой рентгеноконтрастные (20% наполнителя BaSO₄) ароматические TPU на основе поликарбоната, пригодные для обработки посредством экструзии или
 10 литья под давлением. AC-4075A-B20 имеет твердость по Шору около 78A (ASTM D2240), удельный вес около 1,38 (ASTM D792), предел прочности при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 8300 (ASTM D412), предельное удлинение (%) около 400 (D412); модуль упругости при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 560 при 100%
 15 удлинении, около 1300 при 200% удлинении и около 3400 при 300% удлинении (ASTM D412); модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) около 1800, теплостойкость по Вика (°C) около 55 и усадку в форме (дюйм/дюйм) (1" × 0,25" × 6" бар) около 0,011 (ASTM D955).

15 **[0129]** Следует понимать, что материалы Lubrizol Tecothane Soft представляют собой TPU на основе ароматических сложных полиэфирных углеводов, пригодные для обработки экструзией или литьем под давлением. AR-75A имеет твердость по Шору около 79A (ASTM D785), удельный вес около 1,03 (ASTM D792), предел
 20 прочности на растяжение (фунтов на кв. дюйм) около 2000 (ASTM D412), предельное удлинение (%) около 530 (ASTM D412), модуль упругости при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 730 при 100% удлинении, около 1000 при 200% удлинении и около 1300 при 300% удлинении (ASTM D412); модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) около 2500 (ASTM 790); температуру размягчения по Вика (°C) около 75 и усадку в форме (дюйм/дюйм) (1" × 0,25" × 6" бар) около 0,08 (ASTM D955). AR-75A-
 25 B20 представляет собой AR-75A с 20% наполнителя BaSO₄ и может быть изготовлен, например, компанией Compounding Solutions.

[0130] Дополнительно следует понимать, что вышеупомянутые результаты тестов для материалов Lubrizol Tecophilic HP, Tecoflex, Aromatic Carbothane AC и Tecothane Soft аппроксимированы на основе небольших образцов TPU; поэтому свойства этих
 30 материалов могут демонстрировать небольшие отличия от свойств, перечисленных в настоящем документе.

[0131] В одном аспекте, как показано на **ФИГ. 1**, предусмотрена система **100** для доставки лекарственного средства, которая содержит трубчатый корпус, имеющий просвет-резервуар **106** для лекарственного средства, ограниченный стеночной

структурой **104**, причем (i) по меньшей мере часть стеночной структуры **104** является водопроницаемой, и (ii) по меньшей мере часть стеночной структуры является проницаемой для лекарственного средства (содержащегося в блоке **108** лекарственного средства), так что лекарственное средство высвобождается *in vivo* посредством диффузии через проницаемую для лекарственного средства часть стеночной структуры **104**. В определенных вариантах осуществления, как дополнительно описано ниже, стеночная структура содержит первую и вторую стеночные структуры, которые вместе образуют корпус. В настоящем документе фраза «диффузия через проницаемую для лекарственного средства часть» (например, через «вторую стеночную структуру») относится к лекарственному средству, высвобождаемому при прохождении через материал, образующий стенку, посредством молекулярной диффузии, а не при прохождении через отверстие или открытую структуру, проходящую через эту стенку.

[0132] В одном аспекте, как показано на **ФИГ. 2**, предусмотрена система **200** для доставки лекарственного средства, которая содержит корпус с первой стеночной структурой **206**, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой **205**, образованной из второго материала, которые смежны друг с другом и вместе образуют трубку, образующую просвет-резервуар **208** для лекарственного средства, причем (i) вторая стеночная структура **205** или как первая стеночная структура **206**, так и вторая стеночная структура **205** являются проницаемыми для воды, и (ii) первая стеночная структура **206** является непроницаемой для лекарственного средства, а вторая стеночная структура **205** является проницаемой для лекарственного средства, так что лекарственное средство может высвободиться *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру **205**. В настоящем документе термин «непроницаемая для лекарственного средства» относится к стенке, по существу непроницаемой для солубилизированного лекарственного средства, так что никакое значительное количество солубилизированного лекарственного средства не может продиффундировать через нее в течение периода терапии, при котором система размещена *in vivo*.

[0133] В определенных вариантах осуществления трубка имеет цилиндрическую или другую приемлемую форму или конструкцию. В настоящем документе термин «цилиндрический» при применении в отношении трубчатого корпуса относится к корпусу, имеющему по существу цилиндрическую внешнюю стенку. В некоторых вариантах осуществления система является «закрытой» и, следовательно, не имеет

отверстия; высвобождение лекарственного средства происходит только посредством диффузии через вторую структуру стенки.

5 **[0134]** В некоторых вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 2** и **3**, первая стеночная структура **206/306** и вторая стеночная структура **205/305** смежны друг с другом и вместе образуют цилиндрическую трубку. Например, указанные системы могут быть образованы с использованием процесса соэкструзии или 3D-печати, так что первая и вторая стеночные структуры образованы как одно целое. В одном варианте осуществления соэкструдированные первая и вторая стеночные структуры представляют собой термопластичные полимеры, обладающие требуемыми

10 свойствами.

[0135] Как показано на **ФИГ. 3**, первая стеночная структура **306** и вторая стеночная структура **305** вместе образуют цилиндрическую трубку, имеющую просвет **308**, в котором содержится лекарственный состав. Вторая стеночная структура **305** представлена в форме продольной полосы, проходящей вдоль по меньшей мере части

15 длины первой стеночной структуры **306** и проницаемой для лекарственного средства, в то время как первая стеночная структура **306** непроницаема для лекарственного средства. В определенных вариантах осуществления в одной системе может применяться множество проницаемых для лекарственного средства полос. В определенных вариантах осуществления в одной системе может применяться одна

20 проницаемая полоса. Таким образом, размер, форма, толщина и свойства материала второй стеночной структуры могут быть выбраны для достижения требуемой скорости высвобождения лекарственного средства.

[0136] В предпочтительном варианте осуществления, как дополнительно описано ниже, система может упруго деформироваться между низкопрофильной формой для

25 установки (например, относительно выпрямленной формой), подходящей для введения через уретру пациента и в мочевого пузырь пациента, и относительно расширенной формой для удержания (например, формой кренделя, формой биовальной спирали, S-образной формой и т. д.), подходящей для удержания внутри мочевого пузыря.

[0137] В некоторых вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 7А–7В**,

30 система дополнительно содержит просвет **734** под рамку для удержания. В некоторых вариантах осуществления просвет под рамку для удержания содержит упругую проволоку, такую как нитиноловая проволока. В определенных других вариантах осуществления просвет под рамку для удержания заполнен упругим полимером с задаваемой формой.

[0138] В других вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 1–3** и **8**, система не содержит просвет под рамку для удержания либо рамку для удержания или проволоку. Вместо этого материал корпуса выполнен с возможностью упругой деформации между выпрямленной формой и формой для удержания в отсутствие рамки для удержания или проволоки. В определенных вариантах осуществления трубчатый корпус проходит термообработку для придания ему спиральной формы или другой формы для удержания. Таким образом, в указанных вариантах осуществления конструкция и изготовление системы упрощаются, и общий размер системы сводится к минимуму (или можно увеличить полезную нагрузку лекарственным средством, если размер системы остается постоянным). В вариантах осуществления без рамки для удержания материал трубчатого корпуса выполняет функции (i) образования просвета-резервуара для лекарственного средства, (ii) контроля высвобождения лекарственного средства и (iii) удержания системы в мочевом пузыре после установки.

[0139] В одном варианте осуществления, как показано на **ФИГ. 7А–7В**, предложена система **700** для доставки лекарственного средства, которая содержит удлиненный упругий корпус **702**, имеющий просвет-резервуар **704** для лекарственного средства, проходящий между первым концом **706** и вторым концом **708**. Упругий корпус **702** образован трубчатой стеночной структурой **710**, которая содержит первую стеночную структуру **716** и вторую стеночную структуру **724**, которые смежны друг с другом и вместе образуют трубку, образующую просвет-резервуар **704** для лекарственного средства, причем (i) вторая стеночная структура **724** или как первая стеночная структура **716**, так и вторая стеночная структура **724** являются проницаемыми для воды, и (ii) первая стеночная структура **716** является непроницаемой для лекарственного средства, а вторая стеночная структура **724** является проницаемой для лекарственного средства, так что лекарственное средство высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру **724**.

[0140] В вариантах осуществления, в которых первая и вторая стеночные структуры вместе образуют цилиндрическую трубку, для герметизации концов трубки после загрузки лекарственного средства могут применяться любые приемлемые концевые заглушки или закупоривающие устройства или термически сформированные уплотнения. Эти концевые заглушки / закупоривающие устройства гарантируют, что проницаемые для лекарственного средства полимерные части, образующие часть внешней трубки, являются единственным путем высвобождения лекарственного средства.

[0141] В некоторых вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 2 и 3**, стенка **206, 205/306, 305** имеет по существу постоянную толщину по своей окружности. Например, внутренний диаметр **210/310** и внешний диаметр **212/312** первой и второй стеночных структур **206, 205/306, 305** (которые вместе образуют цилиндрическую трубку) являются одинаковыми. В других вариантах осуществления стенка может иметь переменную толщину по окружности стенки.

[0142] Таким образом, для систем, описанных в настоящем документе, высвобождение лекарственного средства контролируют по диффузии лекарственного средства через проницаемый для лекарственного средства компонент, образующий часть корпуса системы. Проницаемая для лекарственного средства стеночная структура может иметь такие расположение, размеры и свойства материала, чтобы обеспечивать требуемую скорость контролируемой диффузии лекарственного средства из системы.

[0143] Конкретный материал и угол дуги проницаемой для лекарственного средства части или стеночной структуры могут быть выбраны для достижения конкретного профиля высвобождения лекарственного средства, т. е. скорости проникновения воды и лекарственного средства. В настоящем документе фраза «угол дуги» относится к угловому размеру дуги окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

[0144] Например, в определенных вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 2 и 3**, вторая стеночная структура **205/305** составляет менее 90 процентов площади поперечного сечения трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки. В одном варианте осуществления вторая стеночная структура составляет менее 50 процентов площади поперечного сечения трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

В одном варианте осуществления вторая стеночная структура составляет менее 25 процентов площади поперечного сечения трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

[0145] В определенных вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 2, 3, 7А–В и 8**, первая и вторая стеночные структуры, которые образуют трубку, ограничивающую просвет-резервуар для лекарственного средства, смежны друг с другом двумя контактирующими краями, так что стеночные структуры в совокупности образуют трубку, образующую просвет-резервуар для лекарственного средства. В этих вариантах осуществления два контактирующих края расположены под углом дуги от около 15 градусов до около 270 градусов окружности трубки на поперечном сечении,

выполненном перпендикулярно продольной оси трубки. В настоящем документе фраза «около» применительно к углам дуги второй стеночной структуры относится к углу дуги плюс или минус 3 градуса.

[0146] В одном варианте осуществления, как показано на **ФИГ. 2**, вторая стеночная структура **205** имеет угол **214** дуги около 60 градусов окружности цилиндрической трубки **200** на поперечном сечении. В одном варианте осуществления, как показано на **ФИГ. 3**, вторая стеночная структура **305** имеет угол **314** дуги около 30 градусов окружности цилиндрической трубки **300** на поперечном сечении. В одном варианте осуществления вторая стеночная структура имеет угол дуги от около 15 градусов до около 270 градусов. Как будет дополнительно описано ниже, в определенных вариантах осуществления вторая стеночная структура имеет угол дуги от около 45 градусов до около 90 градусов, от около 150 градусов до около 270 градусов или от около 210 градусов до около 270 градусов, например около 45 градусов, около 90 градусов, около 180 градусов и около 240 градусов. В определенных вариантах осуществления вторая стеночная структура имеет угол дуги около 45 градусов, около 90 градусов, около 180 градусов, около 240 градусов или около 270 градусов.

[0147] Вторая стеночная структура может быть расположена на внутренней кривизне (0 градусов), внешней кривизне (180 градусов), на верхней части (90 градусов) или между ними, когда система имеет форму для удержания, как показано на **ФИГ. 1**. Верхнее (90 градусов) расположение может быть предпочтительным, когда вторая стеночная структура образована из материала, который значительно набухает после поглощения воды.

[0148] Соответственно, были разработаны трубчатые системы, которые выполнены с возможностью уменьшения или контроля скоростей высвобождения лекарственного средства без негативного изменения механических свойств и подходящих для установки и переносимости системы размеров. В некоторых вариантах осуществления конструкции снижают скорости высвобождения лекарственного средства за счет уменьшения длины проницаемой (-ых) для лекарственного средства области (-ей), так что ее длина распространяется только на часть общей длины системы. Таким образом, для оптимизации скорости высвобождения лекарственного средства из системы можно использовать увеличенные углы дуги проницаемой для лекарственного средства области (-ей). Кроме того, посредством уменьшения длины проницаемой для лекарственного средства области можно применять меньше проницаемого для

лекарственного средства материала для снижения скорости высвобождения лекарственного средства по сравнению с обычными системами.

[0149] После загрузки лекарственного средства в просвет-резервуар для лекарственного средства для герметизации/закрытия первого и второго концов просвета-резервуара для лекарственного средства можно применять любые приемлемые концевые заглушки / закупоривающие устройства или термически сформированные уплотнения. Эти концевые заглушки / закупоривающие устройства гарантируют, что второй материал, образующий часть упругого корпуса, будет единственным путем высвобождения лекарственного средства. В определенных вариантах осуществления концевые заглушки образованы из первого материала (т. е. материала, образующего первую стеночную структуру), непроницаемого для лекарственного средства.

[0150] В вышеуказанных вариантах осуществления первый материал или первая стеночная структура, второй материал или первая стеночная структура, или оба образованы из водопроницаемого материала. В предпочтительном варианте осуществления, как описано выше со ссылкой на твердые составы эрдафитиниба, лекарственное средство находится в твердой форме (например, таблетка или множество таблеток), и по меньшей мере часть трубчатого корпуса является водопроницаемой для обеспечения солюбилизации лекарственного средства *in vivo* в просвете-резервуаре для лекарственного средства. В вариантах осуществления первый материал или первая стеночная структура могут быть единственной водопроницаемой частью. В других вариантах осуществления как первый, так и второй материалы / стеночные структуры могут быть водопроницаемыми.

[0151] Материал (-ы) для стеночных структур настоящих систем может (могут) быть выбран (-ы) из разнообразных приемлемых материалов на основе термопластичного полиуретана (TPU). В частности, первый материал, образующий первую стеночную структуру (т. е. материал, непроницаемый для лекарственного средства, содержащегося в резервуаре для лекарственного средства), может представлять собой ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната (например, CARBOTHANE™ TPU, такой как AC-4075A, доступный в продаже от компании Lubrizol) или термопластичный полиуретан на основе ароматического углеводорода — сложного полиэфира (например, TECOTHANE™ TPU, такой как AR-75A, доступный в продаже от компании Lubrizol). Например, полиуретаны CARBOTHANE представляют собой циклоалифатические полимеры и

относятся к типам, полученным из полиолов на основе поликарбоната. Общая структура полиольного сегмента представлена как $O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$. AC-4075A имеет дюрометрическую твердость по Шору 77A, удельный вес 1,19, модуль упругости при изгибе 1500 фунтов на кв. дюйм и предельное удлинение 400%. AR-75A имеет дюрометрическую твердость по Шору 79A, удельный вес 1,03, модуль упругости при изгибе 2500 фунтов на кв. дюйм и предельное удлинение 530%. В частности, второй материал, образующий вторую стеночную структуру (т. е. материал, проницаемый для лекарственного средства, содержащегося в резервуаре для лекарственного средства), может представлять собой термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира (например, TECOFLEX™ TPU, такой как EG-80A, доступный в продаже от компании Lubrizol). Например, полиуретаны TECOFLEX представляют собой циклоалифатические полимеры и относятся к типам, полученным из полиолов на основе простых полиэфиров. Общая структура полиольного сегмента представлена как $O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$. EG-80A имеет дюрометрическую твердость по Шору 72A, удельный вес 1,04, модуль упругости при изгибе 1000 фунтов на кв. дюйм и предельное удлинение 660%. TPU могут дополнительно содержать рентгеноконтрастный агент, такой как сульфат бария, например AC-4075A-B20, который представляет собой ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, имеющий 20% нагрузку сульфатом бария.

[0152] В одном варианте осуществления внутренний диаметр цилиндрической трубки может составлять от около 1,0 мм до около 2,5 мм. В одном варианте осуществления внешний диаметр цилиндрической трубки составляет от около 2,0 мм до около 4,1 мм. В одном варианте осуществления толщина первой стеночной структуры, второй стеночной структуры или обеих стеночных структур составляет от около 0,2 мм до около 1,0 мм.

[0153] Таким образом, по сравнению с системами для доставки лекарственного средства, в которых используется гомогенный материал (например, смесь проницаемых и непроницаемых термопластичных материалов) для образования проницаемой для лекарственного средства трубки, механические свойства трубки, в которой используется двойная стеночная структура (например, варианты осуществления с проницаемой для лекарственного средства полосой), могут быть отделены от свойств высвобождения лекарственного средства (например, диффузии) трубки. Например, в трубке из одного материала изменение материала трубки по своей сути влияет как на

механические, так и на диффузионные свойства системы. Возможность управления скоростью высвобождения с помощью углового размера полосы может иметь дополнительное преимущество, которое заключается в том, что внешний диаметр системы не изменяется; напротив, при контроле посредством изменения толщины

5 стенки она может стать слишком толстой, чтобы проходить через уретру, или слишком тонкой, чтобы обеспечить требуемую механическую прочность системы. Более того, свойства высвобождения лекарственного средства для смешанного полимера может быть сложно спрогнозировать. Кроме того, часто бывает сложно получить

10 действительно однородную смесь при смешивании двух термопластиков. Таким образом, для модуляции скорости высвобождения лекарственного средства с помощью указанной трубчатой системы доставки лекарственного средства требуются эксперименты. Напротив, двойная стеночная структура, описанная в настоящем документе, может обеспечивать повышенную гибкость при оптимизации к конкретной скорости высвобождения лекарственного средства из системы для доставки.

15 **[0154]** Для применения в мочевом пузыре очень важно, чтобы система была эластичной (например, легко сгибалась, была мягкой по ощущениям) во время сокращения мышцы-сжимателя, чтобы избежать или свести к минимуму дискомфорт и раздражение у пациента. Таким образом, дюрометрические параметры первого и

20 второго материалов структуры важны, и при создании корпуса системы заданного размера с сохранением подходящей эластичности в мочевом пузыре доля материала высокой твердости может быть ограничена. Например, приемлемые первые материалы стенки, такие как TECOTHANE или CARBOTHANE, могут иметь твердость по Шору более 70A, например от 77A до 65D, тогда как подходящие вторые материалы стенки, такие как TECOFLEX, могут иметь твердость по Шору менее 90A или менее 80A,

25 например 72A. В некоторых вариантах осуществления первый материал имеет значение твердости по Шору от 70A до 80A, а второй материал имеет значение твердости по Шору от 70A до 75A. Таким образом, в определенных вариантах осуществления второй материал стенки имеет твердость по Шору, которая меньше

30 твердости по Шору первого материала стенки, причем оба материала стенки имеют твердость по Шору менее 80A. Соответственно, с точки зрения достижения требуемых механических свойств трубки преимущество может заключаться в использовании комбинации двух разных полимерных материалов, а не в изготовлении корпуса системы полностью из разбухающего в воде гидрофильного проницаемого для лекарственного средства второго материала.

[0155] В вариантах осуществления системы, описанные в настоящем документе, выполнены с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лекарственного средства, где скорость высвобождения лекарственного средства из системы для доставки лекарственного средства имеет нулевой порядок в течение по меньшей мере 36 часов. В одном варианте осуществления скорость высвобождения лекарственного средства из системы для доставки лекарственного средства сохраняет по существу нулевой порядок в течение по меньшей мере 7 дней. В вариантах осуществления система выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лекарственного средства в течение периода от 2 дней до 6 месяцев, например от 2 дней до 90 дней, от 7 дней до 30 дней или от 7 дней до 14 дней. Желательно, чтобы скорость высвобождения лекарственного средства из системы для доставки лекарственного средства имела нулевой порядок в течение по меньшей мере 7 дней, например от 7 до 14 дней, или дольше, например до 3 месяцев или 90 дней. В определенных вариантах осуществления система выполнена с возможностью начала высвобождения лекарственного средства после времени задержки. В определенных вариантах осуществления время задержки может составлять по меньшей мере около 30 минут, от около 12 часов до около 24 часов или до около 2 дней. Эти системы могут быть эффективными для высвобождения терапевтически эффективного количества лекарственного средства в течение периода до 6 месяцев или до 3 месяцев (90 дней).

[0156] Как будет более подробно описано ниже, лекарственный состав, такой как представленный в настоящем описании, расположен в просвете-резервуаре для лекарственного средства, образованном первой и второй стеночными структурами. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления лекарственное средство представляет собой фармацевтический состав на основе эрдафитиниба, как описано в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 1 мг/сут до 10 мг/сут, в зависимости от требуемой схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 1 мг/сут до 2 мг/сут. В указанных вариантах осуществления два контактных края могут быть расположены под углом дуги от 45 градусов до 90 градусов. В некоторых вариантах осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 4 мг/сут до 6 мг/сут. В указанных вариантах осуществления два контактных края могут быть расположены под углом дуги от 150 градусов до 270 градусов.

[0157] В одном варианте осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 1 мг/сут, и два контактных края расположены под углом дуги около 45 градусов. В другом варианте осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактных края расположены под углом дуги около 90 градусов. В другом варианте осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактных края расположены под углом дуги около 180 градусов. В одном варианте осуществления система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут, и два контактных края расположены под углом дуги около 240 градусов. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от рН в диапазоне рН от 5 до 7. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от рН в диапазоне рН от 5,5 до 7. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от рН в диапазоне рН от 5,5 до 8. В определенных вариантах осуществления скорости высвобождения сохраняются в течение периода до 6 месяцев, в частности до 3 месяцев или 90 дней.

[0158] В одном варианте осуществления предложена система для доставки лекарственного средства, которая имеет (i) корпус, образующий просвет-резервуар для лекарственного средства и просвет под рамку для удержания, (ii) множество таблеток, содержащих эрдафитиниб, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, и (iii) нитиловую проволочную форму (рамку для удержания), расположенную в просвете под рамку для удержания. Просвет-резервуар для лекарственного средства образован/ограничен первой стеночной структурой (основой), образованной из первого материала, который представляет собой термопластичный полиуретан на основе углеводорода — ароматического сложного полиэфира, в частности АС-4075А-В20, и второй стеночной структурой (полосой), образованной из второго материала, полученного из термопластичного полиуретана на основе алифатического простого полиэфира, в частности EG-80А, где первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом по двум контактирующим краям и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства. В одном варианте осуществления закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства содержит множество таблеток, в частности множество мини-

таблеток, в частности мини-таблеток эрдафитиниба, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба в просвете-резервуаре для лекарственного средства составляет около 500 мг. В одном варианте осуществления просвет-резервуар для лекарственного средства содержит около 44

5 мини-таблеток эрдафитиниба, в частности таблеток эрдафитиниба, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления множество таблеток состоит из 44 мини-таблеток, содержащих в общей сложности около 500 мг эрдафитиниба. В

10 одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 90 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 2 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 180 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 4 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 210–270 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 6 мг/сут. В одном варианте осуществления

15 угловой размер полосы составляет 45 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 1 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 90 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 2 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 90 градусов, а

20 средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 2 мг/сут при pH от около 5 до около 6,8 и приблизительно 1 мг/сут при pH около 8. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 180 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 4 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 180

25 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 4 мг/сут при pH от около 5 до около 6,8 и приблизительно 2 мг/сут при pH около 8. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 210–270 градусов, в частности 270 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 6 мг/сут. В одном варианте

30 осуществления угловой размер полосы составляет 210–270 градусов, в частности 270 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 6 мг/сут при pH от около 5 до около 6,8 и приблизительно 3 мг/сут при pH около 8. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 45 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет

приблизительно 1 мг/сут. В одном варианте осуществления угловой размер полосы составляет 45 градусов, а средняя скорость высвобождения эрдафитиниба из системы составляет приблизительно 1 мг/сут при рН от около 5 до около 6,8 и приблизительно 0,5 мг/сут при рН около 8. В одном варианте осуществления таблетки имеют формулу 4D, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления таблетки имеют формулу 4С, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления таблетки имеют формулу 4В, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления таблетки имеют формулу 4А, как описано в настоящем документе.

Другие аспекты систем для доставки лекарственного средства

[0159] В определенных вариантах осуществления системы выполнены с возможностью внутрипузырной вставки и удержания у пациента. Например, системы могут упруго деформироваться между относительно низкопрофильной (например, выпрямленной) формой, подходящей для введения через просвет в полость тела пациента, как показано на **ФИГ. 7А–Б**, и относительно раскрытой формой для удержания, подходящей для удержания системы в полости тела, например мочевом пузыре, как показано на **ФИГ. 1, 4, 5 и 6А**. Относительно раскрытая форма может включать в себя пару перекрывающихся спиралей, иногда называемых формой «кренделя». В конкретных вариантах осуществления концы удлиненной системы по существу лежат в пределах границ биовальной формы.

[0160] Например, находясь в раскрытой форме для удержания после размещения в мочевом пузыре, системы могут сопротивляться выведению под действием сил во время мочеиспускания или других сил. После высвобождения лекарственного средства системы можно удалять, например с помощью цистоскопа и щипцов, или они могут быть биоразлагаемыми, по меньшей мере частично, чтобы избежать процедуры извлечения.

[0161] Система может быть загружена по меньшей мере одним лекарственным средством в форме одного или более блоков лекарственного средства, таких как таблетки, описанные в тексте данного описания. Формы композиций твердых лекарственных средств, такие как таблетки, могут обеспечивать относительно большой объем полезной нагрузки лекарственного средства по отношению к общему объему системы и потенциально повышать стабильность лекарственных средств во время транспортировки, хранения, перед применением или перед высвобождением

лекарственного средства. Однако твердые лекарственные средства могут нуждаться в солюбилизации *in vivo*, чтобы диффундировать через проницаемый для лекарственного средства компонент в окружающие ткани или полость пациента в терапевтически эффективном количестве. Просвет-резервуар для лекарственного средства может содержать в удлиненной форме несколько описанных таблеток лекарственного средства, последовательно расположенных край к краю. В некоторых вариантах осуществления система содержит от около 10 до 100 цилиндрических таблеток лекарственного средства (например, 44 таблетки), таких как мини-таблетки, которые могут быть последовательно загружены в просвет-резервуар для лекарственного средства. В одном аспекте таблетки являются такими, как описано в настоящем документе. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4А. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4В. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4С. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4D.

[0162] Системы могут быть введены пациенту с применением цистоскопа или катетера или любого другого приемлемого или индивидуально разработанного устройства для введения. Как правило, цистоскоп для взрослого человека имеет внешний диаметр около 5 мм и рабочий канал, имеющий внутренний диаметр от около 2,4 мм до около 2,6 мм. В вариантах осуществления цистоскоп может иметь рабочий канал с большим внутренним диаметром, например внутренним диаметром 4 мм или более. Таким образом, система может быть относительно небольшой по размеру. Например, когда система упруго деформирована в относительно выпрямленную форму, система для взрослого пациента может иметь общий внешний диаметр менее около 2,6 мм, например от около 2,0 мм до около 2,4 мм. В дополнение к возможности введения относительно небольшой размер системы может также уменьшать дискомфорт для пациента и травму мочевого пузыря. В одном варианте осуществления общая конфигурация системы способствует переносимости *in vivo* для большинства пациентов. В конкретном варианте осуществления система выполнена для обеспечения переносимости на основе характеристик мочевого пузыря и конструктивных особенностей, описанных в патенте США № 11,065,426.

[0163] Внутри трехмерного пространства, занимаемого системой в форме для удержания, максимальный размер системы в любом направлении предпочтительно составляет менее 10 см, приблизительный диаметр заполненного мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления максимальный размер системы в любом

направлении может составлять менее около 9 см, например около 8 см, 7 см, 6 см, 5 см, 4,5 см, 4 см, 3,5 см, 3 см, 2,5 или менее. В конкретных вариантах осуществления максимальный размер системы в любом направлении составляет менее около 7 см, например около 6 см, 5 см, 4,5 см, 4 см, 3,5 см, 3 см, 2,5 см или менее. В

5 предпочтительных вариантах осуществления максимальный размер системы в любом направлении составляет менее около 6 см, например около 5 см, 4,5 см, 4 см, 3,5 см, 3 см, 2,5 см или менее. Более конкретно, трехмерное пространство, занимаемое системой, определяется тремя перпендикулярными направлениями. Вдоль одного из этих направлений система имеет свой максимальный размер, а вдоль двух других
10 направлений система может иметь меньшие размеры. Например, меньшие размеры в двух других направлениях могут составлять менее около 4 см, например около 3,5 см, 3 см, 2,5 см или менее. В предпочтительном варианте осуществления система имеет размер по меньшей мере в одном из этих направлений, составляющий менее 3 см.

[0164] В некоторых вариантах осуществления система может иметь разные размеры
15 по меньшей мере в двух из трех направлений, а в некоторых случаях в каждом из трех направлений, так что система имеет неравномерную форму. Из-за неравномерной формы система может иметь возможность перехода в ориентацию с уменьшенным сжатием в пустом мочевом пузыре, который также имеет неравномерную форму. Иными словами, конкретная ориентация системы в пустом мочевом пузыре может
20 позволить системе оказывать меньшее контактное давление на стенку мочевого пузыря, что делает систему более переносимой для пациента.

[0165] Общая форма системы может позволять системе переориентироваться
внутри мочевого пузыря, чтобы уменьшать ее зацепление или контакт со стенкой мочевого пузыря. Например, общая внешняя форма системы может быть изогнутой, и
25 все или большинство внешних или открытых поверхностей системы могут быть по существу закругленными. Система также может быть по существу лишена острых краев, а ее внешние поверхности могут быть образованы из материала, который имеет пониженный фрикционный контакт со стенкой мочевого пузыря. Указанная конфигурация может позволять системе перемещаться внутри пустого мочевого пузыря
30 так, чтобы система оказывала более низкое контактное давление на стенку мочевого пузыря. Иными словами, система может скользить или катиться относительно стенки мочевого пузыря в более низкоэнергетическое положение, что означает положение, в котором система испытывает меньшее сжатие.

[0166] В одном варианте осуществления система, как правило, имеет плоскую форму, даже несмотря на то что занимает трехмерное пространство. Указанная система может образовывать второстепенную ось, вокруг которой система по существу симметрична, и главную ось, которая по существу перпендикулярна второстепенной

5 Система может иметь максимальный размер в направлении главной оси, не превышающий около 6 см, а в конкретных вариантах осуществления составляющий менее 5 см, например около 4,5 см, около 4 см, около 3,5 см, около 3 см или менее. Система может иметь максимальный размер в направлении второстепенной оси, который не превышает около 4,5 см, а в конкретных вариантах осуществления

10 составляет менее 4 см, например около 3,5 см, около 3 см или менее. Система изогнута по существу по всему своему внешнему периметру как в главной плоскости поперечного сечения, так и во второстепенной плоскости поперечного сечения. Иными словами, общая внешняя форма системы изогнута, а форма поперечного сечения системы закруглена. Таким образом, система по существу не имеет краев, за

15 исключением краев на двух плоских концах, которые полностью защищены внутри системы, когда система лежит в плоскости. Эти характеристики позволяют системе переориентироваться в положение пониженного сжатия при нахождении в пустом мочевом пузыре.

[0167] Система также может быть достаточно малой в форме для удержания, чтобы

20 обеспечивать подвижность внутри мочевого пузыря. В частности, система в развернутом состоянии может быть достаточно малой, чтобы перемещаться внутри мочевого пузыря, например свободно или беспрепятственно перемещаться по всему мочевому пузырю в большинстве условий наполненности мочевого пузыря, облегчая переносимость системы пациентом. Свободное перемещение системы также облегчает

25 равномерную доставку лекарственного средства по всему мочевому пузырю.

[0168] Система также может быть выполнена с возможностью обеспечения плавучести, например с применением для компонентов корпуса конструкционных

30 материалов, имеющих низкую плотность, и/или посредством включения в корпус газов или газообразующих материалов, как описано, например, в патенте США № 9,457,176. Как правило, система в сухом и загруженном лекарственным средством состоянии может иметь плотность в диапазоне от около 0,5 г/мл до около 1,5 г/мл, например от около 0,7 г/мл до около 1,3 г/мл. В некоторых вариантах осуществления система в сухом и загруженном лекарственным средством состоянии имеет плотность менее

1 г/мл.

[0169] В одном варианте осуществления система для внутрипузырной доставки лекарственного средства является небiorазлагаемой. В другом варианте осуществления система для внутрипузырной доставки лекарственного средства может быть выполнена полностью или частично биоразлагаемой, так что после высвобождения лекарственного состава не требуется эксплантация или извлечение системы. В некоторых вариантах осуществления система является частично биоразлагаемой, так что система после частичного разложения распадается на неразлагаемые фрагменты, достаточно малые для естественного выведения из мочевого пузыря. Например, системы, описанные в настоящем документе, могут быть сконструированы так, чтобы они соответствовали характеристикам, описанным в патенте США № 8,690,840.

[0170] Системы для доставки лекарственного средства стерилизуют перед введением пациенту. В одном варианте осуществления систему стерилизуют с применением приемлемого способа, такого как гамма-облучение или стерилизация этиленоксидом, хотя могут применяться и другие способы стерилизации.

[0171] Описанные в настоящем документе системы могут включать в себя рентгеноконтрастную часть или структуру для облегчения детектирования или наблюдения за системой (например, посредством рентгеновской томографии или рентгеноскопии) медработником в рамках процедуры имплантации или извлечения. В одном варианте осуществления корпус сконструирован из материала, который включает в себя рентгеноконтрастный материал-наполнитель, такой как сульфат бария или другой рентгеноконтрастный материал, известный специалистам в данной области. Некоторые корпуса можно сделать рентгеноконтрастными посредством примешивания рентгеноконтрастных наполнителей, таких как сульфат бария или другой приемлемый материал, во время обработки материала, из которого образуют корпус.

Рентгеноконтрастный материал может быть связан с рамкой для удержания в тех вариантах осуществления, которые включают в себя рамку для удержания. Для визуализации системы *in vivo* можно применять ультразвуковую визуализацию или рентгеноскопию.

[0172] В некоторых вариантах осуществления компонент устройства системы содержит непроницаемый для лекарственного средства материал основы и проницаемый для лекарственного средства материал полосы, и материал основы представляет собой TPU, содержащий 20% наполнителя BaSO₄, такой как материалы

Carbothane™ AC-4075A-B20 или Tecothane™ AR-75A-B20 от компании Lubrizol. (Lubrizol Life Science (г. Вифлеем, штат Пенсильвания, США)).

[0173] Система для доставки лекарственного средства может дополнительно включать в себя элемент для извлечения, такой как струна, петля или другая структура, которая облегчает извлечение системы из организма пациента. В одном случае система может быть извлечена из мочевого пузыря посредством зацепления струны и вытягивания системы через уретру. Система может быть выполнена с возможностью принятия относительно узкой или линейной формы при вытягивании системы посредством элемента для извлечения в просвет катетера или цистоскопа или в уретру.

Удержание системы в полости тела

[0174] Системы, описанные в настоящем документе, выполнены с возможностью упругой деформации между относительно низкопрофильной (например, выпрямленной или неспиральной) формой, подходящей для введения через просвет в мочевой пузырь (или другую полость тела) пациента, и относительно развернутой формой для удержания, подходящей для удержания системы в мочевом пузыре (или другой полости тела). В определенных вариантах осуществления система для доставки лекарственного средства может естественным образом принимать форму для удержания и может быть деформирована вручную или с помощью внешнего устройства в относительно распрямленную форму для введения в организм. После установки система может самопроизвольно или естественным образом возвращаться в исходную форму для удержания в организме.

[0175] Для целей данного описания термины «форма для удержания», «относительно раскрытая форма» и т. п. по существу обозначают любую форму, подходящую для удержания системы в предполагаемом месте имплантации, включая, без ограничений, спиральную или «крендельную» форму, такую как показанная на **ФИГ. 1** и **4**, которая подходит для удержания системы в мочевом пузыре. Аналогичным образом, термины «форма для установки», «относительно низкопрофильная форма», «относительно выпрямленная форма» и т. п. по существу обозначают любую форму, подходящую для установки системы для доставки лекарственного средства в организме, включая, без ограничений, линейную или удлиненную форму, такую как показанная на **ФИГ. 7А–Б**, которая подходит для установки системы через рабочий канал катетера, цистоскопа или другого инструмента установки, размещенного в просвете тела, таком как уретра. Например, корпус или трубка системы могут иметь два противоположных свободных конца, которые

направлены друг от друга, когда система имеет низкопрофильную форму для установки, и которые направлены друг к другу, когда система имеет относительно раскрытую форму для удержания.

[0176] В некоторых вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 7А–7В**,

5 система дополнительно содержит просвет **734** под рамку для удержания и рамку для удержания (не показана), расположенную в просвете под рамку для удержания.

Например, просвет под рамку для удержания и рамка для удержания могут быть такими, как описано в публикации заявки на патент США № 2010/0331770; публикации заявки на патент США № 2010/0060309; публикации заявки на патент США

10 № 2011/0202036 и публикации заявки на патент США № 2011/0152839, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки. Например, просвет под рамку для удержания может быть загерметизирован приемлемой заглушкой или адгезивным материалом, таким как силиконовый адгезивный материал.

[0177] На **ФИГ. 4** проиллюстрирована система 300, загруженная таблетками 108

15 лекарственного средства в просвет-резервуар для лекарственного средства в корпусе 304 системы. Как можно видеть на **ФИГ. 5**, перед загрузкой таблеток рамка 305 для удержания приводит корпус 304 системы в иную раскрытую форму по сравнению с формой для удержания, достигаемой при загрузке системы таблетками 108 лекарственного средства.

20 **[0178]** В определенных вариантах осуществления, в которых требуется повышенная полезная нагрузка, может быть обеспечена дополнительная длина просвета-резервуара/трубки с лекарственным средством. В одном варианте осуществления, как показано на **ФИГ. 6А–6Б**, рамка для удержания имеет внешнюю периферию,

25 образованную двумя перекрывающимися частями (спиралями) нитиноловой проволоки. Каждая концевая часть проволоки направлена внутрь от периферии и включает в себя (i) криволинейную переходную область, имеющую меньший радиус кривизны, чем периферийные части проволоки, и (ii) прямую часть, заканчивающуюся закругленным концевым колпачком. Напротив, в системе, показанной на **ФИГ. 5**, рамка для удержания имеет периферическую часть, образованную одной спиралью.

30 Система, имеющая рамку для удержания с **ФИГ. 6А–6Б**, позволяет иметь сравнительно более длинный резервуар для лекарственного средства (например, для размещения большего количества таблеток) в системе, имеющей ту же «занимаемую площадь» (внешнюю периферийную форму и размер), чем система, проиллюстрированная на **ФИГ. 5**.

[0179] В других вариантах осуществления, как показано на **ФИГ. 1–3**, система не содержит просвет под рамку для удержания либо рамку для удержания или проволоку. Вместо этого материал корпуса выполнен с возможностью упругой деформации между выпрямленной формой и формой для удержания в отсутствие рамки для удержания или проволоки. В указанных вариантах осуществления конструкция и изготовление системы упрощаются, а общий размер системы сводится к минимуму (или можно увеличить полезную нагрузку лекарственным средством, если размер системы остается постоянным). В вариантах осуществления без рамки для удержания материал трубчатого корпуса выполняет функции (i) образования просвета-резервуара для лекарственного средства, (ii) контроля высвобождения лекарственного средства и (iii) удержания системы в мочевом пузыре после установки.

[0180] Например, трубчатый корпус может быть термически обработан для придания ему формы для удержания. Таким образом, корпус может содержать один или более термопластичных материалов, которые приемлемы для термического придания формы для удержания. В определенных вариантах осуществления система для доставки лекарственного средства содержит трубчатый корпус, имеющий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный стеночной структурой, содержащей по меньшей мере один термопластичный материал, причем (i) по меньшей мере часть стеночной структуры является водонепроницаемой и по меньшей мере часть стеночной структуры является проницаемой для лекарственного средства, (ii) трубчатый корпус можно упруго деформировать из формы для удержания, подходящей для удержания системы внутри мочевого пузыря, в относительно выпрямленную форму, подходящую для введения через просвет в мочевой пузырь, и (iii) трубчатая стенка термически сформована в форму для удержания.

[0181] В определенных вариантах осуществления каждая из первой и второй стеночных структур выполнена из термопластичного полиуретана, и трубчатый корпус термически сформован в форму для удержания. В одном варианте осуществления трубчатая стенка имеет постоянную пружину, эффективно препятствующую принятию системой относительно выпрямленной формы после имплантации в мочевой пузырь. Таким образом, свойства трубчатой стенки могут побуждать систему функционировать как пружина, деформируясь в ответ на сжимающую нагрузку, но самопроизвольно возвращаясь к своей первоначальной форме после снятия нагрузки.

[0182] В определенных вариантах осуществления системы могут естественным образом принимать форму для удержания, могут быть деформированы в относительно

выпрямленную форму и могут самопроизвольно возвращаться к форме для удержания после введения в организм. Трубчатая стеночная структура в форме для удержания может иметь форму для удержания в полости тела, а в относительно выпрямленной форме может иметь форму для введения в организм через рабочий канал инструмента для установки, такого как катетер или цистоскоп. Для достижения указанного результата трубчатая стеночная структура может иметь предел упругости, модуль упругости и/или постоянную пружины, выбранную так, чтобы помешать системе принять относительно низкопрофильную форму после имплантации. Указанная конфигурация может ограничивать или предотвращать случайное выталкивание системы из организма под действием ожидаемых сил. Например, система может удерживаться в мочевом пузыре во время мочеиспускания или сокращения мышцы-сжимателя.

[0183] В предпочтительном варианте осуществления система упруго деформируется между относительно выпрямленной формой, подходящей для введения через катетер или цистоскоп, проходящий через уретру пациента, и изогнутой или спиральной формой, подходящей для удержания системы в мочевом пузыре (т. е. для предотвращения ее вытеснения из мочевого пузыря во время мочеиспускания) после высвобождения системы из конца катетера или цистоскопа.

[0184] Как показано на **ФИГ. 1**, форма для удержания может включать в себя спиральную форму или форму «кренделя». Форма кренделя по существу включает в себя по меньшей мере две подокружности, каждая из которых имеет свою собственную меньшую дугу и общую большую дугу. Когда форма кренделя сначала сжимается, большая дуга поглощает большую часть силы сжатия и начинает деформироваться, но при дальнейшем сжатии меньшие дуги перекрываются, и впоследствии все три дуги сопротивляются силе сжатия. Сопротивление сжатию системы в целом растет, когда две подокружности перекрываются, препятствуя спадению и опорожнению системы, когда мочевой пузырь сжимается в процессе мочеиспускания.

[0185] Стеночная структура в форме удержания может иметь двумерную структуру, которая ограничена плоскостью, трехмерную структуру, такую как структура, которая занимает внутреннюю часть сфероида, или некоторую их комбинацию. Форма для удержания может содержать одну или более петель, колец или подокружностей, соединенных линейно или радиально, поворачивающихся в одном или в чередующихся направлениях и перекрывающихся или не перекрывающихся. Форма для удержания может содержать одну или более окружностей или овалов, размещенных в двумерной

или трехмерной конфигурации, причем окружности или овалы могут быть замкнутыми или незамкнутыми, могут иметь одинаковые или разные размеры, перекрываться или не перекрываться и соединяться друг с другом в одной или более точках соединения.

Форма для удержания также может представлять собой трехмерную структуру, которая имеет такую форму, что она занимает или обвивает сфероидальное пространство, такое как сферическое пространство, пространство, имеющее форму пропорционального сфероида, или пространство, имеющее форму сплющенного сфероида. Стеночная структура в форме для удержания может иметь такую форму, что она занимает или обвивает сферическое пространство. Стеночная структура в форме для удержания может по существу принимать форму двух пересекающихся кругов, лежащих в разных плоскостях, двух пересекающихся кругов, лежащих в разных плоскостях с загнутыми внутрь концами, трех пересекающихся кругов, лежащих в разных плоскостях, или сферической спирали. В каждом из этих примеров стеночная структура может быть вытянута в линейную форму для установки с помощью инструмента для установки. Стеночная структура может обвиваться вокруг или через сферическое пространство или другое сфероидальное пространство различными другими способами.

[0186] Системы для доставки лекарственного средства, использующие термически формованные коэкструдированные трубки с проницаемыми для лекарственного средства и непроницаемыми для лекарственного средства частями, могут интегрировать три функциональных компонента (резервуар для лекарственного средства / корпус, путь проникновения лекарственного средства и удерживающий элемент) в один термически формованный коэкструдированный компонент трубчатой формы, что может упрощать конструкцию системы и способность контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Как описано в настоящем документе, в указанных системах скорость высвобождения лекарственного средства можно относительно легко изменять посредством регулирования угла и толщины проницаемой для лекарственного средства части (например, полосы) без изменения всего материала корпуса трубки.

[0187] Термически формованный коэкструдированный трубчатый корпус можно загрузить таблетками лекарственного средства, и оба конца можно герметизировать термически или с помощью адгезива (например, первого материала стенки). Если происходит локальная деформация поперечного сечения трубки или перегиб трубки, загрузка таблеток будет затруднена. Таким образом, размеры трубки следует выбирать так, чтобы предотвратить перегибы при термическом формовании трубки. Критический

радиус кривизны изгиба (R^*) упругих трубок в условиях чистого изгиба можно приблизительно определить из следующего выражения:

$$R^* \approx \frac{3}{\sqrt{2}} \frac{r^2 \sqrt{1-\nu^2}}{w},$$

где ν представляет собой коэффициент Пуассона, r представляет собой средний радиус (т. е. $(ID + OD) / 4$), w представляет собой толщину стенки трубки, ID представляет собой внутренний диаметр трубки, а OD представляет собой внешний диаметр трубки. При коэффициенте Пуассона ν , равном 0,49, для полиуретанов расчетный критический радиус составляет 0,5 см. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления при термическом формовании полиуретановой трубки радиус кривизны предпочтительно должен превышать 0,5 см по всей длине трубки для предотвращения перегиба. Таким образом, в одном варианте осуществления форма для удержания содержит по меньшей мере одну петлю, имеющую радиус кривизны по меньшей мере 0,5 см.

Таблетки лекарственного средства

[0188] Как описано в настоящем документе со ссылкой на фармацевтические составы эрдафитиниба, лекарственное средство может быть представлено в твердой форме, приемлемой для загрузки внутрь просвета-резервуара для лекарственного средства системы (например, твердые мини-таблетки). В предпочтительном варианте осуществления, как показано на **ФИГ. 1**, лекарственный состав формуют в блоки **108** лекарственного средства, которые загружают в просвет-резервуар для лекарственного средства системы **100**. Каждый из блоков лекарственного средства представляет собой твердый дискретный объект, который по существу сохраняет избирательно приданную форму (при условиях температуры и давления, которым блоки лекарственного средства (например, таблетки) и система для доставки будут в норме подвергаться во время сборки (например, загрузки в резервуар для лекарственного средства системы), хранения и обращения перед введением *in vivo*).

[0189] Отдельные блоки лекарственного средства могут иметь по существу любую выбранную форму и размер, которые подходят для систем, описанных в настоящем документе. В одном варианте осуществления блоки лекарственного средства имеют такие форму и размеры, что просвет-резервуар для лекарственного средства в корпусах по существу заполняется выбранным числом блоков лекарственного средства. Каждый блок лекарственного средства может иметь в поперечном сечении форму, которая по существу соответствует форме поперечного сечения просвета-резервуара для лекарственного средства конкретного корпуса. Например, блоки лекарственного

средства могут быть по существу цилиндрической формы для размещения в по существу цилиндрическом просвете-резервуаре для лекарственного средства. После загрузки блоки лекарственного средства могут в некоторых вариантах осуществления по существу заполнять просвет-резервуар для лекарственного средства, образующего часть корпуса лекарственного средства.

[0190] В одном варианте осуществления блоки лекарственного средства имеют форму, подходящую для выравнивания в ряд, когда система находится в конфигурации установки. Например, каждый блок лекарственного средства может иметь в поперечном сечении форму, которая соответствует форме поперечного сечения просвета-резервуара для лекарственного средства в корпусе, и каждый блок лекарственного средства может иметь формы концевых поверхностей, которые соответствуют концевым поверхностям смежных блоков лекарственного средства.

Промежутки или разрывы между блоками лекарственного средства могут обеспечивать возможность деформации или перемещения системы, например во время установки, обеспечивая при этом сохранение отдельными блоками лекарственного средства своей твердой формы. Таким образом, система для доставки лекарственного средства может быть относительно гибкой или деформируемой, несмотря на их загрузку твердым лекарственным средством, таким как таблетка, так как может быть обеспечена возможность перемещения каждого блока лекарственного средства относительно смежных блоков лекарственного средства.

[0191] В вариантах осуществления, в которых блоки лекарственного средства предназначены для введения или имплантации в просвет или полость в организме, такую как мочевой пузырь, через систему для доставки лекарственного средства, блоки лекарственного средства могут представлять собой «мини-таблетки», которые имеют подходящий размер и форму для введения через естественный просвет организма, такой как уретра. Для целей данного описания термин «мини-таблетка» по существу обозначает твердый блок лекарственного средства, который по существу имеет цилиндрическую форму, имеет концевые поверхности и боковую поверхность, которая является по существу цилиндрической. Мини-таблетка имеет диаметр, проходящий вдоль концевой поверхности, в диапазоне от около 1,0 до около 3,2 мм, например от около 1,5 до около 3,1 мм. Мини-таблетка имеет длину, проходящую вдоль боковой поверхности, в диапазоне от около 1,7 мм до около 4,8 мм, например от около 2,0 мм до около 4,5 мм. Хрупкость таблетки может составлять менее около 2%. В одном аспекте таблетки являются такими, как описано в настоящем документе. В одном аспекте

таблетки представляют собой таблетки формулы 4А. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4В. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4С. В одном аспекте таблетки представляют собой таблетки формулы 4D.

5 **[0192] Способы доставки лекарственного средства**

[0193] Системы и способы или варианты применения, описанные в настоящем документе, могут быть адаптированы для применения у людей или для применения в ветеринарии или животноводстве. Соответственно, термин «пациент» может относиться к человеку или другому субъекту-млекопитающему. В одном варианте осуществления пациент представляет собой человеческого индивида.

[0194] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения видов уротелиального рака, таких как виды рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение системы для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения видов уротелиального рака, таких как виды рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение системы для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, в лечении видов уротелиального рака, таких как виды рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложен эрдафитиниб для применения в системе для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, для лечения видов уротелиального рака, таких как виды рака мочевого пузыря.

Способы или варианты применения могут включать локальную доставку или введение эрдафитиниба (например, в любой из составов, описанных в настоящем документе) в мочевой пузырь пациента, нуждающегося в лечении, в частности пациента с онкологическим заболеванием, в количестве, эффективном для лечения рака мочевого пузыря (например, от около 1–10 мг/сут, как описано в настоящем документе).

Например, лечение может быть эффективным при лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МIBC), мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC) и/или рака мочевого пузыря, наивного в отношении бациллы Кальметта — Жерена (БЦЖ). В одном аспекте пациент, в частности человек, представляет собой пациента с раком мочевого пузыря с воздействием БЦЖ, или NMIBC, или МIBC. В одном аспекте пациент, в частности человек, представляет собой пациента с раком мочевого пузыря без воздействия БЦЖ, или NMIBC, или МIBC. В одном аспекте пациент, в частности

человек, представляет собой пациента с рецидивирующим раком мочевого пузыря с воздействием бациллы Кальметта — Жерена (БЦЖ), только с папиллярными опухолями NMIBC (высокой степени злокачественности Та/Т1), отказывающегося или не соответствующего критериям для радикальной цистэктомии (Rcу). В одном аспекте пациент, в частности человек, представляет собой пациента с рецидивирующим раком мочевого пузыря с воздействием БЦЖ, только с папиллярными опухолями NMIBC (высокой степени злокачественности Та/Т1), которому запланирована Rcу. В одном аспекте пациент, в частности человек, представляет собой пациента с рецидивирующим раком промежуточного риска NMIBC (Та и Т1), имеющего в анамнезе только заболевание низкой степени злокачественности. В одном аспекте пациент, в частности человек, является пациентом с раком MIBC, которому запланирована Rcу и который отказался или не соответствует критериям для проведения неoadъювантной химиотерапии на основе цисплатина.

[0195] В определенных вариантах осуществления виды уротелиального рака, как описано в настоящем документе, восприимчивы к генетической альтерации FGFR2 и/или генетической альтерации FGFR3.

[0196] В настоящем документе термин «генетическая альтерация FGFR» относится к альтерации гена FGFR дикого типа, в том числе, без ограничений, слитые гены FGFR, мутации FGFR, амплификации FGFR или любой их комбинации, в частности слитые гены FGFR, мутации FGFR или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления генетическая альтерация FGFR2 или FGFR3 представляет собой слияние генов FGFR. «Слияние FGFR» или «слияние генов FGFR» относится к гену, кодирующему часть FGFR (например, FGRF2 или FGFR3), и одному из описанных в настоящем документе партнеров по слиянию или их части, созданной посредством транслокации между двумя генами. В настоящем документе термины «слияние» и «транслокация» применяют как взаимозаменяемые. Наличие одного или более из следующих слитых генов FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов или путей применения или способами, известными специалистам в данной области: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления FGFR3-TACC3 представляет собой вариант 1 FGFR3-TACC3 (FGFR3-TACC3 V1) или вариант 3 FGFR3-TACC3 (FGFR3-TACC3 V3). В **таблице А** представлены слитые гены FGFR и экзоны FGFR и партнера по слиянию, которые сливаются. Последовательности отдельных слитых генов FGFR описаны в таблице

таблица А2. Подчеркнутые последовательности соответствуют либо FGFR3, либо FGFR2, и представляют партнеров по слиянию.

Таблица А

Гибридный ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

Таблица А2

FGFR3-TACC3 V1 (2850 пар оснований) (SEQ ID NO:33)	<p>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGC CGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGG CAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCAGGAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGC GGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCC CACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGG TGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCC TACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCG GGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGA TGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGC CCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGA GTTCCGCGGGCAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGGA GCCTGGTCATGGAAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTC GTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGA GCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGG CGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGACGCACAG CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCC GGACGGCACACCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCG ACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGG GAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGG CTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCA GTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTCCTGTTTCATCCTGG TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAGAAAGGCCTG GGTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTC CCTGGAGTCCAACGCTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAA GGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTG CCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCCGGCTGACCTGGGCAAGCC CCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTG ACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGA</p>
--	--

	<p><u>CGATGCCACTGACAAGGACCTGTCTGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGA</u> <u>AGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCA</u> <u>GGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGG</u> <u>AGTTTCTGCGGGCGCGGGCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGC</u> <u>AAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCA</u> <u>GGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACC</u> <u>TGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGAC</u> <u>TTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAA</u> <u>CGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGGACCGAGTCT</u> <u>ACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCTTCA</u> <u>CGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTG</u> <u>CTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCCGCAACTGCACACACGACCTGT</u> <u>ACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTC</u> <u>AAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGT</u> <u>AAAGGCGACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTC</u> <u>CACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTTGAAGAGGTTG</u> <u>TGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGA</u> <u>AATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCA</u> <u>TGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTG</u> <u>ATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATT</u> <u>ACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCCA</u> <u>CGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGC</u> <u>AAGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGA</u> <u>TGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGA</u> <u>GGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u></p>
<p>FGFR3-TACC3 V3 (2955 пар оснований) (SEQ ID NO:34)</p>	<p><u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGC</u> <u>CGGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGG</u> <u>CAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGC</u> <u>GGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCCAGGGGTGGTCCCATGGGGCC</u> <u>CACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGG</u> <u>TGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCC</u> <u>TACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCG</u> <u>GGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT</u> <u>GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGA</u> <u>TGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGC</u> <u>CCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGA</u> <u>GTCCGCGGGCAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGGA</u> <u>GCCTGGTCATGGAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTC</u> <u>GTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGA</u> <u>GCGCTCCCCGACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGG</u> <u>CGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG</u> <u>CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCC</u> <u>GGACGGCACACCTTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCG</u></p>

	<p> <u>ACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACACCTTTGAGGACGCCGGG</u> <u>GAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGG</u> <u>CTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCA</u> <u>GTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTCCTGTTTCATCCTGG</u> <u>TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTG</u> <u>GGTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTC</u> <u>CCTGGAGTCCAACCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAA</u> <u>GGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTG</u> <u>CCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCTGGGCAAGCC</u> <u>CCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTG</u> <u>ACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGA</u> <u>CGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGA</u> <u>AGATGATCGGGAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCA</u> <u>GGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGG</u> <u>AGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGC</u> <u>AAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCA</u> <u>GGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACC</u> <u>TGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGAACGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGAC</u> <u>TTCGGGCTGGCCCCGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAA</u> <u>CGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGTTGACCGAGTCT</u> <u>ACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCTTCA</u> <u>CGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTG</u> <u>CTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCCGCAACTGCACACACGACCTGT</u> <u>ACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTC</u> <u>AAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCGACGT</u> <u>GCCAGGCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCG</u> <u>GACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTA</u> <u>AAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCC</u> <u>ACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGAAGATCATGGACAGGTTTCAAGAGGTTGT</u> <u>GTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAA</u> <u>ATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCAT</u> <u>GGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGA</u> <u>TCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTA</u> <u>CCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCAC</u> <u>GCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCA</u> <u>AGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGAT</u> <u>GCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAG</u> <u>GAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u> </p>
<p>FGFR3-BAIAP2L1 (3765 пар оснований) (SEQ ID NO:35)</p>	<p> <u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGC</u> <u>CGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGG</u> <u>CAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGC</u> <u>GGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCC</u> <u>CACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGG</u> </p>

TGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGGCC
TACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCG
GGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT
GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGA
TGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGC
CCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGA
GTTCCGCGGGGAGCACCCGATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGA
GCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGGCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTC
GTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGA
GCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGG
CGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG
CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCC
GGACGGCACACCCCTACGTTACCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAGTGTGG
AGGCCGACGTGCGCCTCCGCCTGGCCAATGTGTGCGAGCGGGACGGGGGCGA
GTACCTCTGTGAGCCACCAATTTTCATAGGCGTGGCCGAGAAGGCCTTTTGGCT
GAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAG
GCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTCCTGTTC
ATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAA
AGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTCCCGCTCAAGCGAC
AGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGC
ATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCT
CGAGCTGCCTGCCGACCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCCGGCTGACCTGG
GCAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATC
GGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCT
GAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGATGGAG
ATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTG
CACGCAGGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACC
TGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGAC
ACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGC
CTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCAGAAAGTGCATCCACA
GGGACCTGGCTGCCCAGCAATGTGCTGGTGGTACCGAGGACAACGTGATGAAGATC
GCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGAC
GACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGTTGACC
GAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAG
ATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTC
AAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACG
ACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCC
ACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCAC
CGACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGG
GGAAAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTA
CTACGATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAA
CTGAACTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAAC
GAGAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAGAGATTATCCATGAGCT

	<p>GGAGAAGAAGATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGA TACCAAACAGAACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGA GTTGAAGAAGATCAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATAT GAACACAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTACTTCTCGTCAGAGTGAAAT CCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGC GCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACCACATACATTATT ATCACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAG ACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGA AATAAAGACCCAGCCTCTACCCCGTGTCTGGAACCTCAGGCTTACCCCAT GATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAGGAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCT CACCAAAGATGCCCCCGCTCCTTCAGGCAGAGCATATAACCAGTCCCTTGATC GATATGTTAATAAACCAGCCACGGCTGCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAA TTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAAC GGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCTTCCCGCACACT GCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCACGCT GCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGTCCA AGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAAAATGAG ACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGAGAAGCATCA GCACCGTGAACCTTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTCATCCCCCACCAGTACT TGGAATGCTTGTCCATGGGGCAGCTGCCGACAGGAGAGCAGATTCGGCCAGG ACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCCGAGACCGCGGCTCCTAA CGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCTTTTCTCAGCGGAGAAAACCCCTTTG CCACTGTGAAACTCCGCCGACTGTGACGAATGATCGCTCGGCACCCATCATT CGATGA</p>
<p>FGFR2-BICC1 (4989 пар оснований) (SEQ ID NO:36)</p>	<p>><u>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTT</u> <u>GTCCCTGGCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATAACCACATTAGAGCCAGA</u> <u>AGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGC</u> <u>CAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCGTGTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGT</u> <u>TGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGG</u> <u>GGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTT</u> <u>GTA CTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTTCATGGTGAATGTC</u> <u>ACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC GGAAG</u> <u>ATTTTGT CAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACA</u> <u>GAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTT</u> <u>TCGCTGCCAGCCGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAAC</u> <u>GGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACC</u> <u>AGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTAT</u> <u>ACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGA</u> <u>TGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGA CTGCCGGCAA</u> <u>ATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGTTTACAGT</u> <u>GATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGAAAAAGAACGGCAGTA</u> <u>AATACGGGCCCAGCGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGT</u> <u>AACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACCTTTTGA</u></p>

GGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCA
CTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAG
CTTCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCG
CCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAG
CCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCT
GCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACA
CCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATG
CTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCC
AAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAA
GTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGG
TCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCT
GATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATA
TCATAAATCTTCTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTG
AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCC
GGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCTT
CAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG
CTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACA
GAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACA
ATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATG
GCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACTCATCAGAGTATGTCTGGTCC
TTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGG
GATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATA
AGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCAT
GCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCG
AATTCTCACTCTCACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTG
CTTGCCATCAAACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATT
AAGGTTTCTGAAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGT
CTGTCTTAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACAT
ACAGAACATTCACATGTAATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAaaaaaAGTAT
GGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTTCAGATTCCAACAGGAATAACCAAG
CAGAAAAAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATC
TGCCCCGAGTTAGAATTCGGGAGCTGCTTCCTTTGGTGTGATGTTTGAGCTACC
AATTGCTGGAATTCTTCAACCGTTTCTGATCCTAATTCccccctctattcagca
TATATCACAACGTACAATATTTcagTATcATTTAAACAGCGTTCCCGAATGTA
TGGTGTACTGTCATAGTACGAGGGTCTCAGAATAACACTAGTGTGTGAAGG
AAGGAACTGCCATGCTGTTAGAACATCTTGCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATT
CCTGTGAGCACACAACCTAGATATTGCAGCTCAACATCATCTTTTATGATGGGT
CGAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCAGAGAACAGGTGCTCAGATCC
ACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAAAGAAATCTACCGTCTACCTCCAGGGC
ACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCAATATCTCATGGGTTGTCTTCTT
GTGTTGATGTTTGATATGAAGGAAGAAATTGAAGTAGATCCACAATTCATTGC
GCAGTTGATGGAACAGCTTGATGTCTTCATCAGTATTAACCAAAGCCCAAAC
AGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAATGCCTTAAATATG

	<p>TATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTACCATAGC AACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGG ATATCTTAGCTTCAGCAGGCCTTGGACTACTGGACTAGGTCTTTTGGGACCCA CCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACACTCACTCTTGAATGCTCTTA ATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCCCCACAT TATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTTCTGCTATAC CACACCTTATGATTCCATCTACTGCCAAGCCACATTAACATAATTTTTGTTGT CTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCCTGGCTTACTC CTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAAATCTCTGCT GCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAAATATGGTGCAATATCCAC TTCATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCC AGACAAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGT AATGATGCTTTTGTGAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCCTCCATTCTGGGAAT GCTGGTGAAGTGAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCCTGTGCCAAAAG GCAGACAGTGGAACTATTGCAAGGCACGAAAAACTCACACTTACACAGCACTG ACAGGTTGCTCTCAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTGGCTGAC AAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCCAGC AAAACCTCCGAAAGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAG GCATTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAA ACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCACAAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTT TTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCAT GTGTCCTATAAGCCCACAATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTT TCACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTG GAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGTTCTA TTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGT AGCAATTACATGGACTGCATTTCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTT AAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACCTGGGCT GGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCC TCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCC AGGAGGAAAATGCTGCTTGAATTTCAGAATAAATAAAAACCGAAGAAAGC TTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTTTTCTGGAAGGTGGAGCGAGTGGA AGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTGAGTGGCCGCTGGTA G</p>
<p>FGFR2-CASP7 (3213 пар оснований) (SEQ ID NO:37)</p>	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTT <u>GTCCCTGGCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGA</u> <u>AGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGC</u> <u>CAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGT</u> <u>TGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGG</u> <u>GGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTT</u> <u>GTAAGTCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTTCATGGTGAATGTC</u> <u>ACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAG</u> <u>ATTTTGTGAGTGAAGACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACA</u> <u>GAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCTGCGGCCAACACTGTCAAGTT</u></p>

TCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAAC
GGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACC
AGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTAT
ACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGA
TGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAA
ATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGT
GATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTA
AATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGT
AACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGA
GGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCA
CTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAG
CTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCG
CCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAG
CCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCT
GCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACA
CCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATG
CTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCC
AAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAA
GTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGG
TCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCT
GATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATA
TCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTG
AGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCC
GGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCTT
CAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG
CTTCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACA
GAAAAAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACA
ATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATG
GCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACTCATCAGAGTATGCTGGTCC
TTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGG
GATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATA
AGCCAGCCAACCTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCAT
GCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCG
AATTCTCACTCTCACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAG
AGCAGGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGA
CCGGTCCGTTTGTACCGTCCCTCTTCAAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCAT
GCGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGA
ATTTTGAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAACAACAAGAAGTTTGATAAA
GTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCT
TCAAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTT
GTGCCAAGATGCAAGATCTGCTTAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAAT
GCCGCTGCTTCGCCTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTAT
GGGAAAGATGGTGTACACCAATAAAGGATTTGACAGCCACTTTAGGGGGG

	ATAGATGCAAAAACCCTTTTAGAGAAAACCCAAACTCTTCTTCATTCAGGCTTGCC GAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCCATCAATGAC ACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAAGCTGACTTCTTTCGCC TATCCACGGTTCCAGGCTATTACTCGTGGAGGAGCCCAGGAAGAGGCTCCTG GTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGGAGCACGGAAAAGACCTGGAAA TCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCT CAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTC CATGCTCACCAAGGAACCTACTTCAGTCAATAG
--	--

[0197] Генетические альтерации FGFR включают в себя однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR. Термин «однонуклеотидный полиморфизм FGFR» (SNP) относится к гену FGFR2 или FGFR3, в котором для различных субъектов наблюдаются отличия по одному нуклеотиду. В определенных вариантах осуществления генетическая альтерация FGFR2 или FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3. В частности, термин «однонуклеотидный полиморфизм FGFR» (SNP) относится к гену FGFR3, в котором для различных субъектов наблюдаются отличия по одному нуклеотиду. Наличие одного или более из следующих SNP FGFR в биологическом образце от пациента можно определить способами, известными специалистам в данной области, или способами, описанными в WO 2016/048833, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, или любой их комбинацией. Последовательности SNP FGFR представлены в **таблице В**.

Таблица В

Мутант FGFR3	Последовательность
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGC ATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGACCG GCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGG CAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCA CATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCC GGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATC CGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGC GCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGGTGGAGGGAGGGGGTGGC CCCTGAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCAT CCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCG ACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCC AGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGAC GGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)

Мутант FGFR3	Последовательность
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGC TGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(D)GCAGTGT GTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTG GTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAA GGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAG TACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGT GGCTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAG GCGGGCAGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTT CCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGC CCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGC TCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

Последовательности соответствуют нуклеотидам 920–1510 FGFR3 (ID № в Genebank NM_000142.4).

Выделенные полужирным шрифтом и подчеркиванием нуклеотиды соответствуют SNP.

* В литературе иногда ошибочно называют Y375C.

5

[0198] В определенных вариантах осуществления способы или варианты применения для лечения уротелиальной карциномы, как описано в настоящем документе, включают, состоят из или по существу состоят из введения системы для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, как описано в настоящем документе, и который имеет по меньшей мере одну генетическую альтерацию FGFR2 и/или генетическую альтерацию FGFR3 (т. е. одну или более генетических альтераций FGFR2, одну или более генетических альтераций FGFR3 или их комбинацию). В определенных вариантах осуществления генетическая альтерация FGFR2 и/или генетическая альтерация FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию. В других дополнительных вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

20

[0199] Также в настоящем документе описаны способы или варианты применения лечения уротелиальной карциномы, как описано в настоящем документе, включающие, состоящие из или по существу состоящие из: (а) оценки биологического образца от

пациента с уротелиальной карциномой, как описано в настоящем документе, на наличие одной или более альтераций гена FGFR, в частности одной или более альтераций гена FGFR2 или FGFR3; и (b) введения пациенту системы для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, если в образце присутствует одна или более альтераций гена FGFR, в частности одна или более альтераций гена FGFR2 или FGFR3.

[0200] Следующие способы оценивания биологического образца в отношении наличия одной или более генетических альтераций FGFR применяют в равной степени к любому из раскрытых выше способов лечения и вариантов применения.

[0201] Приемлемые способы оценки биологического образца на наличие одной или более генетических альтераций FGFR описаны в настоящем документе и в WO 2016/048833, а также в заявке на патент США № 16/723,975, содержание которых полностью включено в настоящий документ. Для примера и без намерения ограничить, оценка биологического образца на наличие одной или более генетических альтераций FGFR может включать в себя любую комбинацию следующих этапов: выделение РНК из биологического образца; синтез кДНК на РНК и амплификацию кДНК (преамплифицированной или неамплифицированной). В некоторых вариантах осуществления оценка биологического образца на наличие по меньшей мере одной генетической альтерации FGFR может включать в себя: амплификацию кДНК от пациента с парой праймеров, которые связываются с одной или более генетическими альтерациями FGFR и амплифицируют их; и определение того, присутствует ли в образце одна или более генетических альтераций FGFR. В некоторых аспектах кДНК может быть преамплифицированной. В некоторых аспектах этап оценки может включать в себя выделение РНК из образца, синтез кДНК из выделенной РНК и преамплификацию кДНК.

[0202] Приемлемые пары праймеров для выполнения этапов амплификации включают в себя, без ограничений, описанные в WO 2016/048833, как в качестве примера показано ниже в **таблице С**:

Таблица С

Цель	Прямой праймер	Обратный праймер 5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO:5)	CTTCCCAGTTCCAGGTTCTT (SEQ ID NO:6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (SEQ ID NO:7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (SEQ ID NO:8)

Цель	Прямой праймер	Обратный праймер 5'-3'
FGFR3-BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (SEQ ID NO:9)	GCAGCCCAGGATTGAACTGT (SEQ ID NO:10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTCA CA (SEQ ID NO:11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO:12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGAT CA (SEQ ID NO:13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCT CA (SEQ ID NO:14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTCA CA (SEQ ID NO: 15)	GCAAAGCCTGAATTTTCTTGA ATAA (SEQ ID NO:16)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO: 17)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO: 18)
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO: 19)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO: 20)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO: 21)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO: 22)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (SEQ ID NO: 23)	AGCCACCCCGTAGCT (SEQ ID NO: 24)
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGACAAGTTTGGC (SEQ ID NO: 25)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO: 26)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGACAAGTTTGGC (SEQ ID NO: 27)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO: 28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO: 29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO: 30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (SEQ ID NO: 31)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (SEQ ID NO: 32)

[0203] Наличие одной или более генетических альтераций FGFR можно оценить в любой приемлемый момент времени, включая: после постановки диагноза, после резекции опухоли, после терапии первой линии, во время клинического лечения или любую их комбинацию.

[0204] Способы и варианты применения могут дополнительно включать оценку наличия одной или более генетических альтераций FGFR в биологическом образце перед этапом введения.

[0205] Диагностические тесты и скрининги обычно проводят на биологическом образце, выбранном из крови, лимфатической жидкости, костного мозга, образца солидной опухоли или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец солидной опухоли. В

определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец крови или образец мочи.

[0206] Способы идентификации и анализа генетических альтераций и усиления регуляции белков известны специалисту в данной области. Способы скрининга могут
5 включать, без ограничений, стандартные способы, такие как полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ ПЦР) или гибридизация *in-situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

[0207] Идентификация субъекта, имеющего генетическую альтерацию в FGFR, в частности генетическую альтерацию FGFR, описанную в настоящем документе, может
10 означать, что пациент может быть особенно подходящим для лечения эрдафитинибом. Опухоли перед лечением можно предпочтительно подвергать скринингу на наличие варианта FGFR. Процесс скрининга обычно включает в себя прямое секвенирование, анализ олигонуклеотидов на микрочипе или мутант-специфичного антитела. Кроме того, диагностика опухоли с указанной генетической альтерацией может быть
15 выполнена с использованием методик, известных специалисту в данной области, а также как описано в настоящем документе, например ОТ-ПЦР и FISH.

[0208] Кроме того, генетические альтерации, например FGFR, могут быть идентифицированы посредством прямого секвенирования, например биопсии
20 опухолей, с использованием ПЦР и способов секвенирования продуктов ПЦР, непосредственно так, как описано выше. Специалисту в данной области будет понятно, что все такие общеизвестные методики обнаружения сверхэкспрессии, активации или мутации вышеупомянутых белков могут быть применимы в настоящем случае.

[0209] При скрининге ОТ-ПЦР уровень мРНК в опухоли оценивают посредством
25 создания кДНК-копии мРНК с последующей амплификацией кДНК с помощью ПЦР.

Способы амплификации ПЦР, отбора праймеров и условия для амплификации известны специалисту в данной области. Манипуляции с нуклеиновой кислотой и ПЦР
30 проводят стандартными способами, как описано, например, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., или Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции, в которых используют методики с нуклеиновыми кислотами, также описаны в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Альтернативно можно применять доступный в продаже набор для ОТ-ПЦР (например, Roche Molecular Biochemicals) или методику, изложенную в патентах США 4,666,828; 4,683,202;

4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 и 6,218,529, которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Примером методики гибридизации *in situ* для оценки экспрессии мРНК будет флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

5 **[0210]** Как правило, гибридизация *in situ* включает в себя следующие основные этапы: (1) фиксация ткани, подлежащей анализу; (2) обработка образца путем предварительной гибридизации для увеличения доступности целевой нуклеиновой кислоты и уменьшения неспецифического связывания; (3) гибридизация смеси нуклеиновых кислот в нуклеиновую кислоту в биологической структуре или ткани; (4)
10 промывка после гибридизации для удаления фрагментов нуклеиновых кислот, не связанных в гибридизации, и (5) обнаружение фрагментов гибридизированных нуклеиновых кислот. Зонды, применяемые в указанных областях применения, как правило, помечают, например, радиоизотопами или флуоресцентными репортерами. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например от около 50, 100
15 или 200 нуклеотидов до около 1000 или более нуклеотидов, чтобы обеспечить специфическую гибридизацию с целевой (-ыми) нуклеиновой (-ыми) кислотой (-ами) в строгих условиях. Стандартные способы осуществления FISH описаны в публикации Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in
20 *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077–088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

[0211] Способы профилирования экспрессии генов описаны в (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Вкратце, протокол является следующим: двухнитевая кДНК синтезируется из общей РНК с применением олигомера (dT)₂₄ (SEQ ID NO: 38: tttttttt tttttttt tttt) для праймирования синтеза первой нити кДНК с последующим синтезом второй нити кДНК с помощью случайных гексамерных праймеров. Двухнитевую кДНК применяют в качестве матрицы для транскрипции кРНК *in vitro* с помощью биотинилированных рибонуклеотидов. кРНК химически фрагментируют в соответствии с протоколами, описанными Affymetrix (г. Санта-Клара, штат
30 Калифорния, США), а затем гибридизируют в течение ночи на Human Genome Arrays.

[0212] Альтернативно продуцируемые белки, экспрессируемые из мРНК, могут быть проанализированы посредством иммуногистохимии образцов опухолей, твердофазного иммунного анализа с микротитрами, вестерн-блоттинга, двумерного электрофореза в SDS-полиакриламидном геле, ELISA, проточной цитометрии и других

способов, известных в данной области для обнаружения конкретных белков. Способы обнаружения включают применение сайт-специфических антител. Специалисту в данной области будет понятно, что в данном случае могут быть применимы все указанные хорошо известные методики обнаружения повышения уровня FGFR или обнаружения вариантов или мутантов FGFR.

[0213] Аномальные уровни белков, таких как FGFR, можно измерять с использованием стандартных анализов ферментов, например анализов, описанных в настоящем документе. Активация или сверхэкспрессия также может быть обнаружена в образце ткани, например опухолевой ткани, посредством измерения активности тирозинкиназы с помощью анализа, такого как приобретенного в компании Chemicon International. Представляющую интерес тирозинкиназу можно иммунопреципитировать из лизата образца и измерить ее активность.

[0214] Альтернативные способы измерения сверхэкспрессии или активации FGFR, включая его изоформы, включают измерение плотности микроциркуляторного русла. Ее можно, например, измерить с применением способов, описанных в Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101–8). Способы анализа также включают применение маркеров.

[0215] Таким образом, все из этих методик также можно применять для идентификации опухолей, особенно приемлемых для лечения системами для доставки лекарственного средства по изобретению.

[0216] В соответствии с определенными вариантами осуществления генетические альтерации FGFR2 и/или FGFR3 можно идентифицировать с применением доступных в продаже наборов, включающих в себя, без ограничений, набор для ОТ-ПЦР theascreen® FGFR RGQ от QIAGEN.

[0217] В определенных вариантах осуществления способ введения лекарственного средства пациенту включает введение пациенту системы для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, и обеспечение высвобождения лекарственного средства из системы. Например, система может включать в себя любые элементы или комбинации элементов, описанные в настоящем документе. В одном варианте осуществления лекарственное средство высвобождается из просвета-резервуара для лекарственного средства посредством диффузии через второй материал стеночной структуры. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от pH в диапазоне pH от 5 до 7. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения

лекарственного средства по существу не зависит от pH в диапазоне pH от 5,5 до 7. В определенных вариантах осуществления профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от pH в диапазоне pH от 5,5 до 8.

[0218] В определенных вариантах осуществления обеспечение высвобождения лекарственного средства из системы включает в себя обеспечение возможности 5
впитывания воды через водопроницаемые части стенок (например, только через вторую стеночную структуру / второй материал или как через первую, так и через вторую стеночную структуру / материал для солюбилизации лекарственного средства) и обеспечение возможности высвобождения солюбилизированного лекарственного 10
средства из системы посредством диффузии через вторую стеночную структуру / материал. Это означает, что в определенных вариантах осуществления элюирование лекарственного средства из системы происходит после растворения лекарственного средства внутри системы. Биологическая жидкость поступает в систему, контактирует с лекарственным средством и солюбилизирует лекарственное средство, после чего 15
растворенное лекарственное средство диффундирует из системы. Например, лекарственное средство может солюбилизоваться при контакте с мочой в тех случаях, когда систему вводят в мочевой пузырь. В одном варианте осуществления высвобождение лекарственного средства из системы включает в себя солюбилизацию лекарственного средства водой или водной средой, такой как, например, моча, 20
впитавшейся через вторую стеночную структуру / материал или как первую, так и вторую стеночные структуры / материалы.

[0219] В некоторых вариантах осуществления компонент устройства системы содержит водопроницаемый и непроницаемый для лекарственного средства материал 25
основы и водопроницаемый и проницаемый для лекарственного средства материал полосы. Например, материал основы может представлять собой TPU, такой как Carbothane™ AC-4075A или Tecothane™ AR-75A от Lubrizol, а материал полосы может представлять собой TPU, такой как Lubrizol TECOFLEX™, такой как EG-80A. (Lubrizol Life Science (г. Вифлеем, штат Пенсильвания, США)).

[0220] В определенных вариантах осуществления введение включает в себя 30
установку системы через уретру пациента и в мочевой пузырь пациента. Система может высвободить лекарственное средство в течение нескольких дней, недель, месяцев или более после окончания процедуры имплантации. В одном варианте осуществления установка системы для доставки лекарственного средства в организм пациента включает в себя введение системы в полость или просвет организма пациента

посредством инструмента для установки. Например, система может быть установлена с помощью инструмента для установки, такого как катетер или цистоскоп, расположенного в естественном просвете тела, таком как уретра, или в полости тела, такой как мочевого пузыря. Инструмент для установки обычно удаляют из просвета

5 тела, а система для доставки лекарственного средства остается в мочевом пузыре или другой полости тела в течение предписанного периода лечения.

[0221] В одном примере систему устанавливают посредством пропускания системы для доставки лекарственного средства через инструмент для установки и

10 высвобождения системы от инструмента для установки в организм пациента, например в полость тела, такую как мочевого пузыря. В вариантах осуществления система принимает форму для удержания, такую как развернутая или более высокопрофильная форма, после того как система выходит в полость из инструмента для установки.

Инструмент для установки может представлять собой доступную в продаже систему или систему, специально адаптированную для настоящих систем для доставки

15 лекарственного средства. В одном варианте осуществления установка системы для доставки лекарственного средства пациенту включает в себя (i) упругую деформацию системы в относительно выпрямленную форму; (ii) введение системы через уретру пациента и (iii) высвобождение системы в мочевого пузыря пациента таким образом, чтобы она приняла спиральную форму для удержания.

[0222] Систему для доставки лекарственного средства можно пропускать через

20 инструмент для установки, например оснащенную стилетом, как правило, с помощью смазочного вещества, до тех пор, пока система для доставки лекарственного средства не выйдет из просвета инструмента и не пройдет в мочевого пузыря.

[0223] В конкретных вариантах осуществления системы для доставки

25 лекарственного средства, описанные в настоящем документе, устанавливают в мочевом пузыре пациента трансуретрально с помощью урологического установочного катетера, который содержит два компонента: катетероподобный ствол и стилет, который помещается внутри ствола. Ствол может включать в себя однопросветный выступ с атравматическим дистальным кончиком с изгибом Кудэ, выходной порт вблизи

30 дистального кончика и внутренний просвет, который проходит от выходного порта до открытого проксимального конца. Маркировка глубины на стволе указывает глубину введения и ориентацию кончика Кудэ для облегчения процедуры внутривезикулярного введения системы для доставки лекарственного средства. Стиллет представляет собой

однопросветный выступ и применяется для продвижения системы для доставки лекарственного средства через свободный просвет ствола в мочевой пузырь.

[0224] После установки *in vivo* система далее высвобождает лекарственное средство (например, эрдафитиниб) для лечения одного или более состояний или заболеваний локально в тканях в месте установки. Высвобождение контролируют таким образом, чтобы лекарственное средство высвобождалось в эффективном количестве в течение длительного периода времени. После этого система может быть удалена, может рассосаться, может быть выведена, или же может присутствовать некоторая комбинация этих вариантов. В определенных вариантах осуществления система находится в мочевом пузыре, высвобождая лекарственное средство в течение предварительно заданного периода, такого как две недели, три недели, четыре недели, месяц, два месяца, три месяца или более.

[0225] Установленная система высвобождает требуемое количество лекарственного средства в течение всего требуемого предварительно заданного периода. В вариантах осуществления система может доставлять требуемую дозу лекарственного средства в течение длительного периода времени, такого как 12 часов, 24 часа, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней или 20, 25, 30, 45, 60 или 90 дней, 6 месяцев или более. Скорость доставки и дозировку лекарственного средства можно выбирать в зависимости от доставляемого лекарственного средства и заболевания или состояния, лечение которого осуществляется. В одном варианте осуществления скорость высвобождения лекарственного средства из системы для доставки лекарственного средства имеет нулевой порядок в течение по меньшей мере 36 часов. В одном варианте осуществления скорость высвобождения лекарственного средства из системы для доставки лекарственного средства по существу имеет нулевой порядок в течение по меньшей мере 7 дней, двух недель, трех недель, четырех недель, месяца, двух месяцев, трех месяцев или более.

[0226] Затем систему можно извлечь из организма, например в случаях, когда система не является биоразлагаемой или ее нужно извлечь по другим причинам. Системы извлечения для этой цели известны в данной области или могут быть изготовлены специально. Система также может быть полностью или частично биоразлагаемой, рассасываемой или биоразрушаемой, так что извлечение не требуется, так как либо вся система рассасывается, либо система достаточно разлагается для выведения, например, из мочевого пузыря во время мочеиспускания. Система может не извлекаться или не рассасываться, пока часть лекарственного средства, или

предпочтительно большая часть, или все лекарственное средство не будет высвобождено. Затем при необходимости можно имплантировать новую систему с новым загруженным лекарственным средством во время той же процедуры, что и извлечение отработавшего устройства, или в более поздний момент.

5 **Способы изготовления системы для доставки лекарственного средства**

[0227] Системы, описанные в настоящем документе, по существу формируют с использованием процесса созкструзии или 3D-печати для формирования удлиненного упругого корпуса системы; загрузки просвета-резервуара для лекарственного средства приемлемым количеством лекарственного средства (например, приемлемым количеством таблеток лекарственного средства) и закрытия концов трубчатого корпуса.

10 [0228] В некоторых вариантах осуществления трубчатая стеночная структура может содержать просвет для удержания, проходящий вдоль или через структуру. В просвет для удержания необязательно может быть загружена упругая рамка для удержания, например нитиноловая проволока или другая сверхупругая проволока, а затем просвет герметизируют для удержания рамки внутри просвета и/или необязательно просвет может быть заполнен газом (например, воздухом), после чего герметизирован на
15 концах до или после загрузки системы лекарственным средством. В другом варианте осуществления перед загрузкой системы лекарственным средством просвет для удержания может быть заполнен силиконом с высокой дюрометрической твердостью, который затем отверждают в твердую упругую форму, эффективно переводящую
20 трубчатую стеночную структуру в спиральную форму для удержания в мочевом пузыре.

[0229] В других вариантах осуществления способ включает термическое формование трубчатой структуры для получения спиральной формы для удержания,
25 которую можно упруго деформировать в неспиральную форму. В указанных вариантах осуществления просвет и рамка для удержания могут быть необязательными.

[0230] Некоторые этапы или подэтапы способа изготовления системы для доставки лекарственного средства могут быть выполнены в другом порядке или одновременно.

[0231] Настоящее описание можно понять лучше со ссылкой на следующие не
30 имеющие ограничительного характера примеры.

Варианты осуществления

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

- 5 (а) свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации по меньшей мере 45% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (b) по меньшей мере один фармацевтический эксципиент.

10 2. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент содержит или выбран из солюбилизатора, связующего вещества, разбавителя (наполнителя), смачивающего агента, разрыхлителя, скользящего вещества, смазочного вещества, поглотителя формальдегида или любой их комбинации.

15 3. Твердая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент содержит или выбран из солюбилизатора, связующего вещества, разбавителя (наполнителя), скользящего вещества, смазочного вещества, поглотителя формальдегида или любой их комбинации.

20 4. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

(а) получение интрагранулярной твердой композиции, содержащей или состоящей по существу из:

25 (i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина) и

(ii) по меньшей мере одного интрагранулярного фармацевтического эксципиента;

30 (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с по меньшей мере одним экстрагранулярным фармацевтическим эксципиентом с образованием смеси и

(c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции, причем свободное основание эрдафитиниба присутствует в концентрации по меньшей мере 45% масс. от твердой фармацевтической композиции.

5. Способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 4, причем по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержат или выбраны из по меньшей мере одного общего (одновременно встречающегося) фармацевтического эксципиента.

6. Способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 4, причем по меньшей мере один интрагранулярный эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент не содержат общего (одновременно встречающегося) фармацевтического эксципиента.

7. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 4–6, причем интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса валкового прессования.

8. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 4–6, причем интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

9. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 4–8, причем по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит микрокристаллическую целлюлозу и сополимер винилпирролидон-винилацетат, в частности в массовом соотношении 50 : 50.

10. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 4–6, причем:

(а) интрагранулярная твердая композиция содержит солубилизатор, по меньшей мере одно связующее вещество и первое количество смазочного средства;

(б) экстрагранулярные фармацевтические эксципиенты содержат разбавитель, скользящее вещество и второе количество смазочного средства и

(с) интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса валкового прессования.

11. Способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 10, причем:

солубилизатор представляет собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин;
связующее вещество представляет собой комбинацию микрокристаллической

5 целлюлозы и сополимера винилпирролидон-винилацетат;

смазочное средство представляет собой стеарат магния;

разбавитель представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция и
скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

10 12. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 4–5, причем:

(а) интрагранулярная твердая композиция содержит солубилизатор, разбавитель
и разрыхлитель;

15 (b) экстрагранулярные фармацевтические эксципиенты содержат по меньшей мере одно связующее вещество и смазочное средство и

(с) интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса
гранулирования в кипящем слое.

20 13. Способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 12, причем:

солубилизатор содержит или выбран из гидроксипропил-бета-циклодекстрина;

разбавитель содержит или выбран из микрокристаллической целлюлозы;

разрыхлитель содержит или выбран из гидроксипропилметилцеллюлозы;

25 по меньшей мере одно связующее вещество содержит или выбрано из комбинации микрокристаллической целлюлозы и сополимера винилпирролидон-
винилацетат и

смазочное средство содержит или выбрано из стеарата магния.

30 14. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–13, причем свободное основание эрдафитиниба присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 45% масс. до 55% масс., от 47% масс. до 53% масс. или около 50% масс.

15. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–13, причем свободное основание эрдафитиниба присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 45% масс. до 55% масс., от 47% масс. до 53% масс. или около 50% масс., и при этом по меньшей мере один экстрагранулярный эксципиент содержит микрокристаллическую целлюлозу и сополимер винилпирролидон-винилацетат, в частности в массовом соотношении 50 : 50.

16. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–15, причем твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит поглотитель формальдегида.

17. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 16, причем поглотитель формальдегида содержит или выбран из аминокислоты, аминсахара, альфа-(α -)аминосоединения, их конъюгатов или любой их комбинации.

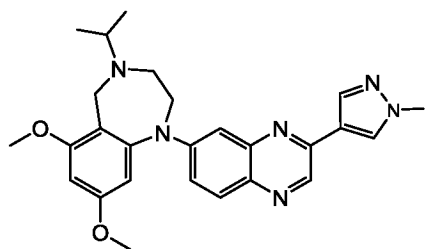
18. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 16, причем поглотитель формальдегида содержит или выбран из меглюмина, глицина, аланина, серина, треонина, цистеина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, тирозина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аргинина, лизина, орнитина, таурина, гистидина, аспартама, пролина, триптофана, цитруллина, пирролизина, аспарагина, глутамин, трис(гидроксиметил)аминометана, их конъюгатов, их фармацевтически приемлемых солей или любой их комбинации.

19. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 16, причем поглотитель формальдегида представляет собой меглюмин.

20. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 16–19, причем поглотитель формальдегида присутствует в твердой фармацевтической композиции в

концентрации от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 2% масс., от 0,5% масс. до 1,5% масс. или около 1% масс.

21. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–20, причем твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение, имеющее формулу



, его соль, его сольват или их комбинацию.

22. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–21, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит солюбилизатор.

23. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 22, причем солюбилизатор содержит или выбран из (а) циклического олигосахарида, (b) целлюлозы, функционализированной фрагментами метокси, 2-гидроксипропокси, ацетил или сукциноил или их комбинацией, или (с) их соли.

24. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 22, причем солюбилизатор содержит или выбран из гидроксипропил-бета-циклодекстрина, гидроксипропил-гамма-циклодекстрина, натриевой соли сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина, сукцината-ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы Е5 (НРМС-Е5) или любой их комбинации.

25. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 22, причем по меньшей

мере один фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит солубилизатор, содержащий гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

5 26. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 22–25, причем общая концентрация солубилизатора в твердой фармацевтической композиции составляет от 1% масс. до 20% масс., от 5% масс. до 15% масс., от 7% масс. до 12% масс. или около 10% масс.

10 27. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–26, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один
15 экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит по меньшей мере одно связующее вещество.

20 28. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 27, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или выбрано независимо из водорастворимого полимерного связующего вещества, слаборастворимого в воде полимерного связующего вещества, нерастворимого в воде полимерного связующего вещества или любой их комбинации.

25 29. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 27, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или выбрано независимо из поливинилпирролидона (PVP), поли(винилацетата) (PVA), сополимера винилпирролидон-винилацетат, полиэтиленоксида (PEO), полипропиленоксида (PPO),
30 сополимера этиленгликоль-пропиленгликоль, поллоксамера, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы или их комбинаций.

30. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 27, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или выбрано из сополимера винилпирролидон-винилацетат, силицированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) или любой их комбинации.

31. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 27, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

32. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 29–30, причем сополимер винилпирролидон-винилацетат имеет диапазон молекулярных масс (M_w) от 45 000 г/моль до 70 000 г/моль.

33. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 27–32, причем общая концентрация по меньшей мере одного связующего вещества в твердой фармацевтической композиции составляет от 5% масс. до 30% масс., от 10% масс. до 25% масс., от 12% масс. до 22% масс. или от 14% масс. до 19% масс.

34. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 27–33, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или дополнительно содержит сополимер винилпирролидон-винилацетат, который присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 4% масс. до 12% масс., от 6% масс. до 10% масс. или от 7% масс. до 8% масс.

35. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 27–34, причем по меньшей мере одно связующее вещество содержит или дополнительно содержит:
(а) микрокристаллическую целлюлозу, которая присутствует в твердой

фармацевтической композиции в концентрации от 5% масс. до 20% масс., от 6% масс. до 15% масс. или от 7% масс. до 12% масс.; (b) силицированную микрокристаллическую целлюлозу, которая присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 3% масс. до 18% масс., от 4% масс. до 15% масс. или от 5% масс. до 12% масс.; (c) комбинацию обоих из (a) и (b).

36. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–35, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит смачивающий агент.

37. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 36, причем смачивающий агент содержит или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество.

38. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 36, причем смачивающий агент содержит или выбран независимо из лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, полисорбата 80, докузата натрия или любой их комбинации.

39. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 36–38, причем общая концентрация смачивающего агента в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,01% масс. до 2,5% масс., от 0,05% масс. до 1,0% масс. или от 0,1% масс. до 0,5% масс.

40. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–39, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит разрыхлитель.

41. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 40, причем разрыхлитель содержит или выбран независимо из функционализированного полисахарида или поперечносшитого полимера.

42. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 40, причем разрыхлитель содержит или выбран из (а) целлюлозы, функционализированной фрагментами метокси, 2-гидроксипропокси или карбоксиметокси, ее соли или их комбинации, (b) карбоксиметилированного крахмала или (с) поперечносшитого полимера.

43. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 40, причем разрыхлитель содержит или выбран независимо из гидроксипропилметилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона (поперечносшитого поливинилпирролидона), кроскармеллозы натрия (поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), гликолята крахмала-натрия или любой их комбинации.

44. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 40–43, причем общая концентрация разрыхлителя в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,1% масс. до 3% масс., от 0,5% масс. до 2,5% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс.

45. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–44, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит разбавитель.

46. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 45, причем разбавитель содержит или выбран из сахара, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, сахарного спирта, гидрофосфатной соли, дигидрофосфатной соли, карбонатной соли или их комбинаций.

47. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 45, причем разбавитель содержит или выбран из лактозы (моногидрата лактозы), декстрина, маннита, сорбита, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, двухосновного фосфата кальция, безводного двухосновного фосфата кальция, карбоната кальция, сахарозы или любой их комбинации.

48. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 45–47, причем общая концентрация разбавителя в твердой фармацевтической композиции составляет от 12% масс. до 30% масс., от 15% масс. до 25% масс. или от 18% масс. до 22% масс.

49. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 47, причем разбавитель содержит или выбран из безводного двухосновного фосфата кальция в концентрации от 18% масс. до 20% масс.

50. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 47, причем разбавитель содержит или выбран из микрокристаллической целлюлозы в концентрации от 20% масс. до 22% масс.

51. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–50, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит скользящее вещество.

52. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 51, причем скользящее вещество содержит или выбрано из коллоидного диоксида кремния, коллоидного безводного диоксида кремния, талька или любой их комбинации.

5

53. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 51, причем скользящее вещество содержит или представляет собой коллоидный диоксид кремния.

10

54. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 51–53, причем общая концентрация скользящего вещества в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 1% масс. или около 0,5% масс.

15

55. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–54, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит смазочное средство.

20

56. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 55, причем смазочное средство содержит или выбрано из жирной кислоты, соли жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, талька, сложного эфира глицерина, силиката металла или любой их комбинации.

25

57. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 55, причем смазочное средство содержит или выбрано из стеарата магния, стеариновой кислоты, силиката магния, силиката алюминия, изопропилмиристата, олеата натрия, стеароиллактата натрия, стеароилфумарата натрия, диоксида титана или их комбинаций.

30

58. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 55, причем смазочное средство содержит или представляет собой стеарат магния.

5

59. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 55–58, причем общая концентрация смазочного средства в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 3% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс.

10

60. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1–59, причем твердая фармацевтическая композиция представляет собой мини-таблетку.

15

61. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 60, причем мини-таблетка имеет форму твердого цилиндра, имеющего ось цилиндра, боковую поверхность цилиндра, круглые концевые поверхности, перпендикулярные оси цилиндра, поперечный диаметр круглых концевых поверхностей и продольную длину боковой поверхности цилиндра.

20

62. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по варианту осуществления 61, причем длина мини-таблетки превышает диаметр мини-таблетки для обеспечения мини-таблетки с соотношением сторон (длина : диаметр) более 1 : 1.

25

63. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 61–62, причем мини-таблетка имеет диаметр от 1,0 мм до 3,2 мм или от 1,5 мм до 3,1 мм.

30

64. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 61–63, причем мини-таблетка имеет длину от 1,7 мм до 4,8 мм или от 2,0 мм до 4,5 мм.

65. Твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(с) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

10 (d) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(e) безводного двухосновного фосфата кальция в концентрации 19% масс. от твердой фармацевтической композиции;

15 (f) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 8% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(g) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и

(h) стеарата магния в концентрации 1,50% масс. от твердой фармацевтической композиции; или

20 твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина;

25 (с) меглюмина;

(d) микрокристаллической целлюлозы;

(e) безводного двухосновного фосфата кальция;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат;

(g) коллоидного диоксида кремния и

30 (h) стеарата магния.

66. Твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

5 (b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(с) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

10 (d) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 24,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(е) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 6,0% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 6,0% масс. от твердой фармацевтической композиции;

15 (g) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и

(h) стеарата магния в концентрации 2,0% масс. от твердой фармацевтической композиции; или

твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

20 (а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина;

(с) меглюмина;

25 (d) микрокристаллической целлюлозы;

(е) силицированной микрокристаллической целлюлозы;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат;

(g) коллоидного диоксида кремния и

(h) стеарата магния.

30

67. Твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

- (b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (c) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 5 (d) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (e) маннита в концентрации 21,0% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (f) лаурилсульфата натрия в концентрации 0,25% масс. от твердой
- 10 фармацевтической композиции;
- (g) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (h) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 15 (i) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (j) стеарата магния в концентрации 1,50% масс. от твердой фармацевтической композиции; или
- твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:
- 20 (a) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина;
- (c) меглюмина;
- 25 (d) гидроксипропилметилцеллюлозы;
- (e) маннита;
- (f) лаурилсульфата натрия;
- (g) микрокристаллической целлюлозы;
- (h) сополимера винилпирролидон-винилацетат;
- 30 (i) коллоидного диоксида кремния и
- (j) стеарата магния.

68. Твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

5 (b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(с) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

10 (d) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 17,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(е) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

15 (g) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(h) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и

20 (i) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; или

твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

(а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

25 (b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина;

(с) меглюмина;

(d) микрокристаллической целлюлозы;

(е) силицированной микрокристаллической целлюлозы;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат;

30 (g) коллоидного диоксида кремния;

(h) гидроксипропилметилцеллюлозы и

(i) стеарата магния.

69. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

(а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса валкового прессования, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:

- 5 (i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 10 (ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iv) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 15 (v) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 8% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (vi) стеарата магния в концентрации 0,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;

20 (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:

- (i) безводного двухосновного фосфата кальция в концентрации 19% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 25 (ii) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (iii) стеарата магния в концентрации 0,75% масс. от твердой фармацевтической композиции; и

(с) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

30

70. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

(а) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса валкового прессования, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:

- (i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N¹-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 5 (ii) гидроксипропил-β-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 10 (iv) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 24,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (v) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,2% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (vi) стеарата магния в концентрации 0,75% масс. от твердой фармацевтической композиции.
- 15 (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:
- (i) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 6,0% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 20 (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 6,0% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iii) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,3% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (iv) стеарата магния в концентрации 1,25% масс. от твердой
- 25 фармацевтической композиции; и
- (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

71. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

- 30 (a) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:
- (i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N¹-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-

диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

5 (iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(iv) маннита в концентрации 21% масс. от твердой фармацевтической композиции;

10 (v) лаурилсульфата натрия в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции и

(vi) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

15 (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:

(i) микрористаллической целлюлозы в концентрации 7,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;

20 (iii) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции и

(iv) стеарата магния в концентрации 1,50% масс. от твердой фармацевтической композиции; и

25 (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

72. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

30 (a) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:

(i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N¹-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

- (ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 5 (iv) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции и
- (v) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными
- 10 компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:
 - (i) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции и
 - (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от
 - 15 твердой фармацевтической композиции;
 - (iii) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;
 - (iv) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой
 - фармацевтической композиции и
 - 20 (iv) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

25 73. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:
корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и

30 вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем лекарственный состав содержит лекарственное средство,

5 при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для лекарственного средства, а вторая стеночная структура проницаема для лекарственного средства, так что лекарственное средство высвобождается *in vivo* посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру.

10

74. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и
15 вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом первый материал содержит термопластичный полиуретан на основе углеводорода — ароматического сложного полиэфира, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

20 лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем лекарственный состав содержит лекарственное средство,

при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура
25 непроницаема для лекарственного средства, а вторая стеночная структура проницаема для лекарственного средства, так что лекарственное средство высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру.

75. Система доставки лекарственного средства по любому из вариантов
30 осуществления 73 и 74, причем вторая стеночная структура образует продольную полосу, проходящую по длине трубки.

76. Система по любому из вариантов осуществления 73–75, причем система выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества

лекарственного средства со скоростью высвобождения по существу нулевого порядка в течение по меньшей мере 36 часов.

5 77. Система по любому из вариантов осуществления 73–76, причем система выполнена с возможностью высвобождения лекарственного средства в течение периода от 2 дней до 6 месяцев.

10 78. Система по любому из вариантов осуществления 73–77, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 15 градусов до 270 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

15 79. Система по любому из вариантов осуществления 73–78, причем лекарственное средство содержит эрдафитиниб, в частности представляет собой эрдафитиниб.

20 80. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 1 мг/сут до 10 мг/сут.

81. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 1 мг/сут до 2 мг/сут.

25 82. Система по варианту осуществления 81, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 45 градусов до 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

30 83. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 4 мг/сут до 6 мг/сут.

84. Система по варианту осуществления 83, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 150 градусов до 270 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

5 85. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 1 мг/сут.

10 86. Система по варианту осуществления 85, причем два контактирующих края расположены под углом дуги около 45 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

87. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут.

15 88. Система по варианту осуществления 87, причем два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

20 89. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут.

25 90. Система по варианту осуществления 89, причем два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

91. Система по варианту осуществления 79, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут.

30 92. Система по варианту осуществления 91, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 210 градусов до 270 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

93. Система по любому из вариантов осуществления 79–92, причем система содержит 500 мг эрдафитиниба.

94. Система по любому из вариантов осуществления 73–93, причем профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от рН в диапазоне рН от 5 до 7.

5

95. Система по любому из вариантов осуществления 73–94, причем вторая стеночная структура содержит менее 50 процентов площади поперечного сечения трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

10

96. Система по любому из вариантов осуществления 73–94, причем вторая стеночная структура составляет менее 25 процентов площади поперечного сечения трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

15

97. Система по любому из вариантов осуществления 73–96, причем трубка имеет по существу постоянную толщину по всей своей окружности.

98. Система по любому из вариантов осуществления 73–97, дополнительно содержащая пару концевых заглушек и/или адгезивный материал, которые герметизируют концы трубки.

20

99. Система по любому из вариантов осуществления 73–98, причем первая и вторая стеночные структуры образованы как одно целое.

100. Система по варианту осуществления 99, причем трубка сформирована в процессе экструзии.

25

101. Система по любому из вариантов осуществления 73–100, причем система упруго деформируется между относительно выпрямленной формой для установки, подходящей для введения через уретру пациента и в мочевой пузырь пациента, и формой для удержания, подходящей для удержания системы внутри мочевого пузыря.

30

102. Система по любому из вариантов осуществления 73–101, причем система является упруго деформируемой и содержит перекрывающиеся кольца, образованные

трубкой, и трубка имеет два противоположных свободных конца, которые направлены друг от друга, когда система имеет низкопрофильную форму для установки, и которые направлены друг к другу, когда система имеет относительно раскрытую форму для удержания.

5

103. Система по любому из вариантов осуществления 73–102, причем система является упруго деформируемой и имеет биевальную форму для удержания, а трубка имеет два противоположных свободных конца, которые лежат в пределах внешней границы биевальной формы для удержания.

10

104. Система по любому из вариантов осуществления 73–103, дополнительно содержащая просвет под рамку для удержания.

15

105. Система по варианту осуществления 104, дополнительно содержащая нитиноловую проволоку, размещенную в просвете под рамку для удержания.

20

106. Система по любому из вариантов осуществления 73–105, причем первый материал имеет дюрометрическое значение по Шору от 70А до 80А.

107. Система по любому из вариантов осуществления 73–106, причем второй материал имеет дюрометрическое значение по Шору от 70А до 75А.

25

108. Система по любому из вариантов осуществления 73–107, причем лекарственный состав содержит твердую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68.

30

109. Система по любому из вариантов осуществления 73–108, причем лекарственный состав находится в форме множества мини-таблеток, последовательно размещенных в просвете для лекарственного средства.

110. Система по варианту осуществления 109, причем множество мини-таблеток представляет собой мини-таблетки по любому из вариантов осуществления 60–64.

111. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

корпус, образующий просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

лекарственный состав, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, при этом лекарственный состав содержит эрдафитиниб,

причем (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру.

112. Система по варианту осуществления 111, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактных краях и вместе образуют трубку, и (i) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, или (iii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги 240 градусов.

113. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

корпус, образующий просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первый материал содержит термопластичный полиуретан на основе углеводорода —

ароматического сложного полиэфира, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем лекарственный состав содержит эрдафитиниб,

5 при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру.

10

114. Система по варианту осуществления 113, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактных краях и вместе образуют трубку, и (i) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края

15 расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов

20 окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

20

115. Система по любому из вариантов осуществления 111–114, причем система является упруго деформируемой и содержит перекрывающиеся кольца, образованные трубкой, и трубка имеет два противоположных свободных конца, которые направлены друг от друга, когда система имеет низкопрофильную форму для установки, и которые направлены друг к другу, когда система имеет относительно раскрытую форму для

25 удержания.

25

116. Системы по любому из вариантов осуществления 111–115, причем профиль высвобождения эрдафитиниба по существу не зависит от pH в диапазоне pH от 5 до 7.

30

117. Система для доставки лекарственного средства, содержащая: корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и

второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом вторая стеночная структура образует продольную полосу, проходящую по длине трубки, причем первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, содержащий твердую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68, при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру, причем система выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества эрдафитиниба со скоростью высвобождения по существу нулевого порядка в течение по меньшей мере 3 дней, и при этом (i) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, или (iii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги 240 градусов.

118. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и
5 вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом вторая стеночная структура образует продольную полосу, проходящую по длине трубки, причем первый материал содержит термопластичный полиуретан на основе углеводорода — ароматического сложного полиэфира, а второй
10 материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, содержащий твердую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68,

15 при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру,

20 причем система выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества эрдафитиниба со скоростью высвобождения по существу нулевого порядка в течение по меньшей мере 3 дней, и

при этом (i) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом
25 дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

30 119. Способ лечения рака мочевого пузыря, включающий локальную доставку эрдафитиниба в мочевой пузырь пациента, нуждающегося в этом, в количестве, эффективном для лечения рака мочевого пузыря.

120. Способ по варианту осуществления 119, причем рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

5 121. Способ по варианту осуществления 119, причем рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря.

122. Способ по варианту осуществления 119, причем рак мочевого пузыря является наивным в отношении бациллы Кальметта — Жерена (БЦЖ).

10 123. Способ по любому из вариантов осуществления 119–122, причем эрдафитиниб имеет форму твердой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68.

15 124. Способ внутривезикулярного введения эрдафитиниба, включающий:
установку внутривезикулярной системы в мочевом пузыре пациента, причем система содержит твердую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68; и
высвобождение эрдафитиниба из системы.

20 125. Способ по варианту осуществления 124, причем внутривезикулярная система представляет собой систему для доставки лекарственного средства по любому из вариантов осуществления 73–118, и высвобождение эрдафитиниба из системы включает в себя высвобождение эрдафитиниба из просвета-резервуара для лекарственного средства посредством диффузии через вторую стеночную структуру.

25 126. Способ по любому из вариантов осуществления 124 или 125, причем систему упруго деформируют в низкопрофильную форму для установки и вводят через уретру в мочевой пузырь пациента, а затем она принимает относительно раскрытую форму для удержания в мочевом пузыре.

30 127. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:
устройство, выполненное с возможностью внутривезикулярной установки; и
лекарственный состав, расположенный внутри устройства и содержащий эрдафитиниб,

причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба из устройства после внутривезикулярной установки системы для доставки лекарственного средства.

5 128. Система для доставки лекарственного средства по варианту осуществления 127, причем лекарственный состав содержит множество таблеток, которые содержат эрдафитиниб.

10 129. Система для доставки лекарственного средства по варианту осуществления 128, причем таблетки содержат твердую фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 и 14–68.

15 130. Система для доставки лекарственного средства по любому из вариантов осуществления 127–129, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба посредством диффузии через проницаемую для лекарственного средства часть устройства.

20 131. Система для доставки лекарственного средства по любому из вариантов осуществления 127–130, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со скоростью высвобождения от около 1 мг/сут до около 6 мг/сут, например от 2 до 4 мг/сут.

25 132. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у онкологического пациента, включающий:

локальную доставку терапевтически эффективного количества эрдафитиниба в мочевой пузырь пациента.

30 133. Способ по варианту осуществления 132, в котором местная доставка эрдафитиниба включает в себя высвобождение эрдафитиниба из внутривезикулярной системы со скоростью высвобождения от около 1 мг/сут до около 6 мг/сут, например от 2 до 4 мг/сут.

134. Способ по варианту осуществления 133, в котором внутрипузырная система удерживается в мочевом пузыре пациента в течение периода до 90 дней, после чего ее необязательно заменяют другой внутрипузырной системой, высвобождающей эрдафитиниб.

5

135. Способ лечения (i) рецидивирующей мышечно-неинвазивной или мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы мочевого пузыря, (ii) папиллярной уротелиальной карциномы мочевого пузыря высокого или среднего риска или (iii) мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы мочевого пузыря стадии сT2-T3a у онкологического пациента, включающий:

10

локальную доставку терапевтически эффективного количества эрдафитиниба в мочевой пузырь пациента.

136. Способ по варианту осуществления 131, в котором пациенту проводят трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря (TURBT) для уменьшения общего размера опухоли (-ей) до 3 см или менее перед локальной доставкой эрдафитиниба в мочевой пузырь.

15

137. Способ по варианту осуществления 135 или 136, в котором местная доставка эрдафитиниба включает в себя высвобождение эрдафитиниба из внутрипузырной системы со скоростью высвобождения от около 1 мг/сут до около 6 мг/сут, например от 2 до 4 мг/сут.

20

138. Способ по варианту осуществления 137, в котором внутрипузырная система удерживается в мочевом пузыре пациента в течение периода до 90 дней, после чего ее необязательно заменяют другой внутрипузырной системой, высвобождающей эрдафитиниб.

25

139. Способ лечения пациента, подвергавшегося воздействию бациллы Кальметта — Жерена (БЦЖ), с рецидивирующей уротелиальной карциномой мочевого пузыря высокой степени злокачественности Ta/T1 в течение 18 месяцев после завершения предшествующей терапии БЦЖ, включающий:

30

локальную доставку терапевтически эффективного количества эрдафитиниба в мочевой пузырь пациента.

140. Способ по варианту осуществления 139, в котором местная доставка эрдафитиниба включает в себя высвобождение эрдафитиниба из внутрипузырной системы со скоростью высвобождения от около 1 мг/сут до около 6 мг/сут, например от 2 до 4 мг/сут.

141. Способ по варианту осуществления 140, в котором внутрипузырная система удерживается в мочевом пузыре пациента в течение периода до 90 дней, после чего ее необязательно заменяют другой внутрипузырной системой, высвобождающей эрдафитиниб.

142. Способ по любому из вариантов осуществления 132–141, в котором эрдафитиниб локально доставляется в мочевой пузырь из системы для доставки лекарственного средства в соответствии с любым из вариантов осуществления 127–131.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 132–142, в котором пациент также имеет по меньшей мере одну генетическую альтерацию FGFR2 и/или генетическую альтерацию FGFR3.

20 **Примеры**

[0232] Примеры, приведенные ниже, предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и, следовательно, не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение. Следующие примеры и подробное описание предложены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

25 **[0233]** Локализованный в одном органе рак мочевого пузыря является актуальной глобальной проблемой, о чем свидетельствуют высокая заболеваемость и ограниченные улучшения при лечении за последние 2 десятка лет. Во всем мире рак мочевого пузыря является шестым и 17-м по частоте встречаемости раком у мужчин и женщин соответственно. В 2018 г. во всем мире было диагностировано почти 550 000
30 новых случаев рака мочевого пузыря. Большинство видов рака мочевого пузыря первоначально диагностируются на ранних стадиях заболевания, при этом от 70% до 75% представлены мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (NMIBC) и от 25% до 30% мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC).

[0234] Прогрессирование заболевания является разрушительным событием, изменяющим жизнь, часто приводящим к удалению мочевого пузыря у пациентов, которым можно провести хирургическое вмешательство. После операции и у значительной доли пациентов, не подходящих для операции, опухоли часто рецидивируют и прогрессируют до метастатического заболевания, а 5-летняя выживаемость составляет 5%. Новые варианты лечения особенно трудно разработать, так как лишь небольшая часть системно вводимых агентов достигает опухолей, расположенных в уретелии. Таким образом, существует значительная потребность в новых адресных методах лечения заболевания на ранних стадиях и предотвращения прогрессирования до инвазивных форм рака мочевого пузыря.

Пример 1. Образцы составов мини-таблеток

[0235] В таблице 1 проиллюстрированы избранные аспекты и варианты осуществления состава мини-таблеток для применения с описанными системами для доставки лекарственного средства. Были приготовлены следующие таблетки с лекарственной нагрузкой АФИ 11,5 мг для получения таблетки 23,0 мг.

Таблица 1. Примеры составов мини-таблеток эрдафитиниба

Компонент	Формула 4А	Формула 4В	Формула 4С	Формула 4D
	% масс.			
Интрагранулярная часть				
АФИ эрдафитиниб	50,00	50,00	50,00	50,00
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	10,00	10,00	10,00	10,00
Меглюмин	1,00	1,00	1,00	1,00
Маннит			21,00	
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)	10,00	23,50		10,00
Сополимер винилпирролидон-винилацетат (например, Kollidon® VA64)	8,00			
Коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil® 200)		0,20		
Лаурилсульфат натрия, SLS			0,25	
Гидроксипропилметилцеллюлоза, НРМС			1,50	1,50
Стеарат Mg (например, Ligamed® MF-2V)	0,75	0,75		

Компонент	Формула 4А	Формула 4В	Формула 4С	Формула 4D
	% масс.			
Экстрагранулярная часть				
Двухосновный фосфат кальция	19,00			
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза, SMCC (например, Prosolv® HD90)		6,00		10,75
Сополимер винилпирролидон-винилацетат (например, Kollidon® VA64)		6,00	7,25	7,50
Коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil® 200)	0,50	0,30	0,25	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)			7,25	7,50
Стеарат Mg (например, Ligamed® MF-2V)	0,75	1,25	1,50	1,50
Всего	100%	100%	100%	100%

[0236] Интрагранулярную твердую композицию формулы 4А и формулы 4В получали посредством процесса валкового прессования. Интрагранулярную твердую композицию формулы 4С и формулы 4D получали посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

[0237] В одном аспекте примеры составов, проиллюстрированных в настоящем документе, могут быть получены любым способом. Например, интрагранулярная твердая композиция может быть получена посредством процесса валкового прессования, гранулирования в кипящем слое или других процессов. В одном аспекте интрагранулярная твердая композиция формулы 4А и формулы 4В может быть получена посредством процесса валкового прессования. В дополнительном аспекте интрагранулярная твердая композиция формулы 4С и формулы 4D может быть получена посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

Пример 2. Сравнительная оценка производства таблеток способами валкового прессования и гранулирования в кипящем слое

[0238] Был изучен ряд производственных аспектов и сравнивались принципы методик валкового прессования (RC) и гранулирования в кипящем слое (FBG) при производстве таблеток. Чтобы состав был пригоден для высокоскоростного таблетирования, он должен соответствовать определенным рабочим характеристикам или стандартам, как продемонстрировано в этом примере.

[0239] Были изучены силы выталкивания таблеток, возникающие при валковом прессовании (RC) и гранулировании в кипящем слое (FBG). В случае способа FBG наблюдались более низкие силы выталкивания. В случае RC-таблеток силы выталкивания были выше, что создает потенциальный риск нарушения процесса, в особенности в случае высокоскоростного таблетирования.

[0240] Технологический контроль, хотя он и показал соответствие способов RC и FBG спецификации, продемонстрировал большую вариабельность (более высокое относительное стандартное отклонение, RSD) в случае RC-таблеток.

[0241] Более высокие скорости производства оказались более достижимыми в партиях FBG. Например, партии FBG-таблеток можно было запускать при высокой скорости, около 2500 таблеток/мин (таблеток в минуту), или цикле 6 часов/20 кг. Напротив, партии RC-таблеток обрабатывались со средними скоростями около 1800 таблеток/мин или 9 часов/20 кг, так как более высокие скорости производства были недостижимы из-за более высоких сил выталкивания.

[0242] Процесс FBG, как правило, был более надежным способом по сравнению с процессом RC. В партиях FBG-таблеток не было замечено оплавления или дефектов таблеток, тогда как таблетки RC имели тенденцию к более легкой ломкости и «округлению» во время сборки системы, и к концу цикла с RC-таблетками было отмечено оплавление.

[0243] Таблетки формулы 4А и 4В, описанные в **таблице 1**, получали посредством процесса валкового прессования (RC). Таблетки формулы 4С и 4D, описанные в **таблице 1**, получали посредством процесса гранулирования в кипящем слое (FBG). В отличие от таблеток формулы 4А и формулы 4В, таблетки для гранулирования в кипящем слое (FBG) формулы 4С и формулы 4D могут быть получены при более высоких скоростях производства из-за более низких сил выталкивания, и полученные таблетки были более прочными и менее подверженными разрушению.

[0244] Таблетки состава формулы 4А получали посредством процесса RC следующим образом:

1. Предварительно смешивали следующие компоненты интрагранулярной фазы: микрокристаллическую целлюлозу; эрдафитиниб, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, меглюмин и безводный коллоидный диоксид кремния.

2. Предварительную смесь, полученную на этапе 1, подвергали просеиванию.

3. Просеянную предварительную смесь перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя.

4. Просеянный стеарат магния смешивали со смесью и перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя.

5. Выполняли валковое прессование с получением гранулята.

6. Предварительно смешивали следующие компоненты экстрагранулярной фазы:
5 силицированную микрокристаллическую целлюлозу, коповидон, безводный коллоидный диоксид кремния.

7. Предварительную смесь, полученную на этапе 6, подвергали просеиванию.

8. Просеянную смесь добавляли к грануляту и перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя.

10 9. К смеси добавляли просеянный стеарат магния и перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя.

10. Смесь прессовали в мини-таблетки с применением приемлемого таблеточного пресса и таблетки пропускали через обеспыливатель и металлодетектор.

11. Мини-таблетки упаковывали в упаковку приемлемой конфигурации.

15 **[0245]** Таблетки состава формулы 4В получали в соответствии со способом, аналогичным способу для формулы 4А.

[0246] Таблетки состава формулы 4D получали посредством процесса гранулирования в кипящем слое следующим образом:

1. Представленные ниже просеянные компоненты интрагранулярной фазы
20 предварительно перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя: эрдафитиниб, меглюмин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, микрокристаллическая целлюлоза.

2. Раствор связующего вещества получали растворением гипромеллозы 2910
15 мПа.с в воде для инъекций до получения прозрачного раствора без комков.

25 3. Проводили гранулирование в кипящем слое.

4. Гранулы просеивали с применением приемлемого сита.

5. Представленные ниже просеянные компоненты добавляли к грануляту и перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя:
коповидон, микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая
30 целлюлоза, безводный коллоидный диоксид кремния.

6. К смеси добавляли просеянный стеарат магния и дополнительно перемешивали с применением приемлемого смесителя.

7. Смесь прессовали в мини-таблетки с применением приемлемого таблеточного пресса и обеспыливали.

8. Мини-таблетки упаковывали в упаковку приемлемой конфигурации.

[0247] Таблетки состава формулы 4С получали в соответствии со способом, аналогичным способу для формулы 4D.

Пример 3. Дополнительные примеры составов эрдафитиниба

5 [0248] Следующие составы эрдафитиниба, приведенные в **таблице 2** и **таблице 3**, были приготовлены и исследованы на предмет пригодности для формирования таблеток. Таблетки на основе этих составов готовили с лекарственной нагрузкой АФИ 11,5 мг с получением таблетки 23,0 мг.

Таблица 2. Примеры составов эрдафитиниба

Компонент	1,1	2,1	2,2	3,1
	% масс.			
Интрагранулярная часть				
АФИ эрдафитиниб	50,00	50,00	50,00	50,00
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	10,00	10,00	10,00	10,00
Меглюмин	1,00	1,00	1,00	1,00
Маннит	21,00	–	–	–
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)	–	–	–	10,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза, НРМС	1,50	1,50	1,50	1,50
Экстрагранулярная часть				
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза, SMCC (например, Prosolv® HD90)	–	–	15,75	–
Сополимер винилпирролидон-винилацетат (например, Kollidon® VA64)	7,375	17,875	10,00	12,875
Коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil® 200)	0,25	0,25	0,25	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)	7,375	17,875	–	12,875
Стеарат Mg (например, Ligamed® MF-2V)	1,50	1,50	1,50	1,50
Всего	100%	100%	100%	100%

Таблица 3. Примеры составов эрдафитиниба

Компонент	3,2	3,3	3,4	4,1
	% масс.			
Интрагранулярная часть				
АФИ эрдафитиниб	50,00	50,00	50,00	50,00
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	10,00	10,00	10,00	10,00
Меглюмин	1,00	1,00	1,00	–
Маннит	–	–	–	–
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)	10,00	10,00	10,00	10,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза, НРМС	1,50	1,50	1,50	1,50
Экстрагранулярная часть				
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза, SMCC (например, Prosolv® HD90)	5,75	15,75	10,75	11,75
Сополимер поливинилпирролидон-винилацетат (например, Kollidon® VA64)	10,00	10,00	7,50	7,50
Коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil® 200)	0,25	0,25	0,25	0,25
Микрокристаллическая целлюлоза, МСС (например, Avicel® PH105)	10,00	–	7,50	7,50
Стеарат Mg (например, Ligamed® MF-2V)	1,50	1,50	1,50	1,50
Всего	100%	100%	100%	100%

[0249] Проводили исследования прессования вышеуказанных составов с применением процесса гранулирования в кипящем слое для каждого из составов.

5 **[0250]** Таблетки с составом компонента 4.1 получали посредством процесса гранулирования в кипящем слое следующим образом:

1. Представленные ниже просеянные компоненты интрагранулярной фазы предварительно перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя: эрдафитиниб, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, микрокристаллическая целлюлоза.

10

2. Раствор связующего вещества получали растворением гипромеллозы 2910 15 мПа.с в воде для инъекций до получения прозрачного раствора без комков.

3. Проводили гранулирование в кипящем слое.

4. Гранулы просеивали с применением приемлемого сита.

5. Представленные ниже просеянные компоненты добавляли к грануляту и перемешивали до однородной смеси с применением приемлемого смесителя:

5 коповидон, микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая целлюлоза, безводный коллоидный диоксид кремния.

6. К смеси добавляли просеянный стеарат магния и дополнительно перемешивали с применением приемлемого смесителя.

10 7. Смесь прессовали в мини-таблетки с применением приемлемого таблеточного пресса и обеспыливали.

8. Мини-таблетки упаковывали в упаковку приемлемой конфигурации.

[0251] Также были получены данные по твердости таблеток посредством прерывистого пневматического прессования каждого из состава 1.1–4.1. Также изучали толщину таблеток посредством прерывистого пневматического прессования каждого из
15 составов 1.1–4.1. Эти данные свидетельствуют о том, что твердость и толщина таблеток сохранялись относительно единообразными для этих составов.

Пример 4. Технологический мониторинг усилия сжатия и силы выталкивания для составов эрдафитиниба

[0252] Были изучены вопросы технологического контроля силы сжатия и силы
20 выталкивания для тестовых составов эрдафитиниба, и формулу 4В и формулу 4С сравнивали с составами 1.1, 2.2, 3.4 и 4.1. (См. **таблицы 2 и 3** выше.)

[0253] ***Пример 5. Скрининг проницаемых материалов и форм АФИ для высвобождения эрдафитиниба***

[0254] Тестировали ряд полимерных материалов для определения их пригодности в
25 качестве конструкционного материала упругого корпуса системы для высвобождения различных составов эрдафитиниба в системе высвобождения с контролируемой проницаемостью. Материалы включали в себя силикон, несколько термопластичных полиуретанов (TPU) производства Lubrizol Life Science (г. Вифлеем, штат Пенсильвания, США). Результаты представлены в **таблице 4**.

Таблица 4. Проницаемость *in vitro*

Материал	Свободное основание эрдафитиниба	Свободное основание эрдафитиниба + HP-β-CD	Соль HCl эрдафитиниба
Силикон (MED-4750)	X	X	X
TPU (PC-3575A)	X	X	X
TPU (AR-62A)	X	X	X
TPU (HP-60D-35)	O	O	O
TPU (AC-4075A)	X	X	X
TPU (TT-1074A)	X	Δ	X
TPU (HP-93A-100)	O	O	O
TPU (EG-80A)	Δ	O	Δ
EVA (CoTran 9712)	Δ	X	Δ

[0255] В таблице 4 «O» означает «проницаемый» (приемлемый для материала полосы), «Δ» означает «практически непроницаемый», а «X» означает

5 «непроницаемый» (приемлемый для материала основы, т. е. части корпуса системы, не являющейся полосой).

[0256] Частично на основании приведенных выше результатов компоненты прототипа системы тестировали со свободным основанием эрдафитиниба и свободным основанием эрдафитиниба + 10% HP-β-CD. Компоненты системы экструдировали в

10 виде трубки из двух материалов (полоса + основа), а затем собирали с определенными составами эрдафитиниба и анализировали скорость высвобождения *in vitro* в моделируемой моче при различных pH. Результаты представлены в **таблице 5**.

Таблица 5. Проницаемые системы *in vitro*

Форма АФИ	Компонент устройства	Наблюдения
свободное основание эрдафитиниба + 10% HP-β-CD	Основа AR-62A с полосой EG-80A	Профили высвобождения приемлемы
свободное основание эрдафитиниба + 10% HP-β-CD	Основа AR-75A-B20 с полосой EG-80A	Профили высвобождения приемлемы, но материал AR-75A было труднее экструдировать, чем AC-4075A-B20
свободное основание эрдафитиниба + 10% HP-β-CD	Основа AR-62A с полосой HP-60D-35	Профиль высвобождения демонстрирует большую зависимость от pH

Форма АФИ	Компонент устройства	Наблюдения
свободное основание эрдафитиниба	Основа EG-80A с полосой HP-60D-35	Профиль высвобождения демонстрирует большую зависимость от pH
свободное основание эрдафитиниба	Основа AR-62A с полосой HP-60D-35	Профиль высвобождения демонстрирует большую зависимость от pH

На основании этих результатов предпочтительная проницаемая система, по-видимому, представляет собой комбинацию компонента-основы AC-4075A-B20 (или AR-62A) с полосой EG-80A для лекарственного состава, содержащего основание эрдафитиниба + 10% HP- β -CD.

Пример 6. Метаболизм и фармакокинетические свойства эрдафитиниба для внутрипузырной доставки

[0257] Было установлено, что эрдафитиниб достаточно стабилен в свежесобранной моче человека, карликовой свиньи и крысы при 37 °C в течение 6 часов, что указывает на то, что лекарственное средство стабильно в моче между циклами опорожнения.

[0258] Анализ связывания с белками *in vitro* показывает, что эрдафитиниб в основном присутствует в моче в свободной форме. Процентное содержание свободного эрдафитиниба в моче крыс, свиней и человека, оценивали на уровне 84%, 97% и 95% соответственно, и оно не зависело от концентрации. Установлено, что эрдафитиниб связывается с AGP меньше, чем с альбумином. Альбуминурия/протеинурия оказывала минимальное влияние на % свободной формы в моче.

[0259] Анализ связывания эрдафитиниба *in vitro* с нормальными/опухолевыми тканями мочевого пузыря показал значительную свободную фракцию. Свободная фракция эрдафитиниба в ткани мочевого пузыря карликовых свиней составляла 79%, что в 2 раза выше, чем у крыс (33%) и человека (39%). В случае опухолевой ткани свободная фракция составляла 40%.

[0260] Исследования перфузии мочевого пузыря у свиней и крыс показали хорошее разделение между мочой и мочевым пузырем, в частности уротелием. Наблюдалась низкая системная биодоступность (~ 5% у крыс и 12% у карликовых свиней) после локализованного введения препарата в мочевой пузырь.

[0261] По результатам этих исследований было установлено, что эрдафитиниб стабилен в моче и присутствует в высокой свободной фракции, что, следовательно, должно привести к требуемому воздействию на опухоли мочевого пузыря.

Эрдафитиниб, по-видимому, обладает благоприятными метаболизмом и фармакокинетическими свойствами лекарственного средства для внутрипузырного введения.

Пример 7. Исследование высвобождения эрдафитиниба + циклодекстрина *in vitro*

5 [0262] Эрдафитиниб в смеси с циклодекстрином (HP β CD) тестировали в системах, содержащих материал основы AC-4075A-B20 и полосу EG-80A с угловым размером полосы 90° или угловым размером полосы 180°, в имитированной моче при pH 5, pH 6,8 и pH 8. Они демонстрировали минимальную зависимость от pH при физиологическом уровне pH (pH 5–7) и были способны обеспечивать доставку в течение 90 дней при целевых скоростях от 2 до 4 мг/сут.

Пример 8. Исследования комбинации эрдафитиниб + циклодекстрин на карликовых свиньях

15 [0263] Системы-прототипы, имеющие конструкцию, описанную в примере 7, тестировали на карликовых свиньях. Концентрации лекарственного средства в моче поддерживали в течение 90 дней. Средняя концентрация в моче: ~1313 нг/мл (цель > 1190 нг/мл). Местная переносимость в мочевом пузыре была приемлемой, а системная токсичность не наблюдалась. Результаты были подтверждены в 1-месячных исследованиях переносимости на карликовых свиньях и исследованиях токсичности, соответствующих надлежащей лабораторной практике (GLP).

Пример 9. Исследование эрдафитиниба с участием людей

25 [0264] Будет проведено клиническое исследование с участием людей (пациентов) для оценки безопасности, фармакокинетики (ФК) и предварительной эффективности внутрипузырной системы, высвобождающей эрдафитиниб, у участников с папиллярным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (NMIBC) или мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC) среднего или высокого риска, выбранными мутациями или слияниями FGFR.

Исследование

30 [0265] В исследовании будет использоваться система внутрипузырной доставки эрдафитиниба (далее — «TAR-210») в соответствии с настоящим изобретением, которая должна удерживаться в мочевом пузыре после введения с применением урологического установочного катетера, где она будет обеспечивать устойчивое высвобождение эрдафитиниба в течение периода до 90 дней. Система TAR-210 будет

удалена из мочевого пузыря трансуретрально с помощью цистоскопии и нережущих эндоскопических захватных щипцов.

[0266] Это открытое многоцентровое исследование TAR-210 фазы 1 у взрослых участников с NMIBC или MIBC будет включать в себя 4 когорты участников:

- 5 • когорта 1: рецидивирующий, с воздействием бациллой Кальметта — Жерена (БЦЖ), только папиллярный NMIBC высокого риска (Ta/T1 высокой степени злокачественности), с отказом или несоответствием критериям для радикальной цистэктомии (RCy),
- 10 • когорта 2: рецидивирующий, с воздействием БЦЖ, только папиллярный NMIBC высокого риска (Ta/T1 высокой степени злокачественности), при запланированной RCy,
- когорта 3: рецидивирующий NMIBC промежуточного риска (Ta и T1) с анамнезом заболевания лишь низкой степени злокачественности и
- 15 • когорта 4: MIBC с запланированной RCy, с отказом или несоответствием критериям для неoadъювантной химиотерапии на основе цисплатина.

[0267] В когортах 1 и 2 вся (все) видимая (-ые) опухоль (-и) должна (должны) быть полностью удалена (-ы) до начала приема исследуемого препарата, и это должно быть задокументировано на скрининговой цистоскопии. Для соответствия критериям участники когорты 4 должны иметь общий размер опухоли ≤ 3 см.

- 20 **[0268]** Исследование будет состоять из 2 частей: часть 1 (повышение дозы) и часть 2 (расширение когорты установленной дозы). В части 1 повышение дозы будет включать в себя участников из когорт 1 и 3, и будет поддерживаться схема интервала байесовской оптимизации (BOIN). В этом исследовании возможна оценка двух уровней доз: внутривезикулярная система доставки с расчетным максимальным высвобождением эрдафитиниба приблизительно 2 мг/сут и внутривезикулярная система доставки с расчетным максимальным высвобождением эрдафитиниба около 4 мг/сут. Повышение дозы будет определяться схемой BOIN с уровнем целевой ограничивающей дозу токсичности (DLT) $\leq 28\%$.
- 25

- 30 **[0269]** Все участники будут проходить скрининг на соответствующие критериям мутации или слияния FGFR в опухолевой ткани. Соответствующая критериям альтерация FGFR должна быть идентифицирована до начала исследуемого лечения. Планируется привлечь приблизительно 12 участников к части 1 и от 50 до 80 участников к части 2 (от 15 до 25 на когорту для когорт 1, 3 и 4 для всех

протестированных доз и без конкретного ориентировочного значения для привлечения в когорту 2), максимум до приблизительно 92 участников.

5 **[0270]** После того как предварительная рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) будет признана безопасной группой по оценке исследования (SET), участники из всех 4 когорт могут далее включаться в отдельные когорты расширения при этом уровне дозы в части 2, чтобы дополнительно охарактеризовать безопасность, ФК и предварительную противоопухолевую активность. Один или оба уровня доз могут быть продлены в части 2 в виде RP2D. Участники, которым запланировано проведение RСу (когорты 2 и 4), будут включены в часть 2 только после того, как будут доступны первоначальные данные по безопасности и ФК у участников с NMIBC из когорт 1 и 3. Во время исследования безопасность будет контролироваться SET на каждом этапе повышения дозы и через регулярные промежутки времени во время расширения когорты установленной дозы.

15 **[0271]** Клиническая активность будет оцениваться с применением следующих оценок: цистоскопия, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная (МР) урография, цитология мочи и патологическая оценка после биопсии / трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря (TURBT) или RСу.

20 **[0272]** Образцы крови и мочи будут собираться у участников во множестве временных точек, чтобы охарактеризовать ФК эрдафитиниба в плазме и моче. Будет собираться ткань мочевого пузыря и будет проанализирована, где это возможно, тканевая ФК эрдафитиниба.

25 **[0273]** Оценка безопасности будет основана на медицинском анализе отчетов о НЯ и результатах измерений показателей жизненно-важных функций организма, физикальных осмотрах, офтальмологических оценках, клинических лабораторных анализах и других оценках безопасности в указанные моменты времени. Будет регистрироваться применение сопутствующих лекарственных препаратов. Нежелательные явления будут оценивать на степень тяжести с применением общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE, версия 5.0).

30 **[0274]** Участникам будут вводить систему TAR-210 трансуретрально в мочевой пузырь с помощью урологического установочного катетера в день 1 фазы лечения. TAR-210 будет удалена через 3 месяца (в день 90) для когорт 1 и 3 или через 8 недель (в день 57) для когорт 2 и 4 или раньше в случае рецидива или прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Чтобы снизить риск инфекций

мочевыводящих путей, участники могут получать дозу профилактических перипроцедурных антибиотиков для процедур внутрипузырного исследования.

Цистоскопия для удаления TAR-210 может применяться для облегчения удаления с помощью нережущих захватывающих щипцов, при этом TAR-210 полностью

5 захватывается и удаляется из мочевого пузыря под прямым наблюдением, а не через рабочий канал цистоскопа.

[0275] После завершения первого 3-месячного цикла дозирования участники когорт 1 и 3 пройдут оценку ответа заболевания с помощью цистоскопии с биопсией и цитологией мочи; участники с полным ответом (CR) могут продолжать получать до 3
10 дополнительных 3-месячных циклов дозирования с использованием TAR-210 при максимальной продолжительности лечения 1 год, если нет рецидива, или прогрессирования заболевания, или неприемлемой токсичности. Участникам когорты 2 и когорты 4 будет проведена RСу после 8 недель приема препарата, и они не будут получать дальнейшее лечение в рамках исследования.

15 **[0276]** Для всех участников визит по окончании лечения (EOT) состоится через 30 (+ 7) дней после удаления последней системы TAR-210. Участники когорт 1 и 3, у которых не было рецидива или прогрессирования заболевания, входят в фазу последующего наблюдения, и им проводят цистоскопию, цитологию мочи и визуализацию верхних мочевыводящих путей в течение 3 лет после 1 дня, или вплоть
20 до рецидива или прогрессирования заболевания, начала новой противоопухолевой терапии, или до тех пор, пока участник не выйдет из исследования. Участники когорт 2 и 4 будут совершать визит для последующего наблюдения через 3 месяца после RСу. Для когорт 1 и 3 после 90 дней исследуемого лечения (1 цикл) будет проведена оценка заболевания, включая цистоскопию с биопсией видимого заболевания (или биопсией
25 предыдущих очагов заболевания, если заболевания не видно) и цитологию мочи. Участники с полным ответом (CR) могут продолжать получать TAR-210 в течение 90-дневных циклов общей продолжительностью до 1 года.

[0277] Исследование включает в себя фазы молекулярной пригодности, скрининга, лечения и последующего наблюдения.

30 **[0278]** Молекулярная пригодность будет устанавливаться для каждого потенциального участника до скрининга на другие критерии пригодности, если только для получения ткани для тестирования FGFR не потребуются свежая биопсия опухоли. Тестирование для документирования альтераций FGFR может быть выполнено на образце свежей биопсии рецидивирующего заболевания или архивированной

опухолевой ткани до рецидива. Соответствующая критериям альтерация FGFR должна быть идентифицирована до начала исследуемого лечения.

[0279] Участники с NMIBC высокого риска (когорты 1 и 2) должны пройти TURBT по поводу рецидивирующего заболевания в течение 12 недель до скрининга. У 5 участников с инвазией в lamina propria (T1) на скрининговой биопсии / TURBT должна присутствовать Muscularis propria, чтобы исключить MIBC. Вся (все) видимая (-ые) опухоль (-и) должна (должны) быть полностью резецирована (-ы), и это должно быть 10 задокументировано с помощью скрининговой цистоскопии. Участникам с MIBC (когорта 4) должна быть проведена диагностическая TURBT в течение 12 недель до планового начала исследуемого лечения (день 1), и проведена повторная TURBT, если 15 это необходимо, чтобы уменьшить общий размер опухоли до ≤ 3 см в течение 8 недель до дня 1, в соответствии с критериями включения и графиком мероприятий. Последняя TURBT должна быть выполнена за > 14 дней до дня 1. Участникам с промежуточным 20 риском в когорте 3 не проводят полной TURBT во время скрининга или до начала исследуемого лечения. 25

[0280] Фаза лечения начнется в день 1 для участников, соответствующих всем критериям пригодности, после чего участникам будет установлена система TAR-210 в 20 мочевого пузыря при помощи урологического установочного катетера. После завершения первого цикла дозирования участники когорт 1 и 3 пройдут биопсию, и будет проведена оценка ответа; участники с CR могут продолжать получать до 3 25 дополнительных 3-месячных циклов дозирования с использованием TAR-210 при продолжительности лечения 1 год, если нет рецидива, или прогрессирования заболевания, или неприемлемой токсичности. Участникам с MIBC (когорта 4) и NMIBC высокого риска в когорте 2 будет проведена РСy после 8 недель лечения, и они 30 не будут получать дальнейшее исследуемое лечение.

[0281] После прекращения лечения TAR-210 участники совершат визит по окончании лечения (ЕОТ) (через 30 [+ 7] дней после последнего удаления системы). Участники когорт 2 и 4 совершат визит для последующего наблюдения через 3 месяца (± 2 недели) после РСy. Участники когорт 1 и 3, у которых не было рецидива или 35 прогрессирования заболевания, войдут в фазу последующего наблюдения и будут проходить наблюдение за заболеванием с помощью цистоскопии, цитологии мочи и визуализации верхних мочевыводящих путей в течение 3 лет после дня 1, если не будет рецидива или прогрессирования заболевания, начала новой противоопухолевой 40 терапии, или до тех пор, пока участник не выйдет из исследования.

[0282] Анализ эффективности будет проводиться отдельно для каждой когорты. Вторичные конечные показатели для 4 когорт для оценки предварительной клинической активности включают в себя выживаемость без рецидивов (RFS) для когорт 1 и 2, частоту и продолжительность CR для когорты 3, частоту CR, частоту pT0 и частоту понижения стадии до < pT2 для когорты 4. Полный ответ для когорт 1* и 3 определяется следующим образом:

- отрицательная цистоскопия и отрицательная (в том числе атипичная) цитология мочи;
- положительная цистоскопия с подтвержденным биопсией доброкачественным заболеванием или NMIBC низкой степени злокачественности и отрицательная (в том числе атипичной) цитологией.
- * Следует отметить, что для когорты 1 CR имеет то же функциональное определение, что и отсутствие рецидивов ниже.

[0283] Рецидив определяется как гистологически доказанное первое появление поражения раком мочевого пузыря высокой степени злокачественности Ta или T1 после начала исследуемого лечения (когорты 1 и 2) или после достижения CR (когорты 3). Отсутствие рецидивов для участников с NMIBC определяется следующим образом:

- отрицательная цистоскопия и отрицательная (в том числе атипичная) цитология мочи;
- положительная цистоскопия с подтвержденным биопсией доброкачественным заболеванием или NMIBC низкой степени злокачественности и отрицательная (в том числе атипичной) цитологией.
- Когорта 2 должна иметь pT0 (отсутствие патологических признаков внутрипузырного заболевания) при патологической оценке радикальной цистэктомии.

[0284] Полный ответ по патологической оценке для когорты 4 определяется как отсутствие патологических признаков внутрипузырного заболевания (pT0) и отсутствие патологических признаков поражения лимфатических узлов (pN0).

Критерии включения/исключения участников

[0285] Каждый потенциальный участник должен соответствовать всем приведенным ниже критериям для включения в исследование:

Возраст

1. ≥ 18 лет (или установленный законом возраст согласия в юрисдикции, в которой проводится исследование) на момент получения информированного согласия.

Тип участника и характеристики заболевания

2. Рецидивирующая мышечно-неинвазивная или мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря.
 - a. Опухоли смешанной гистологии допускаются, если преобладает уротелиальная дифференцировка (т. е. вариант гистологии $< 20\%$). Однако наличие микропапиллярных, перстневидных клеток, плазмцитоподобных, нейроэндокринных или саркоматоподобных признаков является критерием исключения.
 - b. Папиллярное заболевание высокого риска (когорты 1 [части 1 и 2] и 2 [только часть 2]), определяемое как гистологически подтвержденное поражение T_a/T₁ высокой степени злокачественности. Одновременное наличие CIS (карциномы in situ) не допускается. Вся (все) видимая (-ые) опухоль (-и) должна (должны) быть полностью удалена (-ы) до начала приема исследуемого препарата, и это должно быть задокументировано на скрининговой цистоскопии.
 - c. Папиллярное заболевание промежуточного риска (когорты 3, части 1 и 2), определяемое как все предшествующие опухоли низкой степени злокачественности, T_a или T₁, и отсутствие предшествующих CIS. Достаточным является цистоскопически задокументированный рецидив. Требуется отрицательный цитологический анализ мочи на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности.
 - d. Мышечно-инвазивное заболевание (когорты 4, только часть 2) cT₂–T_{3a}, N₀. Для соответствия критериям пригодности к исследованию участники должны иметь общий размер опухоли ≤ 3 см после TURBT при оценке в течение 8 недель до начала исследуемого лечения, или им должна быть проведена вторая TURBT для устранения опухолевой массы, чтобы уменьшить опухоль (-и) до ≤ 3 см.
3. Активирующая мутация или слияние FGFR в опухоли, по данным местного* или центрального тестирования, утвержденного спонсором до начала исследуемого лечения:

* Результаты проведенного на местной ткани (если уже имеются) анализа методом секвенирования нового поколения (NGS) или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненные в сертифицированных CLIA или эквивалентных лабораториях, или результаты доступных в продаже тестов ПЦР или NGS.
4. Когорты 1 и 2: участники с воздействием БЦЖ или без воздействия БЦЖ из-за того, что БЦЖ была недоступна в качестве варианта лечения в месте нахождения участника в течение предыдущих 2 лет и недоступна в настоящее время. «С воздействием БЦЖ» определяется следующим образом:

- Рецидивирующее заболевание Ta/T1 высокой степени злокачественности в течение 18 месяцев после предшествующей терапии БЦЖ.
- Предшествующая терапия БЦЖ (минимальные требования к лечению):
 - 1) По меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса. Полная доза БЦЖ определяется как 1 полный флакон с минимум 1×10^8 колониобразующих единиц (КОЕ).

ИЛИ

- 2) По меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса плюс по меньшей мере 1 поддерживающая (2 из 3 еженедельных доз) на протяжении 6-месячного периода. Во время поддерживания допускается прием половины дозы или одной трети дозы.

Примечание. Когорта 3 не предполагает предварительно заданного требования в отношении предшествующей БЦЖ или внутривенной химиотерапии.

5. Только для когорты 1: отказ или несоответствие критериям пригодности для РСy.
6. Когорты 2 и 4: желание и соответствие критериям пригодности для РСy.
7. Когорта 4: отказ (с пониманием рисков и преимуществ этого) от комбинированной химиотерапии на основе цисплатина или признание несоответствующими критериям для химиотерапии на основе цисплатина посредством соблюдения по меньшей мере одного из следующих критериев:
 - клиренс креатинина (CrCl) < 60 мл/мин;
 - NCI-CTCAE v.5.0 аудиометрическая степень потери слуха ≥ 2 ;
 - NCI-CTCAE v.5.0 периферическая невропатия степени ≥ 2 .
8. Оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≤ 2 (когорты 1 и 3) или ≤ 1 (когорты 2 и 4).
9. Надлежащая функция костного мозга, печени и почек:
 - а. функция костного мозга (без поддерживающей терапии ростовыми факторами или переливаниями в течение предшествующих 2 недель):
 - о абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1000/\text{мм}^3$;
 - о количество тромбоцитов $\geq 75\ 000/\text{мм}^3$;
 - о гемоглобин $\geq 8,0$ г/дл.
 - б. Функция печени:
 - о общий билирубин $\leq 1,5 \times$ верхней границы нормы (ULN) ИЛИ прямой билирубин $\leq 1,5 \times$ ULN для участников с синдромом Жильбера, у которых уровень общего билирубина $> 1,5 \times$ ULN;
 - о аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспаргатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5 \times$ ULN.

с. **Функция почек:**

- о оценочная скорость клубочковой фильтрации > 30 мл/мин, рассчитанная с использованием формулы модифицированной диеты при заболевании почек (MDRD).

[0286] Любой потенциальный участник, соответствующий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

Медицинские состояния

1. Сопутствующая экстрапузырная (т. е. в уретре, мочеточнике, почечной лоханке) переходноклеточная карцинома уротелия.
2. Предшествующее лечение ингибитором FGFR.
3. Известная гиперчувствительность к любому исследуемому компоненту, включая:
 - эрдафитиниб (или другие эксципиенты лекарственного средства) или химически родственные лекарственные средства,
 - материалы, образующие устройство TAR-210 (например, термопластичный полиуретан, силикон, нитинол),
 - материалы урологического установочного катетера (например, термопластичный полиуретан).
4. Полученная радиотерапия органов малого таза за ≤ 6 месяцев до планового начала исследуемого лечения. Если лучевая терапия органов малого таза проводилась за > 6 месяцев до начала исследуемого лечения, цистоскопические признаки лучевого цистита должны отсутствовать.
5. Наличие любой анатомической особенности мочевого пузыря или уретры (например, сужение уретры), которое, по мнению исследователя, может препятствовать безопасному размещению, постоянному применению или удалению TAR-210.
6. Постоянный мочевой катетер. Периодическая катетеризация допустима.
7. Цистоскопические признаки перфорации мочевого пузыря, если указанная перфорация не разрешилась до введения дозы.
8. Остаточный объем мочевого пузыря после мочеиспускания (PVR) > 350 мл после второго мочеиспускания.
9. Клинически значимая полиурия в анамнезе с зарегистрированным суточным объемом мочи > 4000 мл.
10. Субъекты с камнями в мочевом пузыре в требуемый момент времени или в анамнезе < 6 месяцев перед началом исследуемого лечения.

11. Активные злокачественные новообразования (т. е. прогрессирующие или требующие изменения лечения, в течение последних 24 месяцев), отличные от заболевания, лечение которого осуществляется в исследовании. К потенциально допустимым исключениям относятся следующие (прочие могут быть разрешены с одобрения Спонсора):

а. рак кожи (не меланома или меланома), который считается полностью излеченным;

неинвазивный рак шейки матки, который считается полностью излеченным;

адекватно пролеченная долевая карцинома *in situ* (LCIS) и протоковая CIS;

в анамнезе локализованный рак молочной железы и прием антигормональных препаратов;

в анамнезе локализованный рак предстательной железы (N0M0) и прием андроген-депривационной терапии.

Локализованный рак предстательной железы (N0M0):

с оценкой по шкале Глисона 6, пролеченный в течение последних 24 месяцев или нелеченный и под наблюдением,

с оценкой по шкале Глисона 3 + 4, пролеченный более чем за 6 месяцев до полного скрининга в рамках исследования и считающийся имеющим очень низкий риск рецидива,

или локализованный рак предстательной железы в анамнезе с приемом андрогенно-депривационной терапии, считающийся имеющим очень низкий риск рецидива.

12. Наличие в текущее время центральной серозной хориоретинопатии или отслойки пигментного эпителия сетчатки любой степени тяжести.

13. Наличие в анамнезе неконтролируемого сердечно-сосудистого заболевания, включая:

любое из следующего в пределах 3 месяцев до начала исследуемого лечения: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковые аритмии или клинически значимые аритмии предсердий (например, фибрилляция предсердий с неконтролируемой частотой), остановка сердца или известная застойная сердечная недостаточность класса III–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (см. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>, доступ от 16 июля 2021 г.), нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака.

Тромбоэмболия легочной артерии или другая венозная тромбоэмболия в пределах 1 месяца до планового начала исследуемого лечения.

14. Активная или хроническая инфекция гепатита В или С в соответствии со следующими критериями:

Серопозитивный результат по гепатиту В: определяется положительным тестом

на поверхностный антиген гепатита В [HBsAg]. Участники с разрешившейся инфекцией (т. е. участники, негативные по HbsAg, с антителами к общему коровому антигену гепатита В [анти-HBc] с или без антитела к поверхностному антигену гепатита В [анти-HBs]) должны быть подвергнуты скринингу с использованием измерения уровней ДНК вируса гепатита В (HBV) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Лица с положительным анализом ПЦР-РВ будут исключены. Участники с положительным результатом теста на анти-HBs в качестве единственного серологического маркера и предшествующей вакцинацией против HBV в анамнезе не нуждаются в тестировании на ДНК ВГВ с помощью ПЦР-РВ.

Инфекция гепатитом С, определяемая по положительному результату теста на антитела к гепатиту С (анти-ВГС). Участники с положительным результатом теста на анти-ВГС соответствуют критериям, если нагрузка вирусной РНК не обнаруживается (спонтанное выздоровление или прохождение лечения вирусной инфекции гепатита С).

15. Значительное хирургическое вмешательство в пределах 4 недель до дня 1 (TURBT не считается крупным хирургическим вмешательством).
16. Активная бактериальная, вирусная, грибковая инфекция, включая инфекцию мочевыводящих путей*, требующая пероральной или системной терапии в течение 7 дней до дня 1.

* Инфекция мочевыводящих путей определяется как симптоматическая инфекция с положительным посевом мочи с количеством бактерий $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл в моче, выделенной у женщин, или $> 10^4$ КОЕ/мл в моче, выделенной у мужчин или в моче женщин, полученной с прямым катетером. Симптомы могут включать в себя дизурию, императивные позывы к мочеиспусканию, частые мочеиспускания и/или системные симптомы, такие как лихорадка, озноб, повышенный уровень лейкоцитов и/или боль в животе/боку. Участники без симптомов в течение 7 дней без результатов посева $> 10^5$ КОЕ могут соответствовать критериям для участия в исследовании.
17. Токсичность предшествующей противоопухолевой терапии не разрешилась до исходного уровня или до степени ≤ 1 (за исключением алопеции, витилиго, периферической нейропатии или эндокринопатий, стабильных при гормон-заместительной терапии, которые могут иметь степень 2).
18. Участники с известным положительным статусом по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) с 1 или более из следующего:
 - не получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (АРТ);
 - которым проведена замена АРТ в течение 6 месяцев после начала скрининга;
 - получающим АРТ, которая может мешать исследуемому лечению;
 - количество CD4+ < 350 при скрининге;
 - обусловленная синдром приобретенного иммунодефицита (СПИДом) оппортунистическая инфекция в течение 6 месяцев после начала скрининга;

отсутствие согласия на начало ART и получение ART > 4 недель до начала исследуемого лечения. Только участники, которые имеют вирусную нагрузку ВИЧ < 400 копий/мл в конце 4-недельного периода и соглашаются продолжать ART, соответствуют критериям включения (для обеспечения переносимости ART и контроля ВИЧ).

Опыт предшествующего/параллельного клинического исследования

19. Получение экспериментального вмешательства (включая экспериментальные вакцины) или применение инвазивного экспериментального медицинского устройства в течение 28 дней до планового начала исследуемого лечения или участие в научном исследовании в указанное время.
20. Предшествующая противораковая терапия в течение 4 недель до планового начала исследуемого лечения. Исключение: допускается однократное внутривезикулярное химиотерапевтическое лечение сразу после TURBT.
21. Какое-либо состояние, в связи с которым, по мнению исследователя, участие не будет являться лучшим решением для участника (например, ухудшит благополучие) или которое может препятствовать, ограничивать или искажать указанные в протоколе оценки.

Пример 10. Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) однократного внутривезикулярного введения эрдафитиниба крысам с ортотопическими опухолями мочевого пузыря

- 5 [0287] Целью примера 10 было сравнение ФК- и ФД-эффектов локализованного введения в мочевой пузырь по сравнению с пероральным введением эрдафитиниба голым крысам, несущим ксенотрансплантаты опухоли мочевого пузыря UM-UC-1 человека. Животным давали однократную пероральную дозу (20 мг/кг эрдафитиниба в 10% масса/объем (масс./об.) раствора HP-β-CD) или выполняли 1-часовую
- 10 внутривезикулярную инстилляцию (6 мг/кг эрдафитиниба в 10% масс./об. растворе HP-β-CD) эрдафитиниба в мочевой пузырь. Фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) 1/2, оценивали как ФД-маркер ингибирования киназы FGFR в опухолях в различные моменты времени после введения/инстилляции. ФК-анализ образцов опухоли и плазмы проводили через 2, 7, 48 и 120 часов после
- 15 однократного внутривезикулярного введения 6 мг/кг или пероральной дозы эрдафитиниба 20 мг/кг. Кроме того, группе голых крыс с подкожными (п/к) опухолями (UM-UC-1) давали эрдафитиниб перорально, и через 2, 7, 48 и 120 часов после введения дозы измеряли концентрации в плазме и в опухоли.

[0288] Внутрипузырное введение приводило к средним уровням воздействия эрдафитиниба, сопоставимым с таковыми при пероральной дозе 20 мг/кг (**таблица 6**).

У крыс, которым препарат вводили перорально, через 2 и 7 часов определялись примерно в 2 раза более низкие уровни воздействия в подкожных (п/к) опухолях по сравнению с ортотопическими опухолями у крыс, которым вводили препарат перорально, однако это отражало более низкие соответственные уровни воздействия в плазме, наблюдаемые в той же группе крыс (**ФИГ. 9**).

Таблица 6. Уровни воздействия в плазме и опухоли у наивных голых крыс, голых крыс-носителей ортотопических опухолей UM-UC-1 или голых крыс-носителей п/к опухолей UM-UC-1 после однократной пероральной или внутрипузырной дозы эрдафитиниба

Место опухоли	Доза (мг/кг)	Способ	N	Концентрация в плазме ^a (нг/г)		Концентрация в опухоли ^b (нг/г)		Соотношение опухоль : плазма ^c	
Время после введения (часы)									
				2	7	2	7	2	7
п/к	20	п/о	3	468,7 (187,7)	86,4 (64,8)	1 242,3 (321,7)	453,7 (60,1)	2,7	5,2
Мочевой пузырь	20	п/о	3	2 850,7 (2 189,1)	1 454,8 (2 352,1)	3 321 (1 625,3)	983,3 (661,8)	1,2	0,7
Мочевой пузырь	6	IVES	3	26,6 (19,1)	2,1 (2,0)	3 148,7 (3 314,3)	2 050,7 (2 802,1)	118,4	957,2
Наивные клетки	6	IVES	3	1,9 (1,8)	0,6 (0,3)	—	—	—	—

HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин; IVES — внутрипузырное (инстилляционная в мочевой пузырь); LLOQ — нижний предел количественного обнаружения; П/О или п/о — перорально.

Значения являются средними, в скобках указано стандартное отклонение. Средние уровни воздействия для временных точек 48 и 120 часов были низкими (< 35 нг/г).

Эрдафитиниб вводили в 10% масс./об. растворе HP-β-CD.

^a LLOQ в сыворотке = 0,05 нг/мл

^b LLOQ в опухоли = 2 нг/г

^c Среднее значение = концентрация в опухоли (нг/г) / концентрация в плазме (нг/мл)

[0289] Влияние однократной пероральной дозы 20 мг/кг или внутрипузырной дозы 6 мг/кг эрдафитиниба на фосфорилирование ERK1/2 в ортотопических опухолях мочевого пузыря UM-UC-1 оценивали в различные моменты времени с помощью капиллярного иммуноблоттинга. Белки из лизатов образца опухоли, собранные через 2, 7, 48 и 120 часов после введения эрдафитиниба или несущей среды, разделяли с помощью капиллярного электрофореза и определяли антителами, детектирующими

фосфорилированную (p)ERK1/2 и общую ERK1/2. Сигналы для pERK1/2 делили на сигнал общей ERK1/2 в том же образце, и среднее значение pERK1/2 для соответствующих образцов, обработанных несущей средой, брали за относительную 1. В каждой временной точке соотношение pERK/ERK для каждого образца опухоли делилось на среднее соотношение pERK/ERK, полученное для соответствующих контрольных образцов. Было 1 исключение, так как во временной точке 120 часов не было образцов с введением несущей среды, и соотношения pERK/ERK для образцов с введением эрдафитиниба в момент времени 120 часов делили на среднее значение для группы, получавшей несущую среду, во временной точке 48 часов.

5 [0290] Внутрипузырная доза эрдафитиниба 6 мг/кг и пероральная доза 20 мг/кг приводили к статистически значимому снижению фосфорилирования ERK1/2 в опухолях UM-UC-1 через 2 часа после введения дозы (ФИГ. 10, таблица 7). Уровни pERK были также снижены в опухолях, обработанных эрдафитинибом, по сравнению с опухолями, обработанными несущей средой, через 7 и 48 часов, хотя и статистически незначимо, тогда как к 120 часам уровни pERK1/2 были сопоставимы с уровнями у крыс, получавших несущую среду.

Таблица 7. Уровни pERK/ERK в ортотопических опухолях UM-UC1 после однократной пероральной или внутрипузырной дозы эрдафитиниба

Время после введения (часы)	Путь введения	Доза (мг/кг)	N	pERK/ERK ^a	p-значение ^b
2	IVES	0	3	1 (0,13)	Н/П
2	IVES	6	6	0,62 (0,18)	0,0102
2	п/о	20	3	0,52 (0,05)	0,0063
7	IVES	0	3	1 (0,11)	Н/П
7	IVES	6	3	0,60 (0,28)	0,0841
7	п/о	20	3	0,61 (0,17)	0,0893
48	IVES	0	2	1 (0,10)	Н/П
48	IVES	6	3	0,71 (0,22)	0,2682
48	п/о	20	2	0,76 (0,19)	0,4065
120	IVES	6	3	0,98 (0,13) ^c	0,9630
120	п/о	20	2	1,22 (0,07) ^c	0,1823

ANOVA — дисперсионный анализ; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; IVES — внутрипузырно; Н/П — не применимо; pERK — фосфорилированная киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; п/о — перорально.

Животным с «нулевой дозой» вводили несущую среду.

^a Соотношение средних для группы значений pERK/ERK, поделенное на среднее значение для группы, получавшей несущую среду. Стандартное отклонение указано в скобках.

^b Однофакторный дисперсионный анализ, критерий Даннета для множественных сравнений.

^c Значения, поделенные на среднее значение через 48 часов, для группы, получавшей несущую среду.

5 [0291] В целом, эти данные демонстрируют, что внутривезикулярное введение эрдафитиниба обеспечивает адекватную ФК/ФД опухоли, в то же время резко снижая уровень воздействия в плазме, тем самым уменьшая потенциал целевой токсичности вне опухоли по сравнению с пероральной терапией.

Пример 11. Исследования непрерывной перфузии на модели ортотопического рака мочевого пузыря

10 [0292] *Исследования перфузии.* Мочевые пузыри исследуемых животных канюлировали в день 1, и животным давали восстановиться в течение 3 дней. В день 5 клетки UM-UC-1 (2×10^6 клеток) вводили в боковую стенку каждого мочевого пузыря. После 2-дневного периода роста опухоли эрдафитиниб перфузировали непрерывно в течение 5 дней с последующим вскрытием в течение 24 часов. По результатам экспериментов *in vitro* в перфузионных экспериментах применяли целевые
15 концентрации в моче 0,5, 1,0 и 5,0 мкг/мл. Дизайн данного исследования показан на **ФИГ. 12**. Регистрировали массу тела, суточную выработку мочи и суточное потребление воды. При вскрытии проводили анализ образца плазмы, фотографий мочевого пузыря и измеряли вес мочевого пузыря. Для определения влияния эрдафитиниба на рост опухоли применяли общую массу мочевого пузыря после
20 вскрытия, которая включает в себя нормальную ткань мочевого пузыря плюс уротелиальную опухоль.

[0293] Опухолевые клетки человеческого происхождения при имплантации в стенку мочевого пузыря бестимусных крыс быстро росли. В течение 7 дней после имплантации опухоль занимала большую часть уротелиальной поверхности и
25 увеличивала общую массу мочевого пузыря до 7 раз (**ФИГ. 11**). Таким образом, общая масса мочевого пузыря является точной мерой ответа на лекарственное средство.

[0294] Пятидневная непрерывная перфузия эрдафитиниба при номинальных концентрациях в моче 0,5, 1,0 и 5,0 мкг/мл в целом хорошо переносилась. Изменения массы тела во время исследования показаны на **ФИГ. 13**. Первоначальное небольшое
30 снижение массы тела, < 5% (день 1–3), наблюдалось в большинстве групп, включая контрольную несущую среду, из-за воздействия операции по канюлированию мочевого пузыря. Минимальные изменения массы тела отмечались после инъекции опухолевых клеток внутрь мочевого пузыря в день 5. Перенос животных в клетки для анализа

метаболизма и запуск перфузии мочевого пузыря приводили ко второму небольшому снижению массы тела, не связанному с концентрацией перфузируемого лекарственного средства. По данным наблюдений за животными в клетках, ни в одной из групп лечения не наблюдалось видимых признаков аномального поведения или клинических симптомов.

[0295] В качестве первоначального показателя эффективности определяли процентное снижение относительной массы опухоли в контрольной группе и группе перфузии лекарственного средства. Образцы ткани мочевого пузыря и образцы опухоли также направляли для анализа сигнальной активности FGFR посредством определения уровней субстрата рецептора фактора роста фибробластов (FRS)2a и соотношения pERK/ERK. Были собраны дополнительные образцы мочи, плазмы и ткани мочевого пузыря для определения концентрации эрдафитиниба с использованием установленных методов жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Средняя масса мочевого пузыря у животных, получавших различные концентрации эрдафитиниба, показана на **ФИГ. 14**. Значимое дозозависимое снижение массы мочевого пузыря наблюдалось в группах лечения эрдафитинибом (** $p < 0,01$ для номинальных концентраций эрдафитиниба в моче 0,5 мкг/мл, *** $p < 0,001$ для номинальных концентраций эрдафитиниба в моче 1,0 и 5 мкг/мл) по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду

Пример 12. Оценка зависимости ответа от дозы эрдафитиниба у бестимусных крыс с перфузией мочевого пузыря и имплантацией клеток RT-112 в стенку мочевого пузыря

[0296] *Исследования перфузии.* Дизайн экспериментального исследования был таким же, как описано в примере 11 (**ФИГ. 12**), за исключением того, что перфузии продолжали вплоть до момента вскрытия в день 14. Шесть дней непрерывного перфузионного лечения эрдафитинибом при номинальных концентрациях в моче 0,25, 0,5 и 1,0 мкг/мл хорошо переносились на протяжении экспериментального периода. Изменения массы тела, наблюдаемые во время исследования, показаны на **ФИГ. 15**. Во время проведения исследования наблюдалась умеренная потеря массы тела, причем максимальные средние значения составляли до -3% в группе, получавшей эрдафитиниб, в день 11.

[0297] Влияние внутрипузырного воздействия эрдафитиниба на рост опухоли, определяемое по изменениям общей массы мочевого пузыря, показано на **ФИГ. 16**. Средняя масса мочевого пузыря имела тенденцию к уменьшению с увеличением концентрации эрдафитиниба, но уменьшение не было статистически значимым для групп дозирования 0,25 и 0,5 мкг/мл по сравнению с контрольными животными, получавшими несущую среду. Значимое снижение массы мочевого пузыря (* $p < 0,05$) наблюдалось у животных, получавших концентрацию перфузата 1,0 мкг/мл по сравнению с контролем — несущей средой.

[0298] Оценка зависимости ответа от дозы эрдафитиниба (0,25–5 мкг/мл) у бестимусных крыс с перфузией мочевого пузыря, с имплантированными в стенку мочевого пузыря клетками линий UM-UC-1 или RT-112, показала, что режим дозирования эрдафитиниба в целом хорошо переносился. Значительное дозозависимое снижение массы мочевого пузыря наблюдалось в группах лечения эрдафитинибом по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду, что демонстрирует снижение роста опухоли при перфузии мочевого пузыря эрдафитинибом.

Пример 13. Внутрипузырные фармакокинетические исследования и исследования распределения на крысах и карликовых свиньях

[0299] ФК-исследования в системном кровотоке и мочевом пузыре проводили после однократного внутрипузырного (болюсного) введения эрдафитиниба в растворе (HP-β-CD) крысам и карликовым свиньям. Кроме того, ткань мочевого пузыря подвергали макроскопическому и микроскопическому исследованию, чтобы определить, имелись ли какие-либо местные эффекты лекарственного средства или состава в исследовании. Целью примера 13 было определение осуществимости внутрипузырной терапии эрдафитинибом с инстилляцией эрдафитиниба в мочевой пузырь.

[0300] *Фармакокинетика разовой внутрипузырной дозы у крыс.* ФК эрдафитиниба в системном кровотоке и мочевом пузыре определяли у самок крыс линии Спрег — Доули после внутрипузырного введения раствора эрдафитиниба в дозе 2, 6 и 18 мг на кг массы тела. Крыс держали под анестезией с использованием изофлурана (2–4%), катетер вводили в мочеиспускательный канал и в мочевой пузырь, и раствор эрдафитиниба (10% масс./об. HP-β-CD в цитратном буфере с pH 5,5) инстиллировали в мочевой пузырь крыс через этот катетер. Готовили составы растворов с различной дозировкой для введения объема 0,5 мл в каждый мочевой пузырь крысы в дозе 2, 6 и 18 мг/кг. Соответствующие дозы в номинальном количестве лекарственного средства

составляли 0,5, 1,5 и 4,5 мг соответственно. Через 1 час после инстилляций крыс переносили в метаболические клетки для сбора образцов в целях определения ФК. Образцы крови брали из хвостовой вены через 24, 48, 72, 96 и 168 часов после завершения 1-часового времени контакта с соединением после введения дозы (по 3

5 крысы на временную точку). В каждую временную точку забора образцов крови у каждой крысы брали образцы ткани мочевого пузыря для анализа лекарственного средства. Кроме того, в группе, получавшей дозу 18 мг/кг (высокая доза), проводили микроскопическое исследование образцов мочевого пузыря, собранных через 96 часов. Сбор мочи ограничивался начальными 0–6 часами после введения дозы у всех крыс.

10 **[0301]** В плазме почти во всех образцах у групп дозирования 2 и 6 мг/кг концентрация была ниже предела количественного определения (0,02 нг/мл). В группе дозирования 18 мг/кг некоторые измеримые концентрации наблюдались через 24, 48 и 72 часа (от 0,0303 до 0,106 нг/мл), но через 96 и 168 часов во всех образцах

15 концентрации были ниже предела количественного определения. В мочевом пузыре концентрации были измеримыми в течение периода до 72 часов для группы дозирования 2 и 6 мг/кг и до 168 часов для группы дозирования 18 мг/кг. Концентрации были самыми высокими в 24-часовой временной точке, после чего снижались. Линейность дозы не наблюдалась. Уровни воздействия были сходными для протестированных доз. Процент выведения соединения в неизменном виде с мочой (в

20 первые 6 часов) составил 23,5%, 19% и 50,3% для групп дозирования 2, 6 и 18 мг/кг.

[0302] *Системная ФК и ФК мочевого пузыря при непрерывном внутривезикулярном введении эрдафитиниба крысам.* Системную ФК и ФК мочевого пузыря эрдафитиниба определяли у самок крыс линии Спрег — Дули после непрерывной внутривезикулярной инфузии водного раствора эрдафитиниба. Мочевые пузыри крыс (5 групп крыс, n =

25 3/группа) хирургически катетеризировали под анестезией, и катетер выводили вовне, прокладывали подкожно и соединяли со жгутом для сосудистого доступа (VАН) в шее. Крыс переносили в индивидуальные метаболические клетки со свободным доступом к пище и воде в течение 1 недели послеоперационного восстановительного периода. В день исследования раствор эрдафитиниба (0,1 мг/мл, 0,1 мл/час, цитратный буфер

30 рН 5,5, содержащий 5% масс./об. НР-β-CD) перфузировали через мочевой пузырь крыс через катетер в течение более 72 часов. Первую группу (n = 3) умерщвляли через 24 часа после перфузии, а 2 из 4 оставшихся групп умерщвляли через 48 и 72 часа после перфузии. Перфузию прекращали через 72 часа для последних 2 групп, и эти группы умерщвляли через 96 и 120 часов для определения фазы выведения лекарственного

средства из мочевого пузыря (**таблица 8**). Образцы плазмы и мочевого пузыря собирали во всех временных точках. Мочу собирали в третьей группе в течение периода перфузии 48–72 часов для анализа на лекарственное средство. Концентрации в плазме крыс после 72-часовой перфузии раствора эрдафитиниба в мочевой пузырь (0,1 мг/мл, 0,1 мл/час, накопленная доза 0,72 мг) показаны на **ФИГ. 17А**. Уровни были необнаружимыми (ниже предела количественного определения; 0,2 нг/мл) в образцах плазмы вплоть до 120 часов (т. е. еще через 48 часов) после прекращения перфузии на 72 часах. Концентрации в мочевом пузыре крыс после 72-часовой перфузии раствора эрдафитиниба в мочевой пузырь (0,1 мг/мл, 0,1 мл/час, накопленная доза 0,72 мг) показаны на **ФИГ. 17Б**. Мочевые пузыри крыс, перфузированные 0,1 мг/мл раствора эрдафитиниба, не демонстрировали изменений, и эта дозировка препарата была сочтена переносимой. Была измерена среднесуточная концентрация в моче около 10 000 нг/мл для мочи, собранной в течение интервала перфузии 48–72 часа.

Таблица 8. Уровень воздействия эрдафитиниба в плазме и мочевом пузыре после перфузии мочевого пузыря

Параметр	Плазма	Мочевой пузырь	Концентрация	Плазма	Мочевой пузырь
AUC _{0–24 ч} (нг·ч/мл)	8,09	20 200	C _{24 ч} (нг/мл)	0,674	1680
AUC _{0–48 ч} (нг·ч/мл)	27,2	61 100	C _{48 ч} (нг/мл)	0,916	1730
AUC _{0–72 ч} (нг·ч/мл)	48,1	111 000	C _{72 ч} (нг/мл)	0,829	2420 ^a
AUC _{0–96 ч} (нг·ч/мл)	48,1	126 000	C _{96 ч} (нг/мл)	НКП	56,9
AUC _{0–120 ч} (нг·ч/мл)	48,1	127 000	C _{120 ч} (нг/мл)	НКП	10,7

AUC_{0–x ч} — площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента введения до x часов; C_{x ч} — концентрация в плазме в момент времени x; н/р — не рассчитано.

^a Среднесуточная концентрация в моче в эту временную точку составляла около 10 000 нг/мл.

[0303] Результаты показывали выраженное поглощение эрдафитиниба тканями мочевого пузыря и поддержание высоких уровней в мочевом пузыре при минимальном системном уровне воздействия при непрерывной медленной перфузии эрдафитиниба.

[0304] Системная ФК и ФК мочевого пузыря при непрерывном внутривезикулярном введении эрдафитиниба свиньям. Системную ФК и ФК мочевого пузыря для эрдафитиниба оценивали у пяти самок свиней (домашняя йоркширская кроссбредная свинья) после непрерывной внутривезикулярной инфузии водного раствора эрдафитиниба.

В день -7 катетер хирургически устанавливали в мочевой пузырь каждого животного. Дистальный конец катетера был закреплен в подкожном участке и присоединен к порту сосудистого доступа (VAR). Порт был защищен, и животным давали время на восстановление. Каждое животное впоследствии было оснащено портативной инфузионной помпой, которая была прикреплена к катетеру мочевого пузыря через VAR. Дозированные составы (22,5 мкг/мл раствора эрдафитиниба в 50 мМ цитратном буфере с pH 6,0) готовили ежедневно, ежедневно стерильно фильтровали и анализировали для подтверждения концентрации. Лекарственный состав перфузировали в мочевой пузырь с постоянной скоростью 12,5 мл/час в течение 6 последовательных дней для 2 животных и 8 последовательных дней для 3 животных. Всю выделенную мочу собирали с 24-часовыми интервалами вплоть до дня 6 или 8. Образцы крови собирали ежедневно в дни 1–8 исследования. Образцы ткани мочевого пузыря собирали у каждого животного при вскрытии. Образцы, полученные от всех животных, анализировали на эрдафитиниб с использованием квалифицированных методов ЖХ-МС/МС. Судя по анализу состава во все дни, среднесуточная доза для каждого животного составляла от 7,06 до 7,56 мг, а общая средняя доза составляла 7,3 мг/сут. Исходя из средней массы тела (до введения дозы), введенная доза составляла 0,22 мг/кг/сут.

[0305] Средние (\pm CO) концентрации эрдафитиниба в моче находились в диапазоне от 1255 ± 554 до 873 ± 179 нг/мл в дни 2–8 (**ФИГ. 18**). За 7-дневный период исследования среднесуточный диурез (\pm CO) составлял 966 ± 253 мл. Хотя наблюдались вариации суточной выработки мочи у одного животного и между животными, в течение периода лечения не наблюдалось значимых тенденций в выработке мочи. Выход эрдафитиниба в моче был относительно стабильным у всех животных, в среднем от 910 ± 812 до 1135 ± 760 нг в дни 2–8. Ежедневный выход эрдафитиниба составлял в среднем $15,7\% \pm 5,67\%$ от среднего ежедневного количества вводимого эрдафитиниба.

[0306] Средние концентрации эрдафитиниба в плазме (\pm CO) составляли от $0,622 \pm 0,250$ до $0,828 \pm 0,487$ нг/мл в дни 2–8 (**ФИГ. 19**).

[0307] Средние концентрации эрдафитиниба по всей толщине ткани мочевого пузыря измеряли в день 6 и день 8 (конец перфузии), и значения находились в диапазоне от 315 до 998 нг/г и от 346 до 2688 нг/г соответственно, концентрацию эрдафитиниба измеряли в уротелии и нижележащих слоях ткани (т. е. в мышцах). Эти данные свидетельствуют о > 10 -кратной концентрации эрдафитиниба в уротелиальном

слое мочевого пузыря по сравнению с нижележащими слоями ткани, что позволяет предположить, что лекарственное средство в основном удерживалось в уротелии.

Средние отношения концентрации в мочевом пузыре и моче были рассчитаны для животных в группах 6-дневной и 8-дневной перфузии, и значения составляли 0,60 и

5 2,33 соответственно. Средние данные представлены в **таблице 9**.

Таблица 9. Концентрации эрдафитиниба в тканях мочевого пузыря у свиней после перфузии эрдафитиниба в мочевой пузырь в течение 7 дней

Ткань мочевого пузыря	Концентрация эрдафитиниба (нг/г)				Средняя конц. в моче (нг/мл)	Соотношение средняя конц. в мочевом пузыре / средняя конц. в моче	Соотношение средняя конц. в мочевом пузыре / средняя конц. в моче в зависимости от продолжительности перфузии
	Ткань мочевого пузыря		Слой уротелия	Рем-слой			
	Среднее	Общее среднее					
Животное 1001, день 8							День 8
Верхушка мочевого пузыря	2620	1913	4520	147	991,9	1,93	2,33
Боковая стенка	1850		3290	198			
Треугольник мочевого пузыря	1270		2330	66,4			
Животное 1002, день 8							День 8
Верхушка мочевого пузыря	2527	2688	5170	737	578,9	4,64	
Боковая стенка	4127		11 600	382			
Треугольник мочевого пузыря	1411		174	1740			
Животное 1003, день 8							День 8
Верхушка мочевого пузыря	469	346	277	25,1	849,1	0,41	
Боковая стенка	422		612	37,4			
Треугольник мочевого пузыря	145		227	9,7			
Животное 1004, день 8							День 8
Верхушка мочевого пузыря	1240	998	6900	299	1044	0,96	0,60

Боковая стенка	1193		7490	298			
Треугольник мочевого пузыря	561		1390	118			
Животное 1005, день 8							День 8
Верхушка мочевого пузыря	334	315	1420	125	1268	0,25	1,30
Боковая стенка	372		2170	111			
Треугольник мочевого пузыря	238		439	38,6			

конц. — концентрация. общ. — общее; Rem-слой — нижележащий слой ткани мочевого пузыря; слой уротелия — уротелий мочевого пузыря.

Пример 14. Исследования стабильности и связывания с белками

[0308] *Стабильность в моче.* В мочу добавляли эрдафитиниб в концентрации 1, 3 и 5 мкг/мл и инкубировали (в трех повторностях) при 37 °С в течение 6 часов в рамках исследования с равновесным диализом. В конце 6-часовой инкубации после диализа анализировали лекарственное средство и рассчитывали степень извлечения относительно концентраций с добавками. Процент извлечения эрдафитиниба в исследовании составлял от 89% до 98% в моче человека, от 90% до 95% в моче крысы и от 92% до 93% в моче карликовой свиньи, что указывает на то, что эрдафитиниб стабилен в моче. Эти результаты свидетельствуют о том, что эрдафитиниб будет оставаться стабильным в моче в мочевом пузыре и обеспечивать воздействие на опухоль и ткань мочевого пузыря.

Пример 15. Разработка прототипа

[0309] На основании экспериментов, включая исследования на животных, для дальнейшей разработки были выбраны скорости высвобождения 1 мг/сут, 2 мг/сут, 4 мг/сут и 6 мг/сут. Оценивали конструкции, обеспечивающие 30-дневную и 90-дневную продолжительность применения. 30-дневные конструкции были разработаны для обеспечения более высоких скоростей высвобождения лекарственного средства, которые также превышали полезную нагрузку 90-дневного устройства. Минимальная целевая скорость высвобождения определялась как скорость, необходимая для получения средних концентраций эрдафитиниба в моче 1 мкг/мл. Более высокие скорости высвобождения также оценивали с точки зрения увеличения уровня воздействия на опухоль и оценки местной переносимости и последствий системного

воздействия. Дополнительные показатели эффективности включали в себя независимость от pH мочи, объема мочи и состава мочи.

5 **[0310]** Исследовали подход с химической градиентной доставкой для определения оптимального механизма высвобождения для устройства. Эрдафитиниб демонстрирует значительную pH-зависимую растворимость в нормальном диапазоне pH мочи от 5,5 до 7. В результате оценивали разные форматы лекарственных средств и комбинации эксципиентов для мини-таблеток, чтобы свести к минимуму влияние pH мочи и композиции на скорость высвобождения из системы.

10 **[0311]** Сначала проводили скрининг на основе дизайна факторного эксперимента для оценки всего диапазона возможных скоростей высвобождения и влияния pH. Приблизительно 900 комбинаций полимеров устройства и форматов лекарственного средства эрдафитиниба тестировали с применением содержащих упакованный порошок систем с короткой сердцевинкой, которые представляли собой варианты с размером сердцевинки 2 см, которые, как известно, точно масштабируются до полноразмерной
15 15-сантиметровой конструкции. Оцениваемые форматы лекарственных средств включали в себя свободное основание эрдафитиниба, свободное основание эрдафитиниба плюс HP- β -CD и соли эрдафитиниба, например соль HCl.

Скрининг материалов

20 **[0312]** Как правило, для применения в качестве материала основы в проницаемых системах подходят материалы, непроницаемые для АФИ эрдафитиниба. Материалы, проницаемые для АФИ, подходят для применения в качестве материала полосы в проницаемых системах. Скринингу подвергали силикон, отвержденный платиной, термопластичные полиуретаны (TPU) и этиленвинилацетатные (EVA) материалы (**таблица 10**). Тестируемые изделия заполняли приготовленным АФИ (порошком или
25 таблетками), запечатывали, помещали в пакеты из фольги и облучали гамма-излучением (номинал 35 кГр). Системы помещали в имитированную мочу (pH 6,8), хранили при 37 °C, и периодически отбирали образцы. Количество АФИ в каждом образце определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

Таблица 10. Материалы, прошедшие скрининг

Материал	Производитель сырьевого материала	Форма тестируемого изделия	Твердость	Описание
Силикон	NuSil	Трубка	50A	Силиконовый эластомер высокой консистенции, отвержденный платиной, MED-4750
TPU	Lubrizol	Трубка	70A 62A 42D 77A 75A 83A 72A	Carbothane™ Aliphatic, PC-3575A Tecothane™ Soft, AR-62A Tecophilic™, HP-60D-35 Carbothane™ Aromatic, AC-4075A Tecothane™, TT-1074A Tecophilic™, HP-93A-100 Tecoflex™, EG-80A
EVA	3M	Пленка	Н/П	CoTran™, 9712, пленка толщиной 0,05 мм

EVA — этиленвинилацетат; Н/Д — недоступно; TPU — термопластичный полиуретан

[0313] Результаты скрининга проницаемости представлены на **ФИГ. 20**.

Материалы, которые подходили для применения в качестве материала основы в проницаемой системе, были непроницаемыми или практически непроницаемыми для АФИ, так что скорость высвобождения была бы слишком низкой для достижения целевой дозы (например, TPU AR-62A, AR-75A, AC-4075A и EG-80A). Материалы, которые подходили для применения в качестве материала полосы в проницаемой системе, были проницаемы для АФИ. В качестве возможных материалов полосы для дальнейшей разработки проницаемого прототипа были выбраны материалы TPU HP-60D-35, HP-93A-100 или EG-80A.

Проницаемые системы

[0314] Скорости высвобождения из скрининговых исследований материалов применяли для определения характеристик настраиваемой экструзии проницаемых трубок: материала полосы, углового размера полосы (30°–180°) и толщины стенки (0,2–0,41 мм). Внутренний диаметр (ID) для настраиваемых экструзионных изделий был установлен на 2,64 мм.

[0315] Системы с короткой сердцевиной обеспечивали быстрый скрининг как лекарственного средства, так и компонентов устройства. На **ФИГ. 21** показана скорость высвобождения из полноразмерной системы, относящейся к проницаемым системам.

[0316] Скорость высвобождения увеличивается при увеличении углового размера полосы. Собирали системы с короткой сердцевинной, где разницей между двумя компонентами устройства является угловой размер полосы: 30° в сравнении с 90°.

Влияние pH имитированной мочи

5 **[0317]** pH нормальной человеческой мочи находится в диапазоне от 5,5 до 7, но некоторые патологические состояния могут приводить к более высоким значениям pH мочи (pH 8). Несколько прототипов проницаемой системы продемонстрировали аналогичные профили высвобождения в имитированной моче при pH 5 и 6,8 и несколько более низкие скорости высвобождения при pH 8. На **ФИГ. 22** показано, что проницаемые прототипы с таблетками свободного основания эрдафитиниба + HP-β-CD (JNJ-42756493-1) с EG-80A в качестве материала полосы имели аналогичные профили высвобождения в имитированной моче при pH 5 и 6,8. На **ФИГ. 22** также показано, что высвобождение имеет нулевой порядок в течение по меньшей мере 160 дней. На основании этих результатов было определено, что проницаемый прототип с таблетками свободное основание эрдафитиниба + HP-β-CD, полоса EG-80A (от 45° до 180°), толщина стенки 0,2 мм и 15-сантиметровая сердцевина лекарственного средства дают профиль высвобождения 1–4 мг FBE/сут, в зависимости от углового размера полосы. Материалом основы для этой трубки может быть AR-75A-B20 или AC-4075A-B20.

15 **[0318]** Были протестированы дополнительные прототипы систем с короткой сердцевинной, чтобы лучше понять эффект снижения pH. Собирали короткие сердцевинны с одним и тем же составом устройства: основа AR-62A с полосой 90° HP-60D-35, внутренний диаметр 2,64 мм, толщина стенки 0,41 мм. Компонент-лекарственное средство в этих системах представлял собой свободное основание эрдафитиниба с HP-β-CD и без него. Компонент-лекарственное средство с HP-β-CD содержал (масс./масс.): 50% свободного основания эрдафитиниба, 10% HP-β-CD, 25% Avicel PH101, 12,5% DCP, 1% меглюмина, 0,5% Aerosil и 1% стеарата магния. Компонент-лекарственное средство без HP-β-CD содержал: 50% свободного основания эрдафитиниба, 20% MCC, 18,5% дикальций фосфата, 8% Kollidon, 1% меглюмина, 0,5% Aerosil и 2% стеарата магния. На **ФИГ. 23** показано, что добавление HP-β-CD к составу свободное основание эрдафитиниба не изменяло профиль высвобождения при материале полосы HP-60D-35 и что профили высвобождения в имитированной моче при pH 5 и 6,8 не очень хорошо согласуются для таблеток свободного основания эрдафитиниба (с HP-β-CD или без него) при применении материала полосы HP-60D-35.

Это контрастирует с профилями высвобождения для таблеток свободного основания эрдафитиниба + НР-β-CD при применении материала полосы EG-80A (ФИГ. 22).

Проницаемые системы со свободным основанием эрдафитиниба

[0319] Два прототипа проницаемой системы со свободным основанием эрдафитиниба были протестированы на карликовых свиньях (прототип 1: проницаемость (проволочная форма), свободное основание эрдафитиниба, таблетки; прототип 2; проницаемость (проволочная форма), свободное основание эрдафитиниба + НР-β-CD (10% масс./масс.), таблетки). Компоненты лекарственного средства и устройства описаны в **таблицах 11 и 12** соответственно. Тестирование высвобождения *in vitro* (IVR) проводили на обоих прототипах с применением имитированной мочи в 3 разных диапазонах pH в качестве среды высвобождения: pH 5, 6,8 и 8 (n = 3 системы, протестированные в каждой среде). Профиль IVR для прототипа 1 показал некоторую зависимость от pH имитированной мочи, с самым быстрым высвобождением при pH 5 и самым медленным высвобождением при pH 8 (ФИГ. 24). Профиль IVR для прототипа 2 показал высвобождение нулевого порядка в течение 90 дней, с хорошим совпадением в имитированной моче с pH 5 и pH 6,8 и немного более медленным высвобождением в имитированной моче с pH 8 (ФИГ. 25).

Таблица 11. Композиции для мини-таблеток со свободным основанием эрдафитиниба (компоненты лекарственного средства)

Компонент	Прототип 1 % масс./масс.	Прототип 2 % масс./масс.	Функция
JNJ42756493-AAA (свободное основание эрдафитиниба)	50	50	АФИ
НР-β-CD	Н/П	10	Солюбилизатор
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	20	10	Связующее вещество
Меглюмин	1	1	Стабилизатор
Двухосновный безводный фосфат кальция (Emcompress AN)	18,5	19	Разбавитель
Винилпирролидон-винилацетат (Kollidon VA64)	8	8	Связующее вещество
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,5	0,50	Скользящее вещество
Стеарат магния (Ligamed MF-2V)	2,00	1,50	Смазывающее

Компонент	Прототип 1 % масс./масс.	Прототип 2 % масс./масс.	Функция
			вещество
Всего	100	100	

АФИ — активный фармацевтический ингредиент; HP- β -CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; Н/П — не применимо; масс./масс. — масса на массу.

Таблица 12. Компоненты устройства и конечные параметры системы

Параметр	Прототип 1	Прототип 2
Материал основы трубки	EG-80A-B20	AR-62A
Материал полосы трубки Tu	HP-60D-35	EG-80A
Угловой размер полосы	90°	90°
Длина сердцевин с лекарственным средством	15 см	15 см
Элемент удержания	Проволочная форма	Проволочная форма
Масса таблетки	1054 мг	974 мг
Масса АФИ	527 мг FBE	487 мг FBE

5

АФИ — активный фармацевтический ингредиент; FBE — эквивалент свободного основания; ID — внутренний диаметр

Оценка фармакокинетики у карликовых свиней

[0320] Проницаемые конструкции высвобождали эрдафитиниб со скоростью, обеспечивающей целевую или более высокую концентрацию в моче. В зависимости от скорости высвобождения наблюдались профили высвобождения как первого, так и нулевого порядка. Конструкции первого порядка демонстрировали пиковую скорость высвобождения *in vitro* до 8 мг/сут по сравнению с системами нулевого порядка (определяется как высвобождение с постоянной скоростью в течение по меньшей мере 30 дней) до 2 мг/сут (продолжительность > 90 дней). Наблюдалась зависимость от pH, и было установлено, что скорость зависит от формата лекарственного средства. Оба из свободного основания эрдафитиниба и соли HCl эрдафитиниба демонстрировали значительную зависимость от pH с самыми высокими скоростями высвобождения, наблюдаемыми при pH 5, по сравнению со значительно сниженными скоростями при pH 8. Вариации скорости высвобождения между устройствами и для одного устройства были самыми низкими в системах нулевого порядка.

20

[0321] На основе данных, полученных на короткой сердцевине, был разработан и протестирован ряд полноразмерных систем, подтверждающих результаты на короткой сердцевине. Подгруппа этих систем была протестирована на карликовых свиньях для определения характеристик скорости высвобождения *in vivo* из проницаемых конструкций. Результаты *in vivo* по большей части подтверждали результаты, полученные *in vitro*. На **ФИГ. 26** обобщены характеристики высвобождения *in vitro* репрезентативных проницаемых систем, выбранных для тестирования на карликовых свиньях. На **ФИГ. 27** обобщены профили зависимости концентрации в моче от времени для тех же систем. Прототип 1 представлял собой репрезентативную конструкцию первого порядка, основанную на проницаемых трубчатых конструкциях. Прототип 2 представлял собой репрезентативную конструкцию нулевого порядка, основанную на проницаемой конструкции.

[0322] Прототип 2 был выбран для дальнейшей разработки. Выбор был основан на демонстрации достижения по меньшей мере средней концентрации в моче 1 мкг/мл, достижения высвобождения нулевого порядка в течение по меньшей мере 90 дней и способности корректировать скорость доставки лекарственного средства до 4 мг/сут. Прототип 2 дополнительно улучшали для увеличения скорости высвобождения до 2 и 4 мг/сут (рН 7), что достигалось посредством увеличения площади поверхности (определяемой угловым размером полосы) проницаемого полимера, соэкструдированного с непроницаемым полимером основы.

Пример 16. Разработка устройства

Состав — разработка устройства

[0323] Разработка состава была ориентирована на мини-таблетку свободного основания эрдафитиниба + 10% масс./масс. HP- β -CD (**таблица 13**).

Таблица 13. Композиция мини-таблетки JNJ-42756493-1 (свободное основание эрдафитиниба)

Компонент	% масс./масс.	Функция
JNJ-42756493-AAA	50	АФИ
HP- β -CD	10	Солубилизатор
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	10	Связующее вещество
Меглюмин	1	Стабилизатор
Двухосновный безводный фосфат кальция (Emcompress AN)	19	Разбавитель
Винилпирролидон-винилацетат (Kollidon VA64)	8	Связующее

Компонент	% масс./ масс.	Функция
		вещество
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	0,50	Скользящее вещество
Стеарат магния (Ligamed MF-2V)	1,50	Смазывающее вещество
Всего	100	

АФИ — активный фармацевтический ингредиент; HP- β -CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; масс./масс. — масса на массу.

[0324] Оценивали проницаемую TPU-систему (на основе диффузии, без отверстий).

5 Проницаемая конструкция показана на **ФИГ. 28А** и **28Б**. Растворимость JNJ-42756493-AAA (свободное основание) в зависимости от pH при 20 °C и 37 °C показана на **ФИГ. 29** и **30А**. Растворимость JNJ-42756493-AAA (свободное основание) и JNJ-42756493-AAC (форма 1 соли HCl) в зависимости от pH при 20 °C и в имитированной моче при 37 °C показана на **ФИГ. 31А–31Б**. Изменение углового размера полосы
10 проницаемой трубки позволяло контролировать скорость высвобождения лекарственного средства.

[0325] Многие модификации и иные реализации представленного в настоящем документе описания станут очевидными после изучения подробного описания,
15 приведенного в вышеизложенном обсуждении и сопровождающих его графических материалах. Таким образом, следует понимать, что изобретение не должно быть ограничено конкретными описанными вариантами реализации и что модификации и другие варианты реализации должны быть включены в объем приложенных пунктов формулы изобретения. Хотя в настоящем документе используются конкретные
20 термины, они применяются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения.

[0326] В приведенных в настоящем документе описаниях термины «включает в себя», «представляет собой», «включает», «имеет» и «содержит» применяются в неограничивающей форме и потому должны интерпретироваться как «включающие в
25 себя, без ограничений». Когда способы, композиции или аппараты описаны в пунктах формулы изобретения или в тексте как «включающие в себя» различные этапы или компоненты, эти способы, композиции или аппараты могут также «состоять по существу из» или «состоять из» различных этапов или компонентов, если не указано

иное. В случае химических соединений или композиций применение термина «состоящий по существу из» означает, что могут присутствовать только те дополнительные компоненты, которые не оказывают существенного влияния на важные характеристики указанного соединения или композиции.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

- 5 (a) свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации по меньшей мере 45% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
(b) по меньшей мере один фармацевтический эксципиент.

10 2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент содержит солюбилизатор, связующее вещество, разбавитель (наполнитель), смачивающий агент, разрыхлитель, скользящее вещество, смазочное вещество, поглотитель формальдегида или любую их комбинацию.

3. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

- 15 (a) получение интрагранулярной твердой композиции, содержащей или состоящей по существу из:
(i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамина); и
20 (ii) по меньшей мере одного интрагранулярного фармацевтического эксципиента;
(b) объединение интрагранулярной твердой композиции с по меньшей мере одним экстрагранулярным фармацевтическим эксципиентом с образованием смеси; и
(c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической
25 композиции, причем свободное основание эрдафитиниба присутствует в концентрации по меньшей мере 45% масс. от твердой фармацевтической композиции.

30 4. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 3, причем по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержат или выбраны из по меньшей мере одного общего (одновременно встречающегося) фармацевтического эксципиента.

5. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 4, причем по меньшей мере один интрагранулярный эксципиент и по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент не содержат общего фармацевтического эксципиента.

5

6. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 3–5, причем интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса валкового прессования или процесса гранулирования в кипящем слое.

10

7. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 3–6, причем по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит микрокристаллическую целлюлозу и сополимер винилпирролидон-винилацетат, в частности в массовом соотношении 50 : 50.

15

8. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 3–7, причем:

(а) интрагранулярная твердая композиция содержит солубилизатор, по меньшей мере одно связующее вещество и первое количество смазочного средства;

20

(б) экстрагранулярные фармацевтические эксципиенты содержат разбавитель, скользящее вещество и второе количество смазочного средства; и

(с) интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса валкового прессования.

25

9. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 8, причем: солубилизатор представляет собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин; связующее вещество представляет собой комбинацию микрокристаллической целлюлозы и сополимера винилпирролидон-винилацетат;

смазочное средство представляет собой стеарат магния;

разбавитель представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция; и

30

скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

10. Способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 3–7, причем:

(а) интрагранулярная твердая композиция содержит солюбилизатор, разбавитель и разрыхлитель;

5 (b) экстрагранулярные фармацевтические эксципиенты содержат по меньшей мере одно связующее вещество и смазочное средство; и

(с) интрагранулярную твердую композицию получают посредством процесса гранулирования в кипящем слое.

10 11. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 10, причем: солюбилизатор содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин; разбавитель содержит микрокристаллическую целлюлозу; разрыхлитель содержит гидроксипропилметилцеллюлозу; по меньшей мере одно связующее вещество содержит комбинацию
15 микрокристаллической целлюлозы и сополимера винилпирролидон-винилацетат; и смазочное средство содержит стеарат магния.

20 12. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–11, причем свободное основание эрдафитиниба присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 45% масс. до 55% масс., от 47% масс. до 53% масс. или около 50% масс. и/или причем по меньшей мере один экстрагранулярный эксципиент содержит микрокристаллическую целлюлозу и сополимер винилпирролидон-винилацетат, в частности в массовом соотношении 50 : 50.

25 13. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–12, причем твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит поглотитель формальдегида, выбранный из группы, состоящей из меглюмина, глицина, аланина, серина, треонина, цистеина, валина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, тирозина,
30 аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аргинина, лизина, орнитина, таурина, гистидина, аспартама, пролина, триптофана, цитруллина, пирролизина, аспарагина, глутамин, трис(гидроксиметил)аминометана, их конъюгатов, их фармацевтически приемлемых солей или любой их комбинации.

14. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 13, причем поглотитель формальдегида представляет собой меглюмин.

5

15. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из п. 13 или 14, причем поглотитель формальдегида присутствует в твердой фармацевтической композиции в концентрации от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 2% масс., от 0,5% масс. до 1,5% масс. или около 1% масс.

10

16. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–15, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит солубилизатор, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропил-бета-циклодекстрина, гидроксипропил-гамма-циклодекстрина, натриевой соли сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина, сукцината-ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы E5 (НРМС-E5) или любой их комбинации.

15

20

17. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 16, причем солубилизатор представляет собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

25

18. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 17, причем общая концентрация солубилизатора в твердой фармацевтической композиции составляет от 1% масс. до 20% масс., от 5% масс. до 15% масс., от 7% масс. до 12% масс. или около 10% масс.

30

19. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–18, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный

фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит по меньшей мере одно связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP), поли(винилацетата) (PVA), сополимера винилпирролидон-винилацетат, полиэтиленоксида (PEO), полипропиленоксида (PPO), сополимера этиленгликоль-пропиленгликоль, полуксамера, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций.

20. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 19, причем общая концентрация по меньшей мере одного связующего вещества в твердой фармацевтической композиции составляет от 5% масс. до 30% масс., от 10% масс. до 25% масс., от 12% масс. до 22% масс. или от 14% масс. до 19% масс.

21. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–20, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит по меньшей мере один смачивающий агент.

22. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 21, причем смачивающий агент содержит лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, полисорбат 80, докузат натрия или любую их комбинацию.

23. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 21–22, причем общая концентрация смачивающего агента в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,01% масс. до 2,5% масс., от 0,05% масс. до 1,0% масс. или от 0,1% масс. до 0,5% масс.

24. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–23, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный

фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит по меньшей мере один разрыхлитель.

5 25. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 24, причем разрыхлитель содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кросповидон (поперечносшитый поливинилпирролидон), кроскармеллозу натрия (поперечносшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), гликолят крахмала-натрия или 10 любую их комбинацию.

 26. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 24–25, причем общая концентрация разрыхлителя в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,1% масс. до 15 3% масс., от 0,5% масс. до 2,5% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс.

 27. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–24, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный 20 фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит по меньшей мере один разбавитель.

 28. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой 25 фармацевтической композиции по п. 27, причем разбавитель содержит лактозу (моногидрат лактозы), декстрин, маннит, сорбит, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, двухосновный фосфат кальция, безводный двухосновный фосфат кальция, карбонат кальция, сахарозу или любую их комбинацию.

30 29. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 27–28, причем общая концентрация разбавителя в твердой фармацевтической композиции составляет от 12% масс. до 30% масс., от 15% масс. до 25% масс. или от 18% масс. до 22% масс.

30. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–29, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит скользящее вещество.

31. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 30, причем скользящее вещество содержит коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, тальк или любую их комбинацию.

32. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 30–31, причем общая концентрация скользящего вещества в твердой фармацевтической композиции составляет от 0,01% масс. до 5% масс., от 0,05% масс. до 3% масс., от 0,1% масс. до 1% масс. или около 0,5% масс.

33. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–32, причем по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, по меньшей мере один интрагранулярный фармацевтический эксципиент или по меньшей мере один экстрагранулярный фармацевтический эксципиент содержит или дополнительно содержит смазочное средство.

34. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 33, причем смазочное средство содержит стеарат магния, стеариновую кислоту, силикат магния, силикат алюминия, изопропилмиристан, олеат натрия, стеароиллактат натрия, стеароилфумарат натрия, диоксид титана или их комбинации.

35. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 33–34, причем общая концентрация смазочного средства в твердой фармацевтической композиции составляет от

0,05% масс. до 5% масс., от 0,1% масс. до 3% масс., от 1% масс. до 2% масс. или около 1,5% масс.

5 36. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1–35, причем твердая фармацевтическая композиция представляет собой мини-таблетку.

10 37. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 36, причем мини-таблетка имеет форму твердого цилиндра, имеющего ось цилиндра, боковую поверхность цилиндра, круглые концевые поверхности, перпендикулярные оси цилиндра, поперечный диаметр круглых концевых поверхностей и продольную длину боковой поверхности цилиндра.

15 38. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 37, причем длина мини-таблетки превышает диаметр мини-таблетки для обеспечения мини-таблетки с соотношением сторон (длина : диаметр) более 1 : 1.

20 39. Твердая фармацевтическая композиция или способ получения твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 37–38, причем мини-таблетка имеет диаметр от 1,0 мм до 3,2 мм или от 1,5 мм до 3,1 мм.

40. Твердая фармацевтическая композиция, состоящая по существу из:

25 (а) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

30 (с) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(d) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 17,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(e) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(f) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(g) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;

5 (h) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и

(i) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; или

твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

10 (a) свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрин;

(c) меглюмин;

15 (d) микрокристаллическую целлюлозу;

(e) силицированную микрокристаллическую целлюлозу;

(f) сополимер винилпирролидон-винилацетат;

(g) коллоидный диоксид кремния;

(h) гидроксипропилметилцеллюлозу; и

20 (i) стеарат магния.

41. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

25 (a) свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрин в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(c) микрокристаллическую целлюлозу в концентрации 17,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

30 (d) силицированную микрокристаллическую целлюлозу в концентрации 11,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(e) сополимер винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(f) коллоидный диоксид кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(g) гидроксипропилметилцеллюлозу в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и

5 (h) стеарат магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; или

твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) свободное основание эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

10

(b) гидроксипропил-бета-циклодекстрин;

(c) микрокристаллическую целлюлозу;

(d) силицированную микрокристаллическую целлюлозу;

(e) сополимер винилпирролидон-винилацетат;

15

(f) коллоидный диоксид кремния;

(g) гидроксипропилметилцеллюлозу; и

(h) стеарат магния.

42. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

20

(a) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:

(i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;

25

(ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(iii) меглюмина в концентрации 1% масс. от твердой фармацевтической композиции;

30

(iv) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции; и

(v) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;

(b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:

- 5 (i) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 10 (iii) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iv) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- (iv) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- 15 (c) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

43. Способ получения твердой фармацевтической композиции, включающий:

- 20 (a) получение интрагранулярной твердой композиции посредством процесса гранулирования в кипящем слое, причем интрагранулярная твердая композиция состоит по существу из:
- (i) свободного основания эрдафитиниба (N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин) в концентрации 50% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 25 (ii) гидроксипропил-бета-циклодекстрина в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iii) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 10% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- 30 (iv) гидроксипропилметилцеллюлозы в концентрации 1,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (b) объединение интрагранулярной твердой композиции с экстрагранулярными компонентами с образованием смеси, при этом экстрагранулярные компоненты состоят по существу из:

- (i) микрокристаллической целлюлозы в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- (ii) сополимера винилпирролидон-винилацетат в концентрации 7,5% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- 5 (iii) силицированной микрокристаллической целлюлозы в концентрации 11,75% масс. от твердой фармацевтической композиции;
- (iv) коллоидного диоксида кремния в концентрации 0,25% масс. от твердой фармацевтической композиции; и
- (iv) стеарата магния в концентрации 1,5% масс. от твердой
- 10 фармацевтической композиции; и
- (с) таблетирование смеси с образованием твердой фармацевтической композиции в форме мини-таблеток.

44. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:
- 15 корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного
- 20 средства, при этом первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и
- лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем лекарственный состав содержит лекарственное
- 25 средство,
- при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для лекарственного средства, а вторая стеночная структура проницаема для лекарственного средства, так что лекарственное средство высвобождается *in vivo*
- 30 посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру.

45. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и
5 вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом первый материал содержит термопластичный полиуретан на основе углеводорода — ароматического сложного полиэфира, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

10 лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, причем лекарственный состав содержит лекарственное средство,

при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура
15 непроницаема для лекарственного средства, а вторая стеночная структура проницаема для лекарственного средства, так что лекарственное средство высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру.

46. Система для доставки лекарственного средства по п. 44 или 45, причем
20 вторая стеночная структура образует продольную полосу, проходящую по длине трубки.

47. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–46,
25 которая выполнена с возможностью высвобождения лекарственного средства в течение периода от 2 дней до 6 месяцев.

48. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–47,
причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 15 градусов до 270
30 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

49. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–48,
причем лекарственное средство представляет собой эрдафитиниб.

50. Система для доставки лекарственного средства по п. 49, которая выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью от 1 мг/сут до 10 мг/сут.

5 51. Система для доставки лекарственного средства по п. 50, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 45 градусов до 90 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

10 52. Система для доставки лекарственного средства по п. 50, причем два контактирующих края расположены под углом дуги от 150 градусов до 270 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

15 53. Система для доставки лекарственного средства по п. 50, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут.

20 54. Система для доставки лекарственного средства по п. 53, причем два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

25 55. Система для доставки лекарственного средства по п. 50, причем система выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут.

30 56. Система для доставки лекарственного средства по п. 55, причем два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

57. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–56, причем система содержит 500 мг эрдафитиниба.

58. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–57, причем профиль высвобождения лекарственного средства по существу не зависит от pH в диапазоне pH от 5 до 7.

5 59. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–58, причем вторая стеночная структура содержит менее 50 процентов площади поперечного сечения трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

10 60. Система по любому из пп. 44–59, причем вторая стеночная структура содержит менее 25 процентов площади поперечного сечения трубки в поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

15 61. Система по любому из пп. 44–60, причем трубка имеет по существу постоянную толщину по всей своей окружности.

20 62. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–61, дополнительно содержащая пару концевых заглушек и/или адгезивный материал, которые герметизируют концы трубки.

63. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–62, причем первая и вторая стеночные структуры образованы как одно целое.

25 64. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–63, причем система является упруго деформируемой между относительно выпрямленной формой для установки, подходящей для введения через уретру пациента и в мочевого пузыря пациента, и формой для удержания, подходящей для удержания системы внутри мочевого пузыря.

30 65. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–64, причем система является упруго деформируемой и содержит перекрывающиеся кольца, образованные трубкой, а трубка имеет два противоположных свободных конца, которые направлены друг от друга, когда система имеет низкопрофильную форму для

установки, и которые направлены друг к другу, когда система имеет относительно раскрытую форму для удержания.

5 66. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–65, причем система является упруго деформируемой и имеет бивальную форму для удержания, а трубка имеет два противоположных свободных конца, которые лежат в пределах внешней границы бивальной формы для удержания.

10 67. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–66, дополнительно содержащая просвет под рамку для удержания.

68. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–67, причем первый материал имеет дюрометрическое значение по Шору от 70А до 80А.

15 69. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–68, причем лекарственный состав содержит твердую фармацевтическую композицию по любому из пп. 1, 2 и 12–41.

20 70. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–69, причем лекарственный состав находится в форме множества мини-таблеток, последовательно размещенных в просвете для лекарственного средства.

25 71. Система для доставки лекарственного средства по п. 70, причем множество мини-таблеток представляет собой мини-таблетки по любому из пп. 37–39.

30 72. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:
корпус, образующий просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

лекарственный состав, расположенный в просвете-резервуаре для лекарственного средства, при этом лекарственный состав содержит эрдафитиниб,

причем (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру.

73. Система для доставки лекарственного средства по п. 72, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактных краях и вместе образуют трубку, и (i) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, или (ii) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, или (iii) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги 240 градусов.

74. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 72–73, причем система является упруго деформируемой и содержит перекрывающиеся кольца, образованные трубкой, а трубка имеет два противоположных свободных конца, которые направлены друг от друга, когда система имеет низкопрофильную форму для установки, и которые направлены друг к другу, когда система имеет относительно раскрытую форму для удержания.

75. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:
корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом вторая стеночная структура образует продольную полосу,

проходящую по длине трубки, причем первый материал содержит ароматический термопластичный полиуретан на основе поликарбоната, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

5 лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, содержащий твердую фармацевтическую композицию по любому из пп. 1, 2 и 12–41,

при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через второй материал, образующий вторую стеночную структуру,

15 причем система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества эрдафитиниба со скоростью высвобождения по существу нулевого порядка в течение по меньшей мере 3 дней, и

при этом (i) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, или (iii) система доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 6 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги 240 градусов.

76. Система для доставки лекарственного средства, содержащая:

30 корпус, образующий закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, ограниченный первой стеночной структурой, образованной из первого материала, и второй стеночной структурой, образованной из второго материала, причем первая и вторая стеночные структуры смежны друг с другом на двух контактирующих краях и вместе образуют трубку, образующую закрытый просвет-резервуар для лекарственного средства, при этом вторая стеночная структура образует продольную полосу,

проходящую по длине трубки, причем первый материал содержит термопластичный полиуретан на основе углеводорода — ароматического сложного полиэфира, а второй материал содержит термопластичный полиуретан на основе алифатического простого полиэфира; и

5 лекарственный состав, расположенный в закрытом просвете-резервуаре для лекарственного средства, содержащий твердую фармацевтическую композицию по любому из пп. 1, 2 и 12–41,

10 при этом (i) вторая стеночная структура или как первая стеночная структура, так и вторая стеночная структура проницаемы для воды, и (ii) первая стеночная структура непроницаема для эрдафитиниба, а вторая стеночная структура проницаема для эрдафитиниба, так что эрдафитиниб высвобождается *in vivo* посредством диффузии через вторую стеночную структуру,

15 причем система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества эрдафитиниба со скоростью высвобождения по существу нулевого порядка в течение по меньшей мере 3 дней, и

20 при этом (i) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 2 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 90 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки, (ii) система для доставки лекарственного средства выполнена с возможностью высвобождения эрдафитиниба со средней скоростью 4 мг/сут, и два контактирующих края расположены под углом дуги около 180 градусов окружности трубки на поперечном сечении, выполненном перпендикулярно продольной оси трубки.

25 77. Способ лечения рака мочевого пузыря, включающий локальную доставку эрдафитиниба в мочевой пузырь пациента, нуждающегося в этом, в количестве, эффективном для лечения рака мочевого пузыря.

30 78. Способ по п. 77, причем эрдафитиниб находится в форме твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1, 2 или 12–41.

79. Способ внутривезузырного введения эрдафитиниба, включающий:
установку внутривезузырной системы в мочевой пузырь пациента, причем
внутривезузырная система содержит твердую фармацевтическую композицию по
любому из пп. 1, 2 и 12–41; и

5 высвобождение эрдафитиниба из системы.

80. Способ лечения рака мочевого пузыря, включающий установку
внутривезузырной системы в мочевом пузыре пациента, причем внутривезузырная система
содержит твердую фармацевтическую композицию по любому из пп. 1, 2 или 12–41.

10

81. Способ лечения рака мочевого пузыря у пациента, включающий доставку
эрдафитиниба в мочевой пузырь посредством установки в мочевом пузыре пациента
системы для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–76.

15 82. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 70–76,
причем устройство для доставки лекарственного средства содержит 44–46 мини-
таблеток эрдафитиниба.

20 83. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 70–76 или
82, причем эрдафитиниб содержит твердый фармацевтический состав по п. 40.

84. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 70–76 или
82, причем эрдафитиниб содержит твердый фармацевтический состав по п. 41.

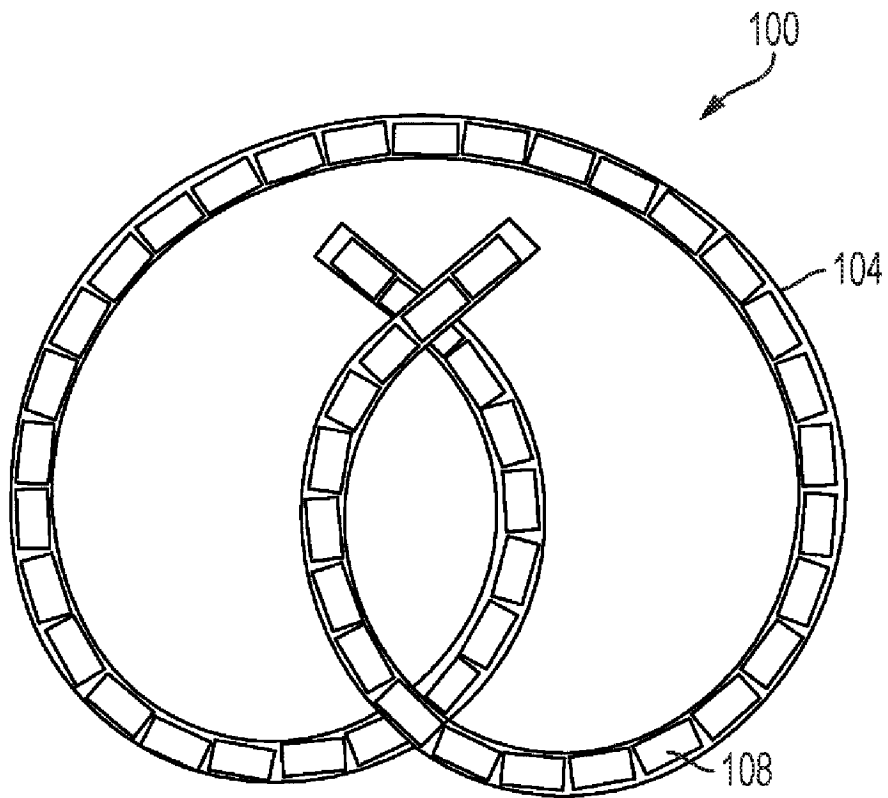
25 85. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–76 или
82–84, причем первый материал содержит AC-4075A-B20 или AR-75A, а второй
материал содержит EG-80A.

30 86. Система для доставки лекарственного средства по любому из пп. 44–76
или 82–85, причем первый материал имеет твердость по Шору около 78A; удельный вес
около 1,38; предел прочности на растяжение (фунтов на кв. дюйм) около 8300;
предельное удлинение (%) около 400 (D412); модуль упругости при растяжении
(фунтов на кв. дюйм) около 560 при 100% удлинении, около 1300 при 200% удлинении
и около 3400 при 300% удлинении (ASTM D412); модуль упругости при изгибе (фунтов

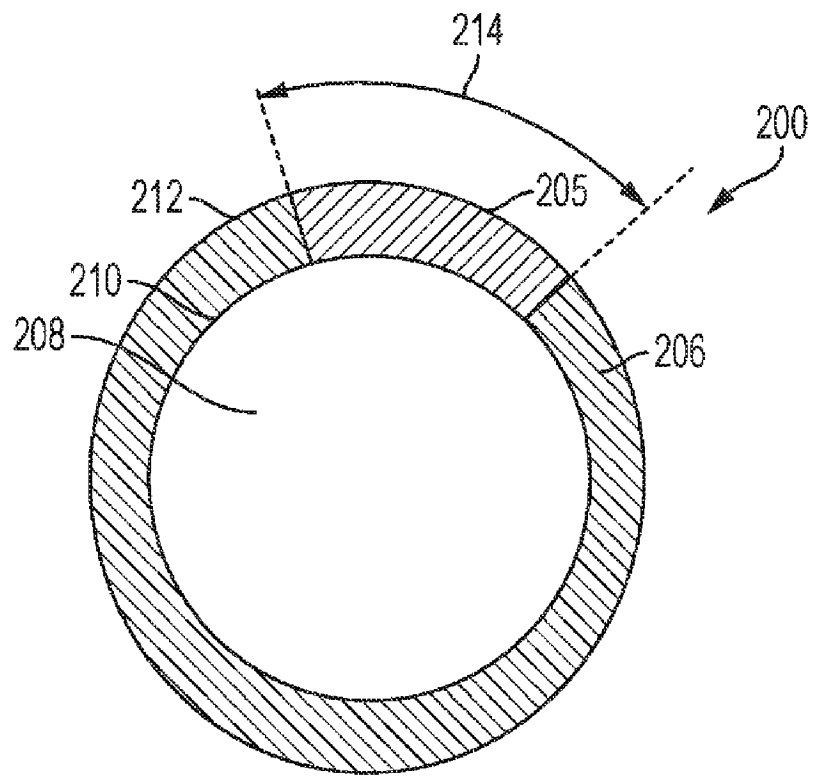
на кв. дюйм) около 1800; теплостойкость по Вика (°C) около 55 и/или усадку в форме (дюйм/дюйм) (1" × 0,25" × 6" бар) около 0,011 (ASTM D955).

5 87. Система для доставки по любому из пп. 44–76 или 82–86, причем второй материал имеет твердость по Шору около 72А; удельный вес около 1,04; модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) 1000; предел прочности на растяжение (фунтов на кв. дюйм) около 5800; предельное удлинение (%) около 660 (D412); модуль упругости при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 300 при 100% удлинении, около 500 при 200% удлинении и около 800 при 300% удлинении (ASTM D412) и усадку в 10 форме (дюйм/дюйм) около 0,008–0,0012.

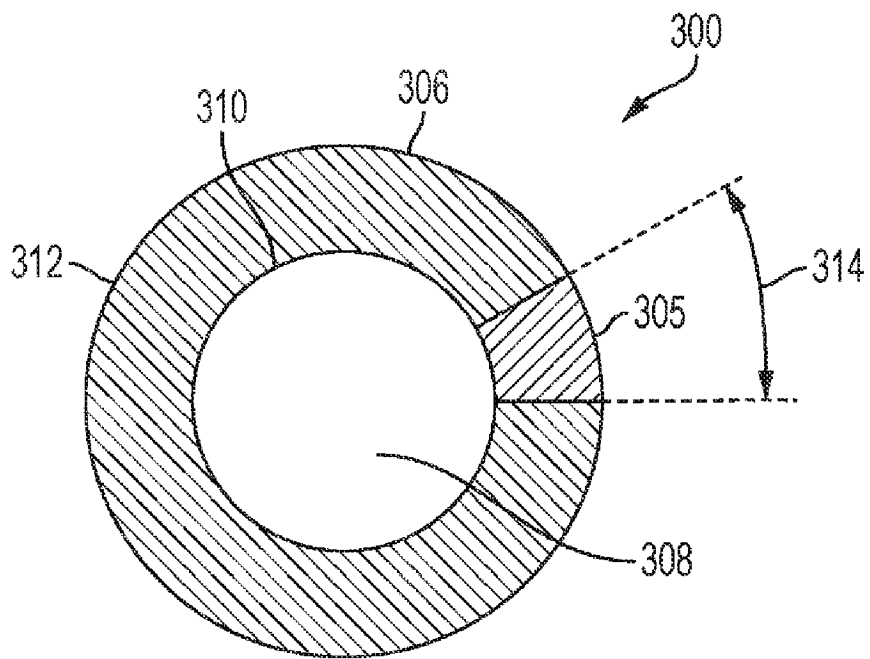
15 88. Система для доставки по любому из пп. 44–76, 82–85 или 87, причем первый материал имеет твердость по Шору около 79А; удельный вес около 1,03; предел прочности на растяжение (фунтов на кв. дюйм) около 2000; предельное удлинение (%) около 530; модуль упругости при растяжении (фунтов на кв. дюйм) около 730 при 100% удлинении, около 1000 при 200% удлинении и около 1300 при 300% удлинении; модуль упругости при изгибе (фунтов на кв. дюйм) около 2500 (ASTM 790); температуру размягчения по Вика (°C) около 75 и усадку в форме (дюйм/дюйм) (1" × 0,25" × 6" бар) около 0,08.



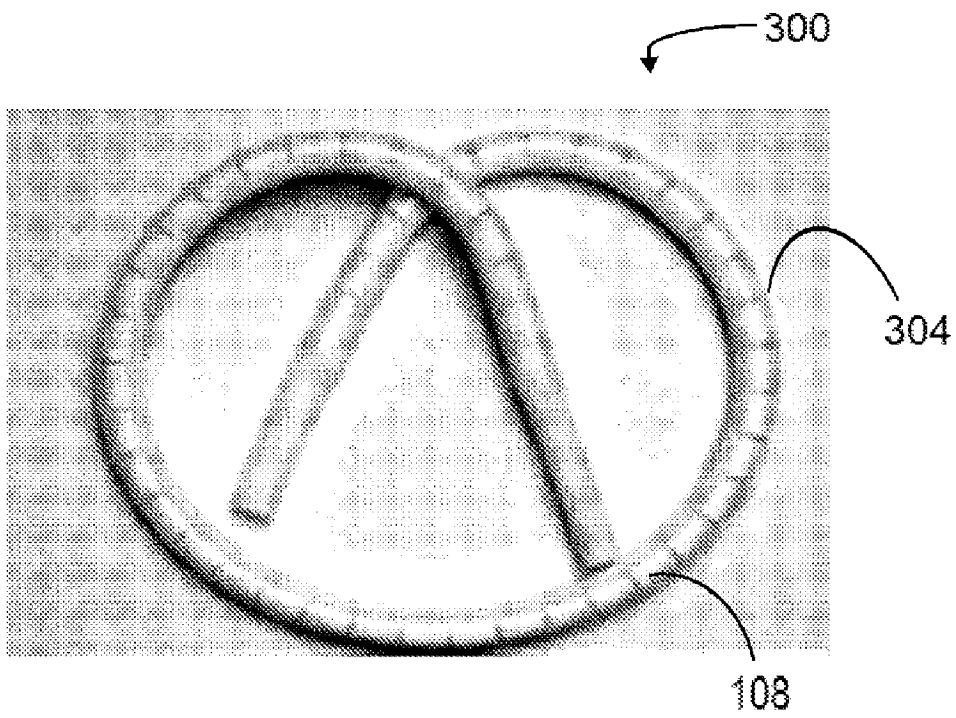
ФИГ. 1



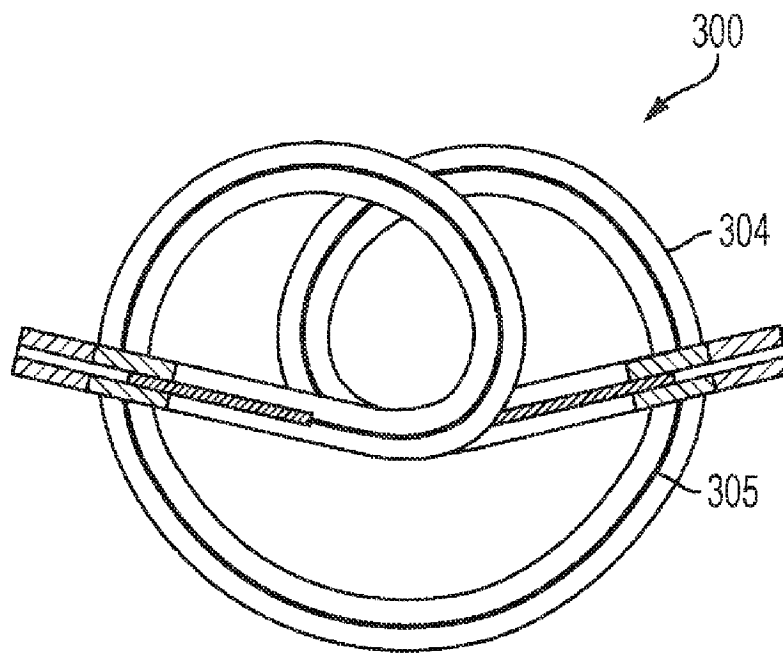
ФИГ. 2



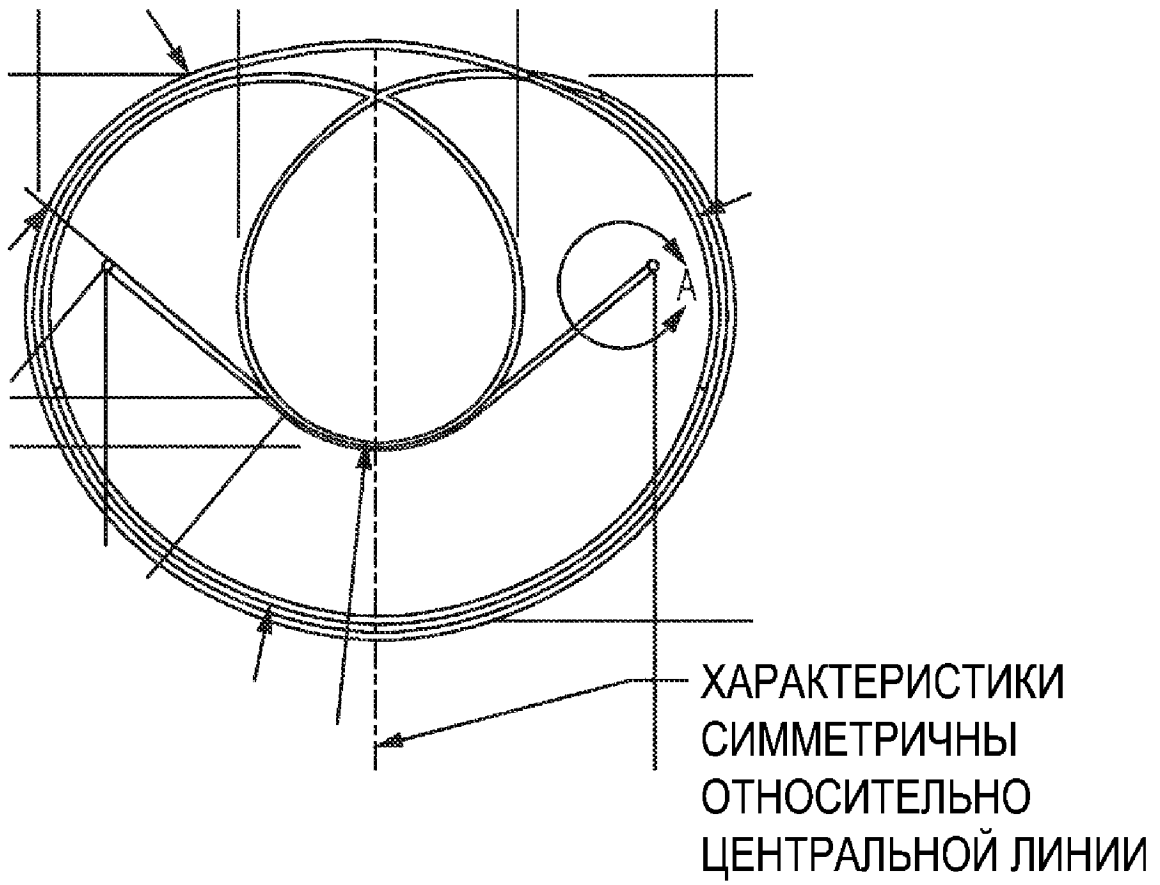
ФИГ. 3



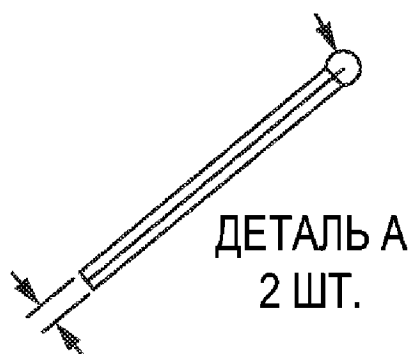
ФИГ. 4



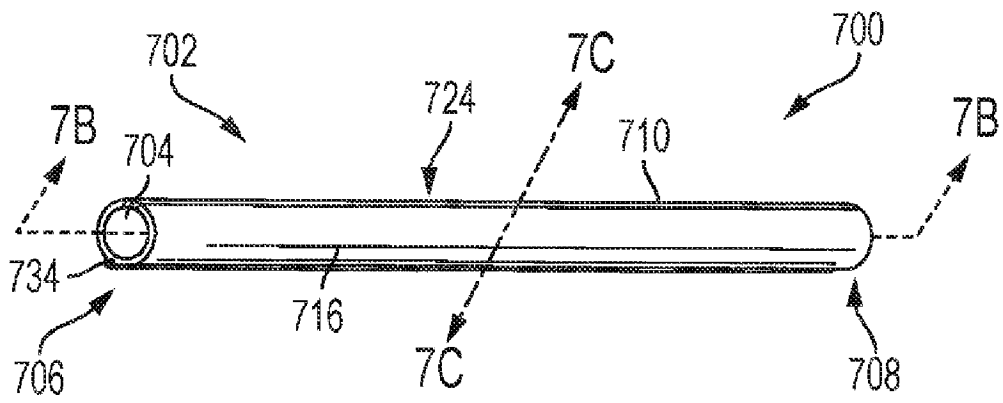
ФИГ. 5



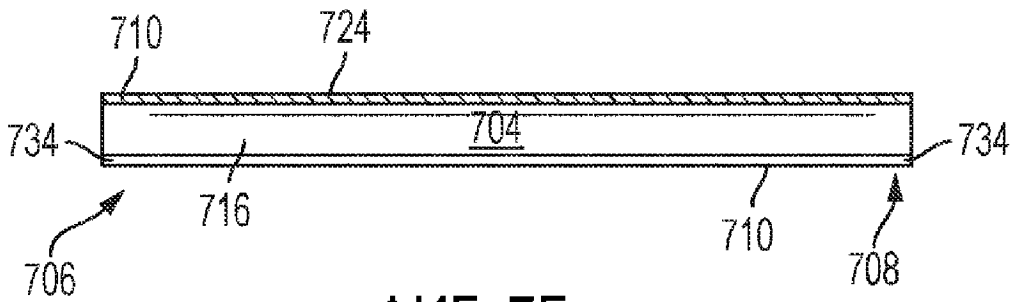
ФИГ. 6А



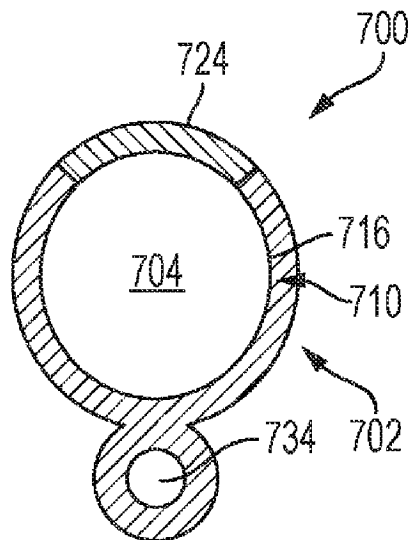
ФИГ. 6Б



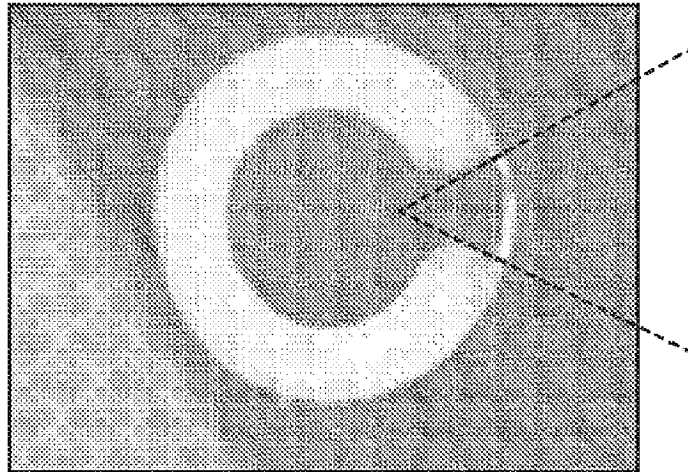
ФИГ. 7А



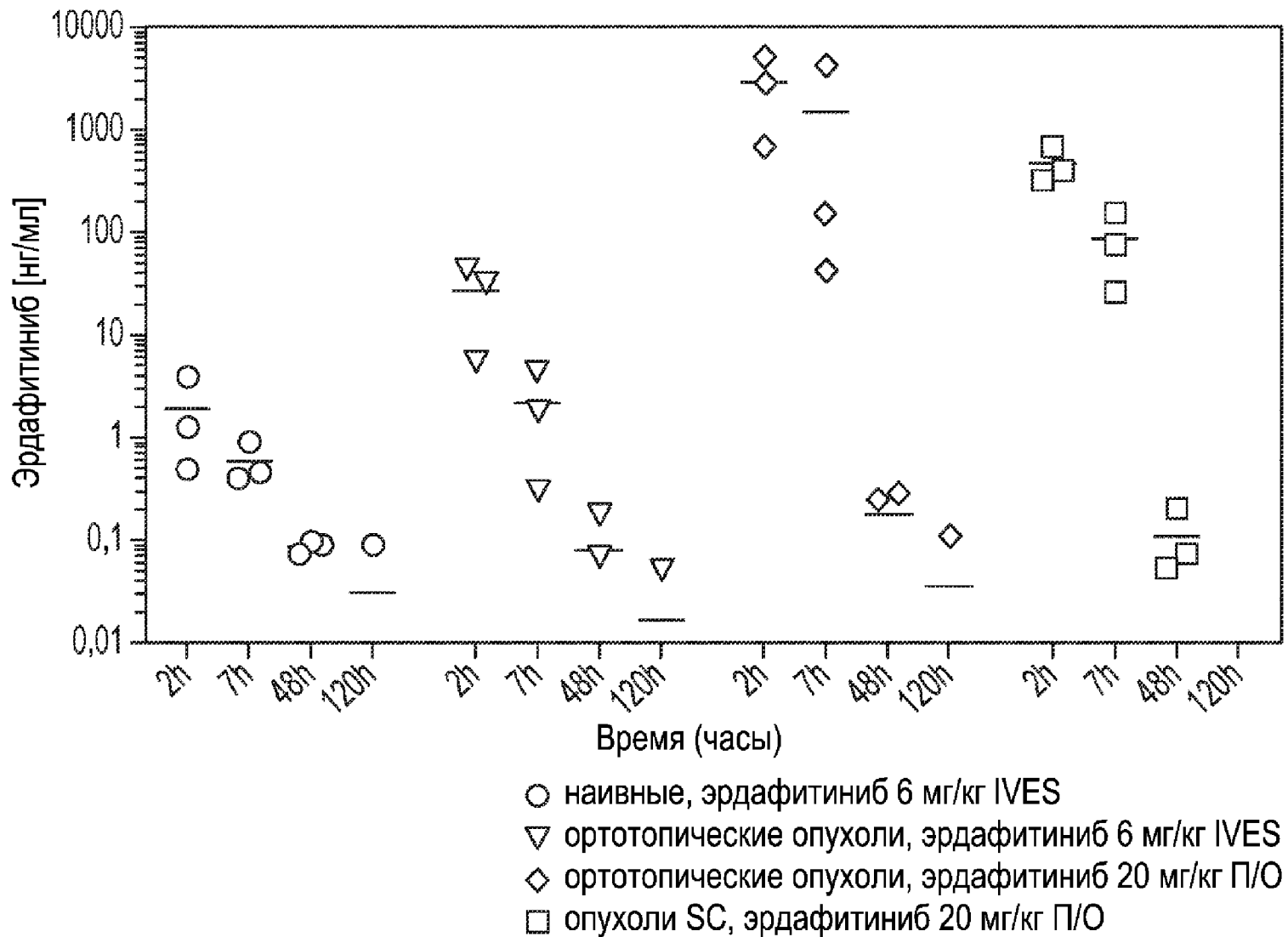
ФИГ. 7Б



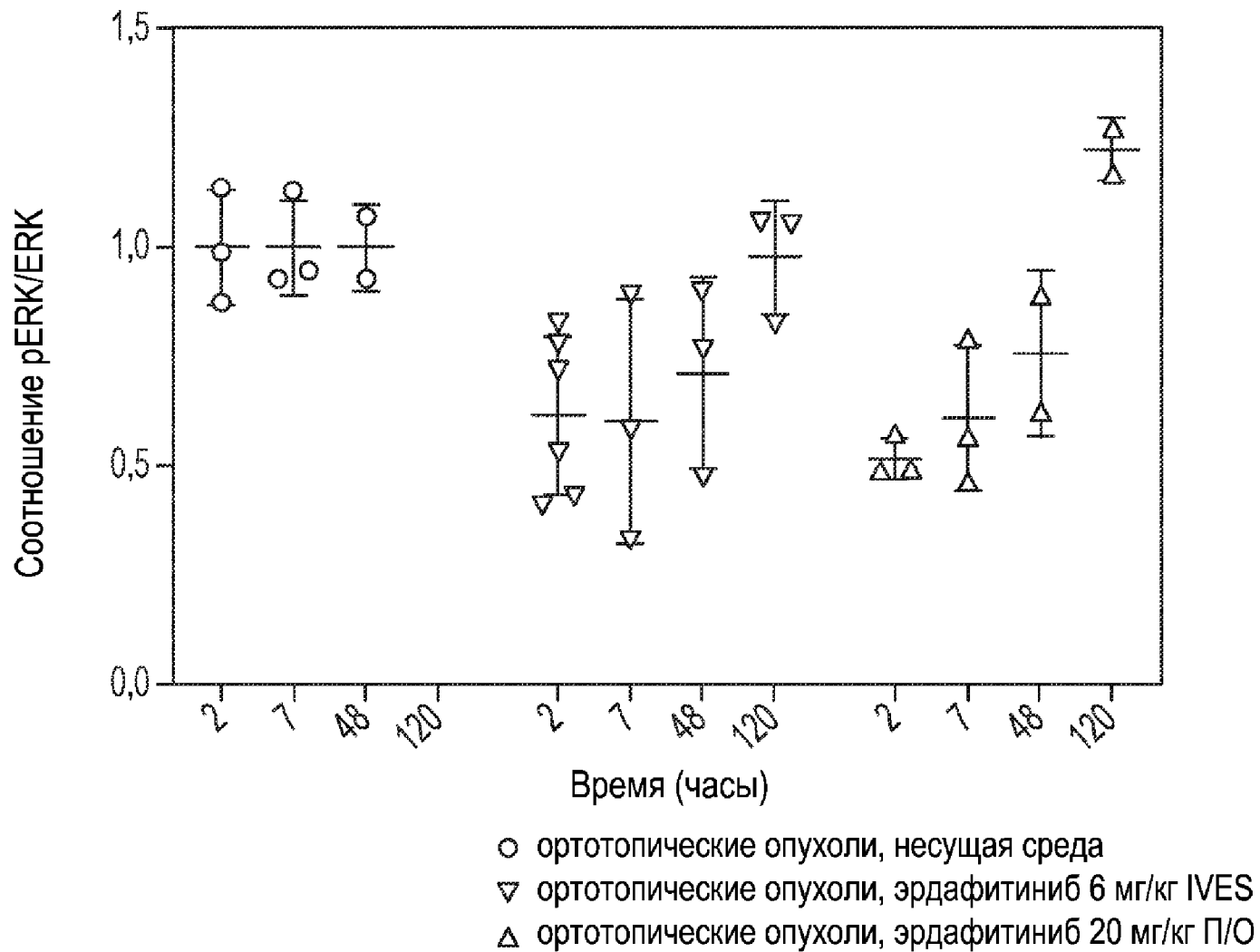
ФИГ. 7В



ФИГ. 8



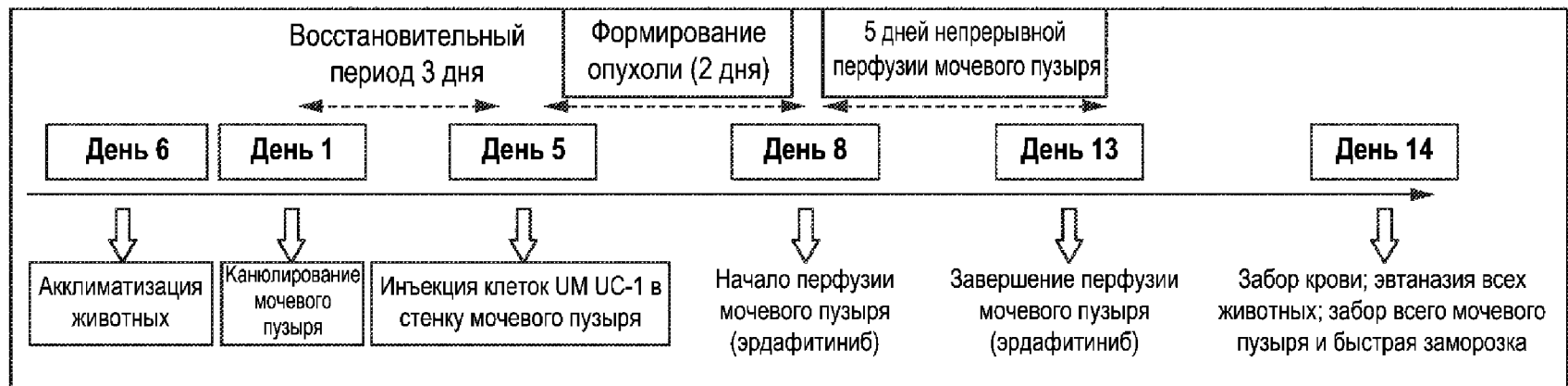
ФИГ. 9



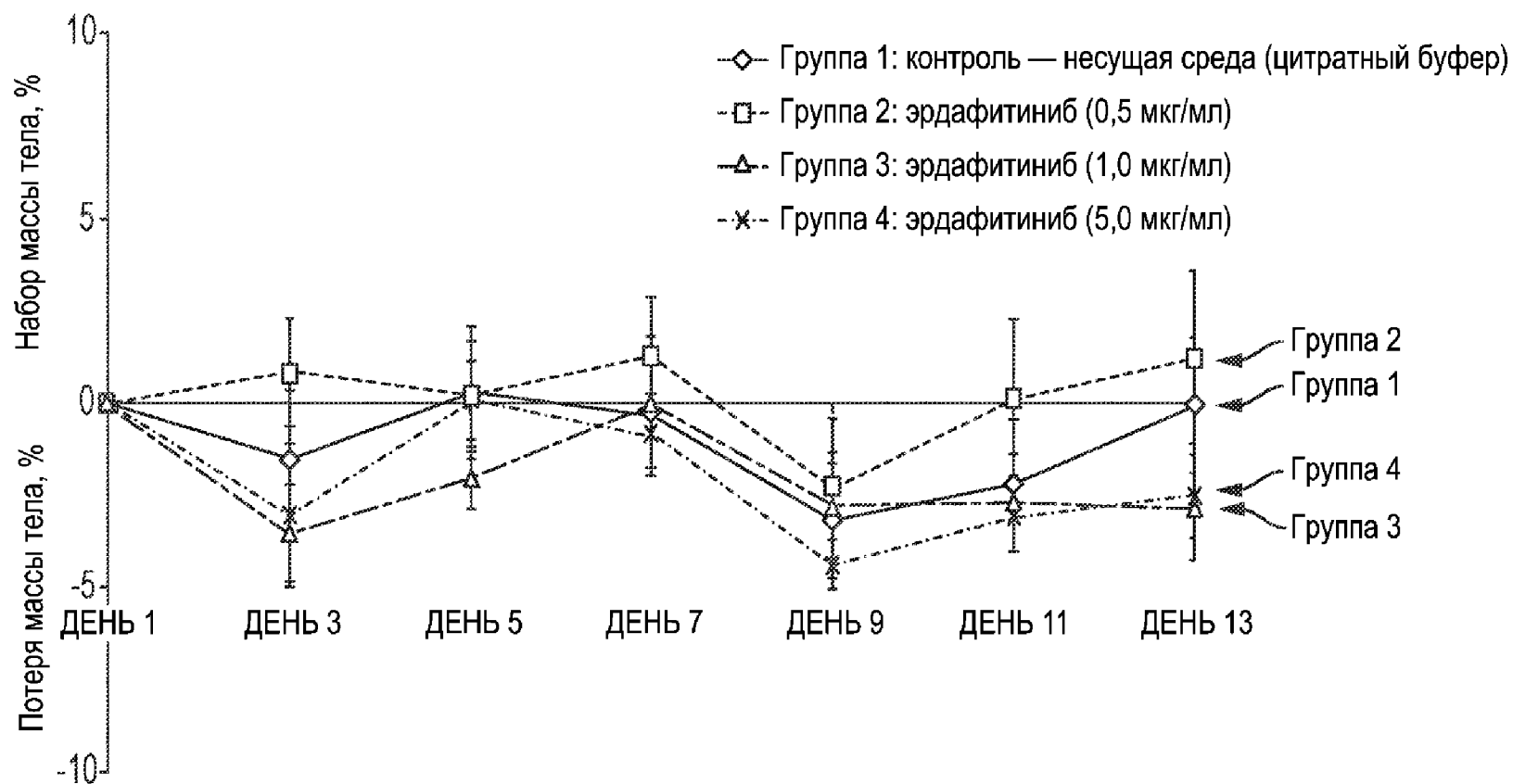
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



Критерий Бонферрони для множественных сравнений

Примечания к статистике

Группа 1 в сравнении с группой 2

Статистически незначимо (дни 3–13)

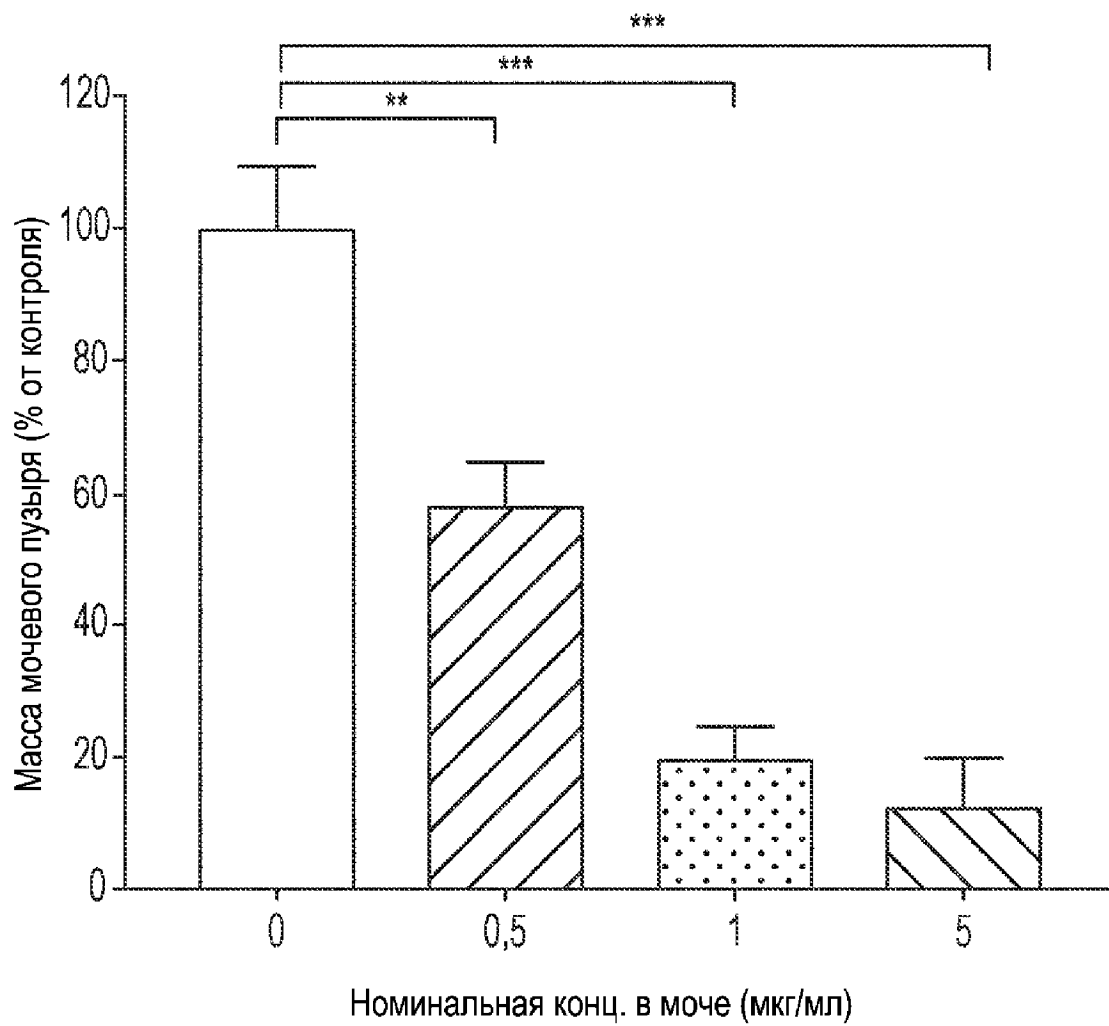
Группа 1 в сравнении с группой 3

Статистически незначимо (дни 3–13)

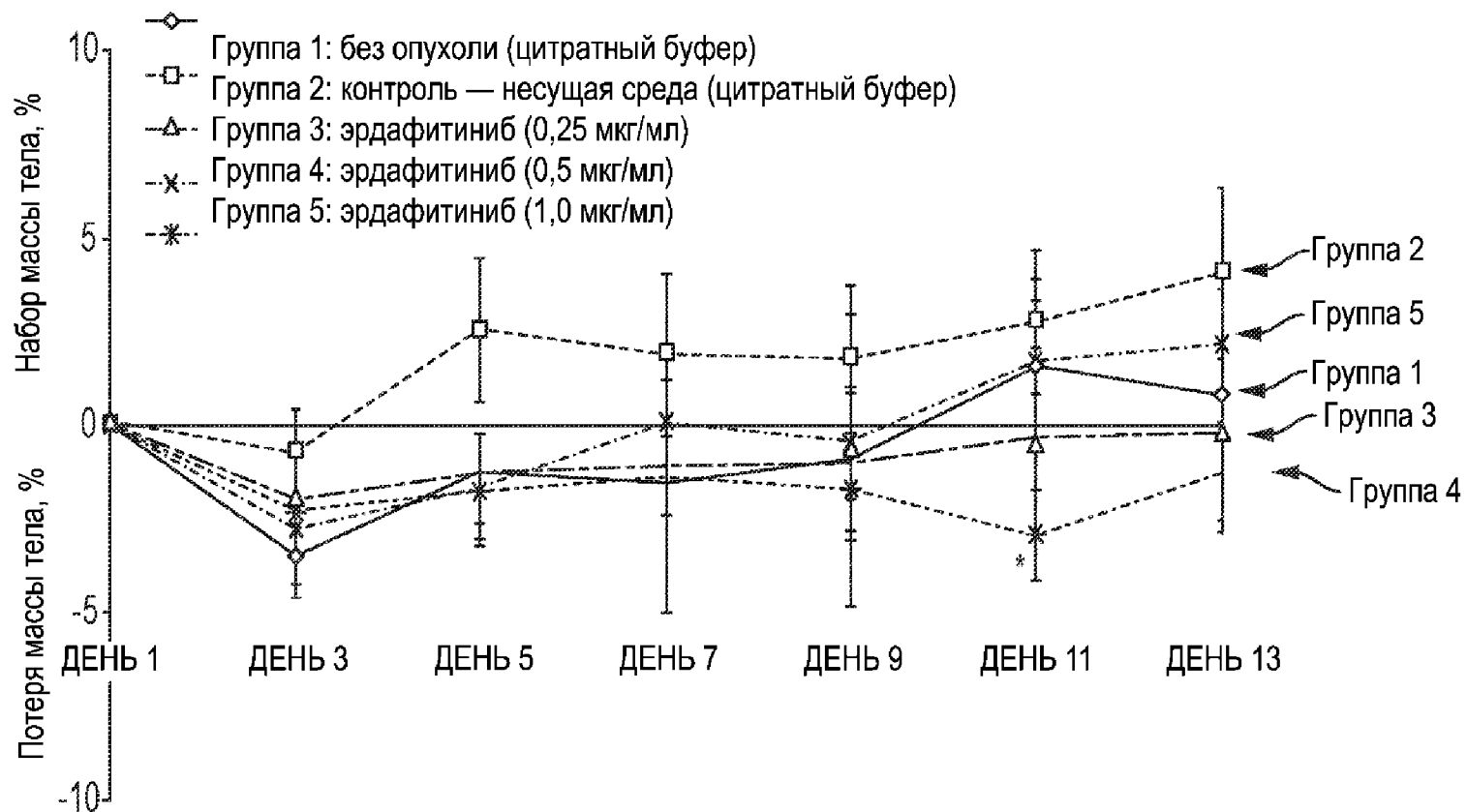
Группа 1 в сравнении с группой 4

Статистически незначимо (дни 3–13)

ФИГ. 13



ФИГ. 14



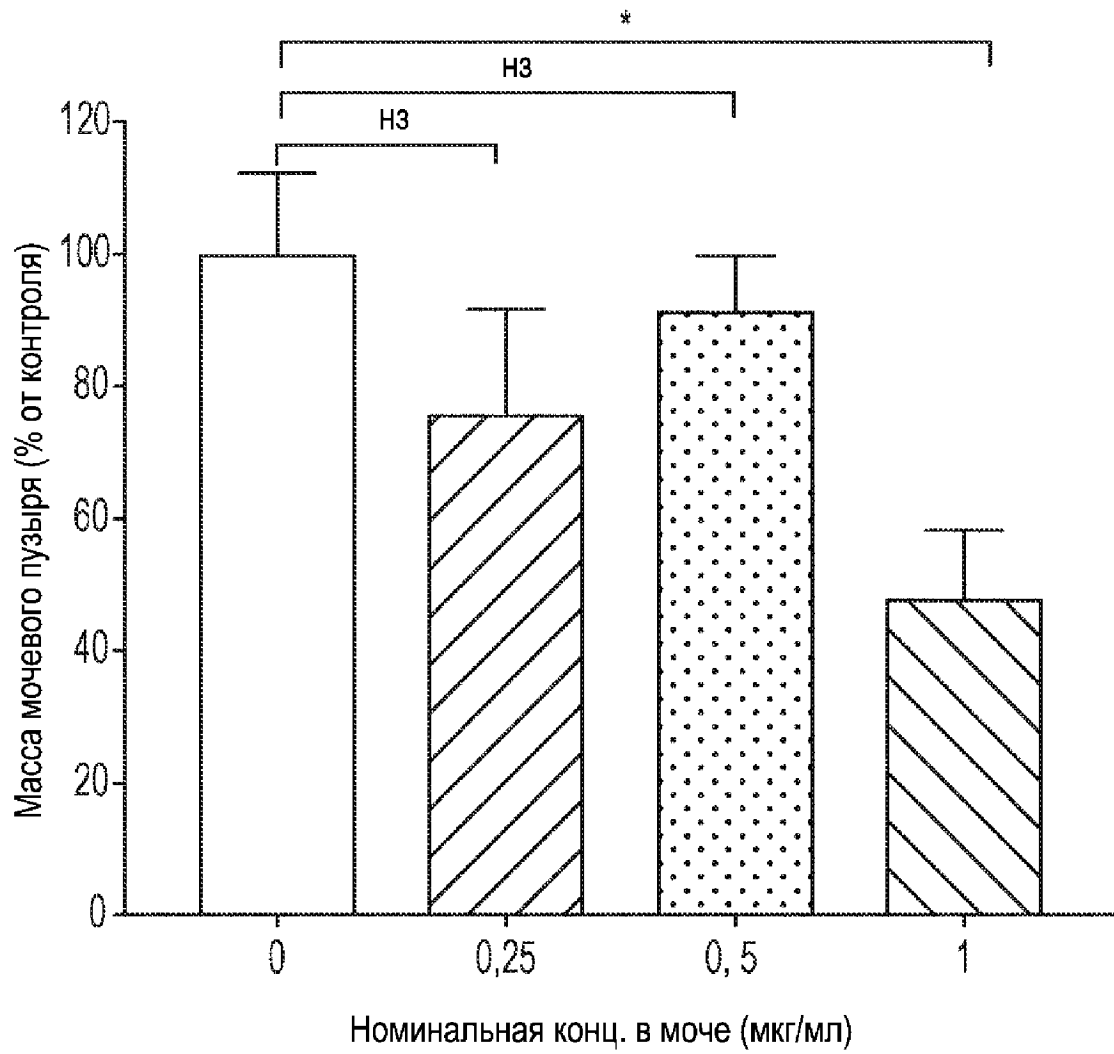
Критерий Бонферрони для множественных сравнений

Примечания к статистике

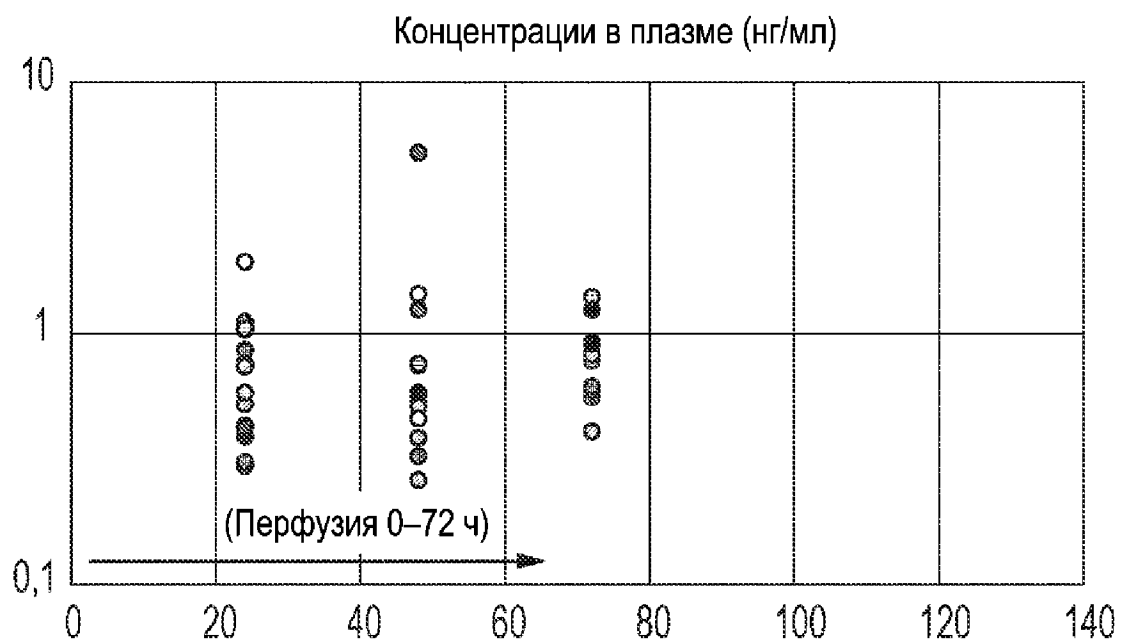
Группа 2 в сравнении с группой 3
 Группа 2 в сравнении с группой 4
 Группа 2 в сравнении с группой 5

Статистически незначимо (дни 3–13)
 Статистически значимо в день 11 (* $p < 0,05$)
 Статистически незначимо (дни 3–13)

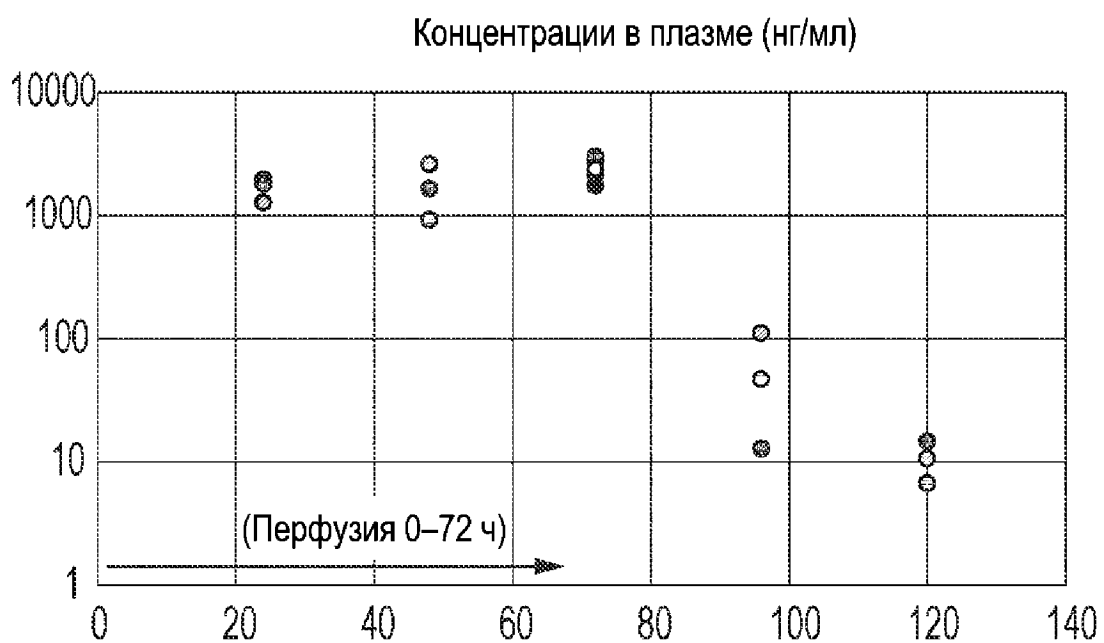
ФИГ. 15



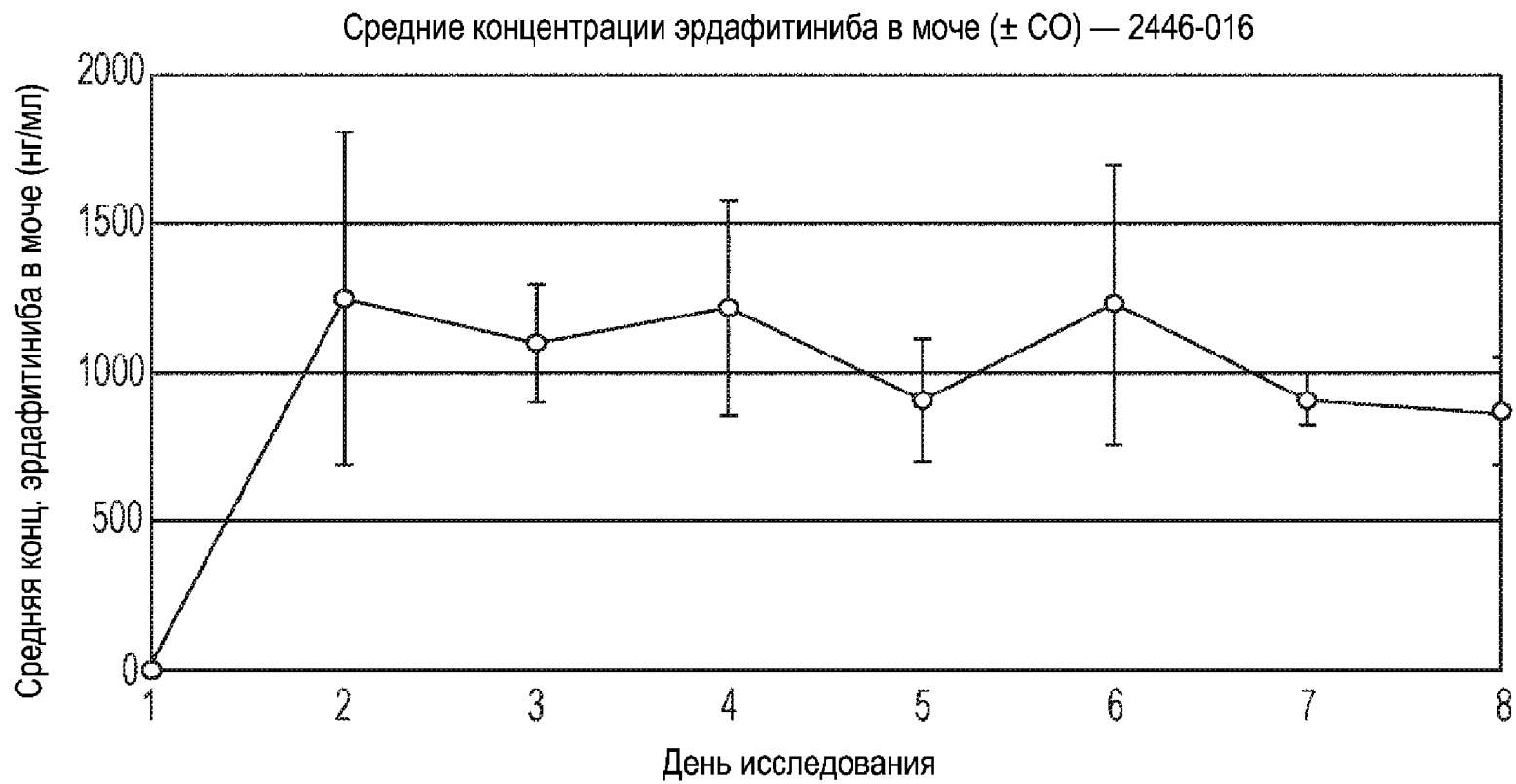
ФИГ. 16



ФИГ. 17А

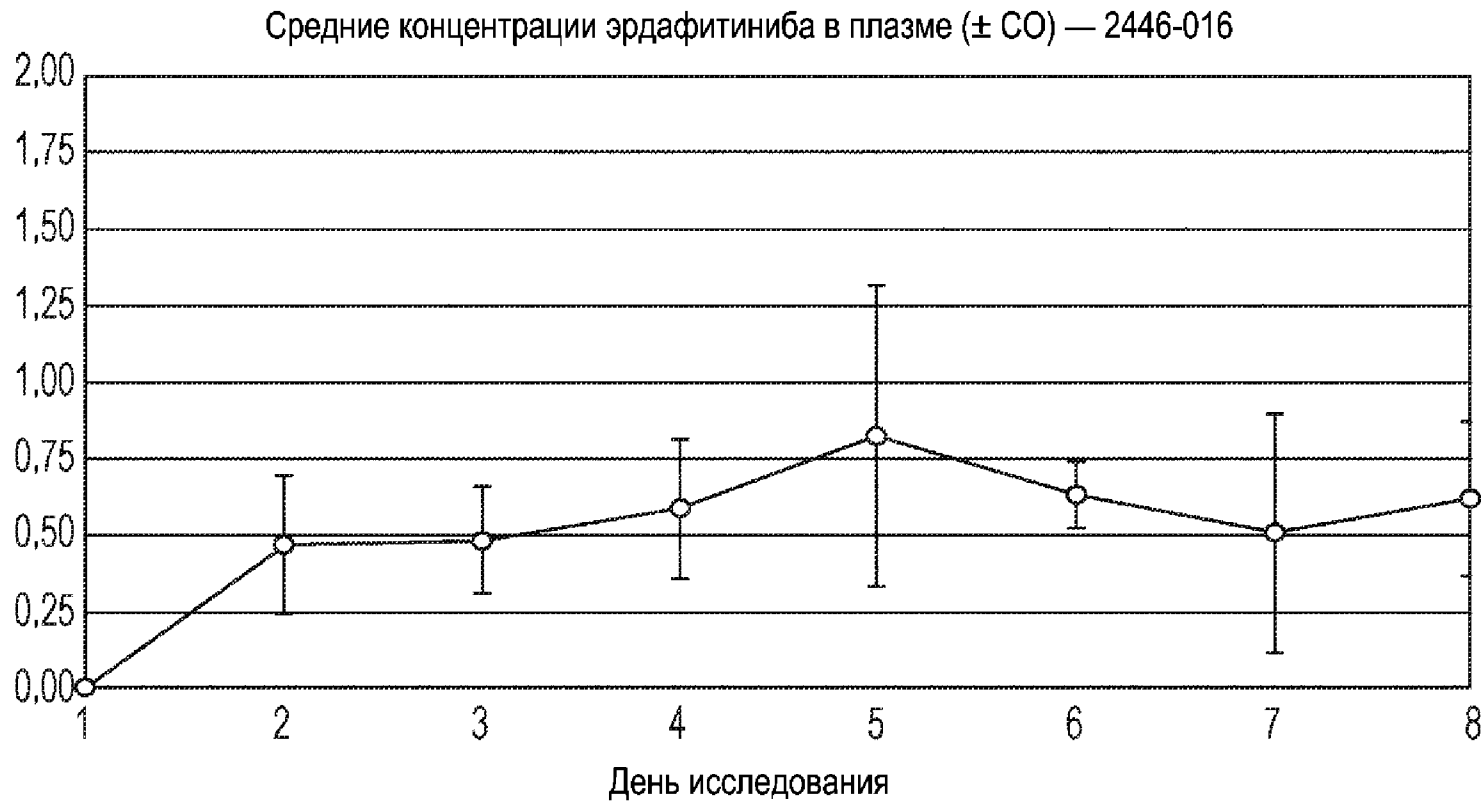


ФИГ. 17Б



ФИГ. 18

Средняя концентрация эрдафитиниба в плазме (нг/мл)



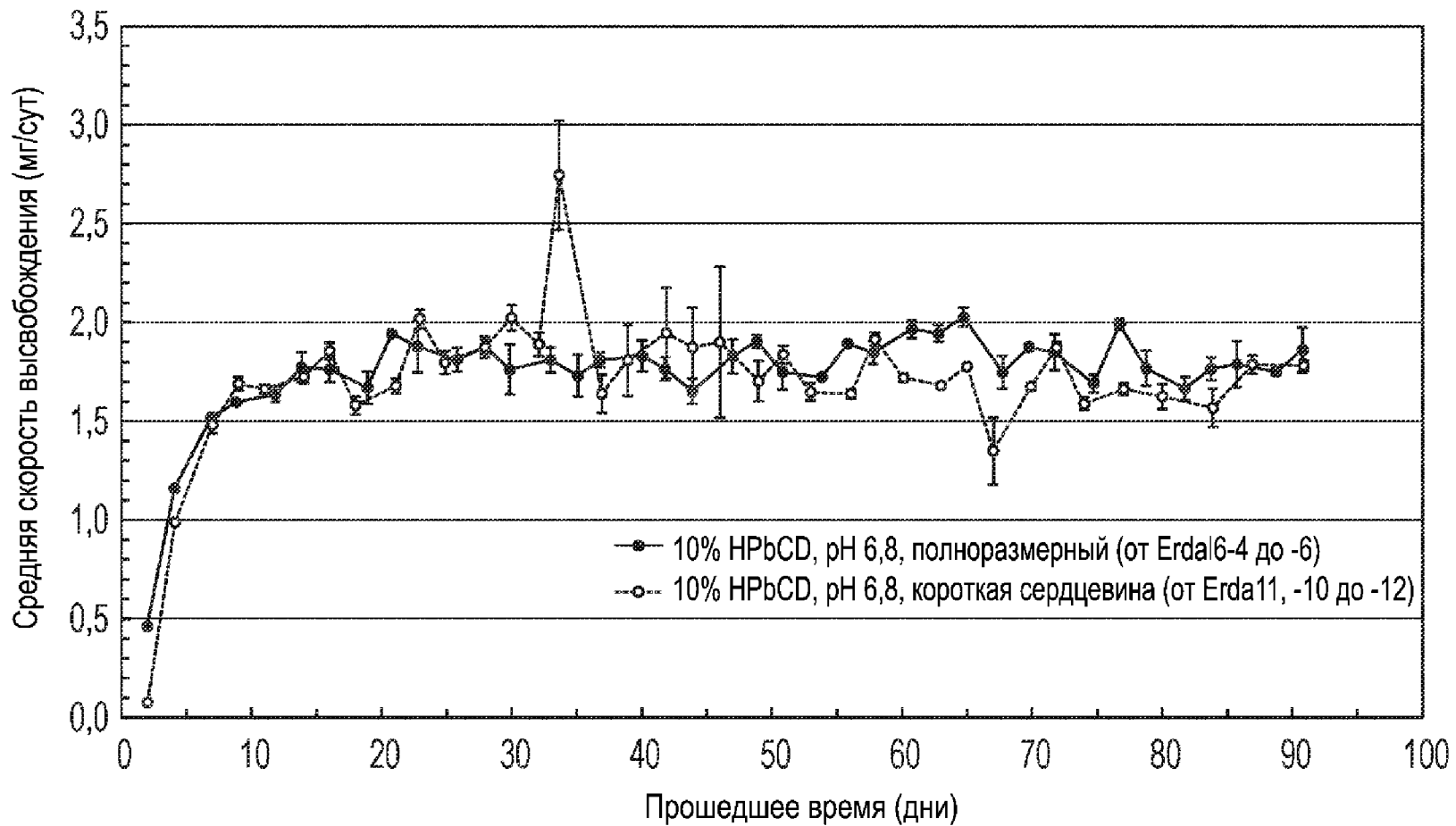
ФИГ. 19

Материал	Свободное основание эрдафитиниба	Свободное основание эрдафитиниба + HP- β -CD	Соль HCl эрдафитиниба
Силикон (MED-4750)	X	X	X
TPU (PC-3575A)	X	X	X
TPU (AR-62A)	X	X	X
TPU (HP-60D-35)	O	O	O
TPU (AC-4075A)	X	X	X
TPU (TT-1074A)	X	Δ	X
TPU (HP-93A-100)	O	O	O
TPU (EG-80A)	Δ	O	Δ
EVA (CoTran 9712)	Δ^a	X	Δ

O — проницаемый; Δ — практически непроницаемый; X — непроницаемый

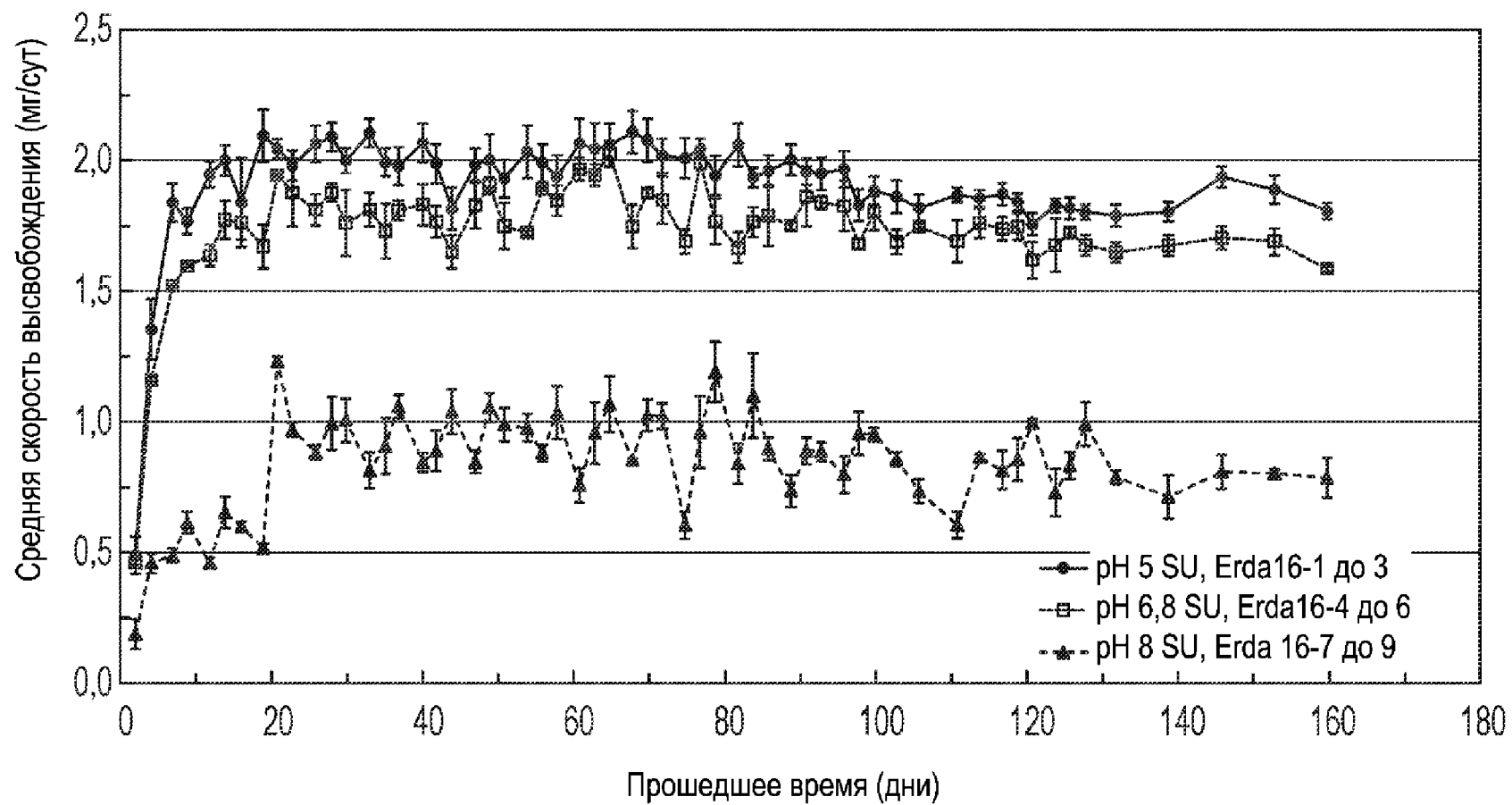
^a Высокая вариабельность между повторностями

ФИГ. 20



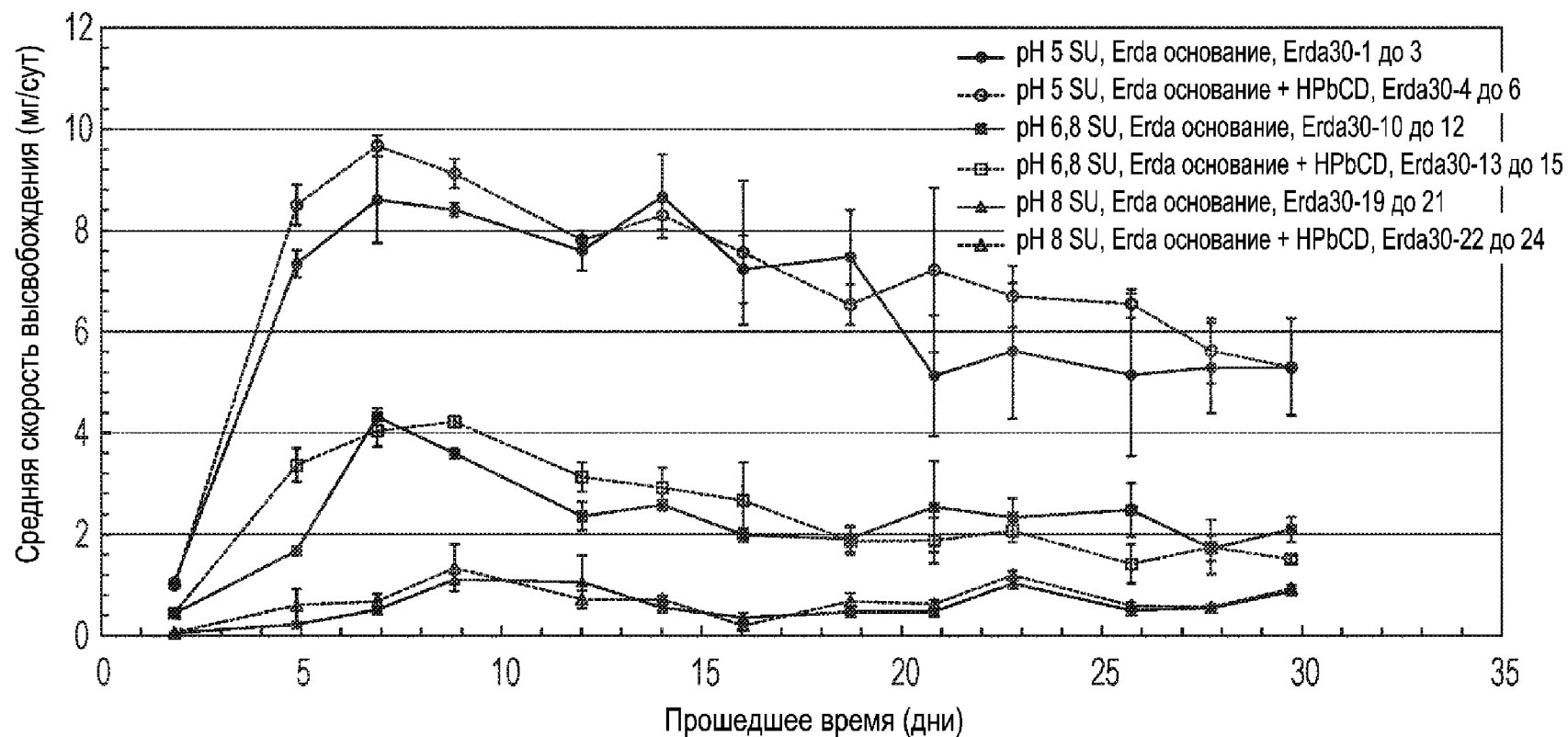
Erda — эрдафитиниб; HPβCD — гидроксипропил-β-циклодекстрин

ФИГ. 21



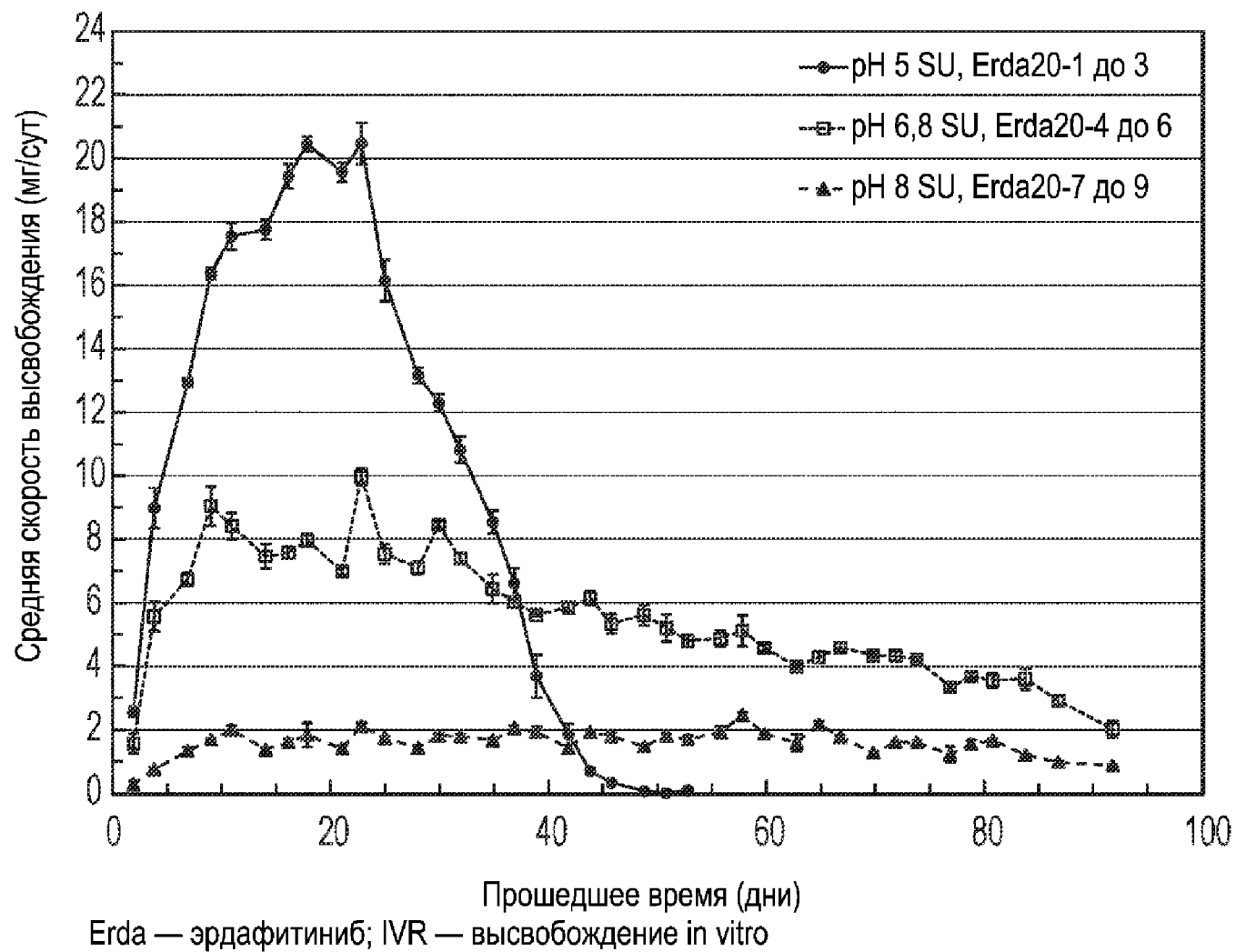
Erda — эрдафитиниб; HP- α -CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; SU — имитированная моча

ФИГ. 22

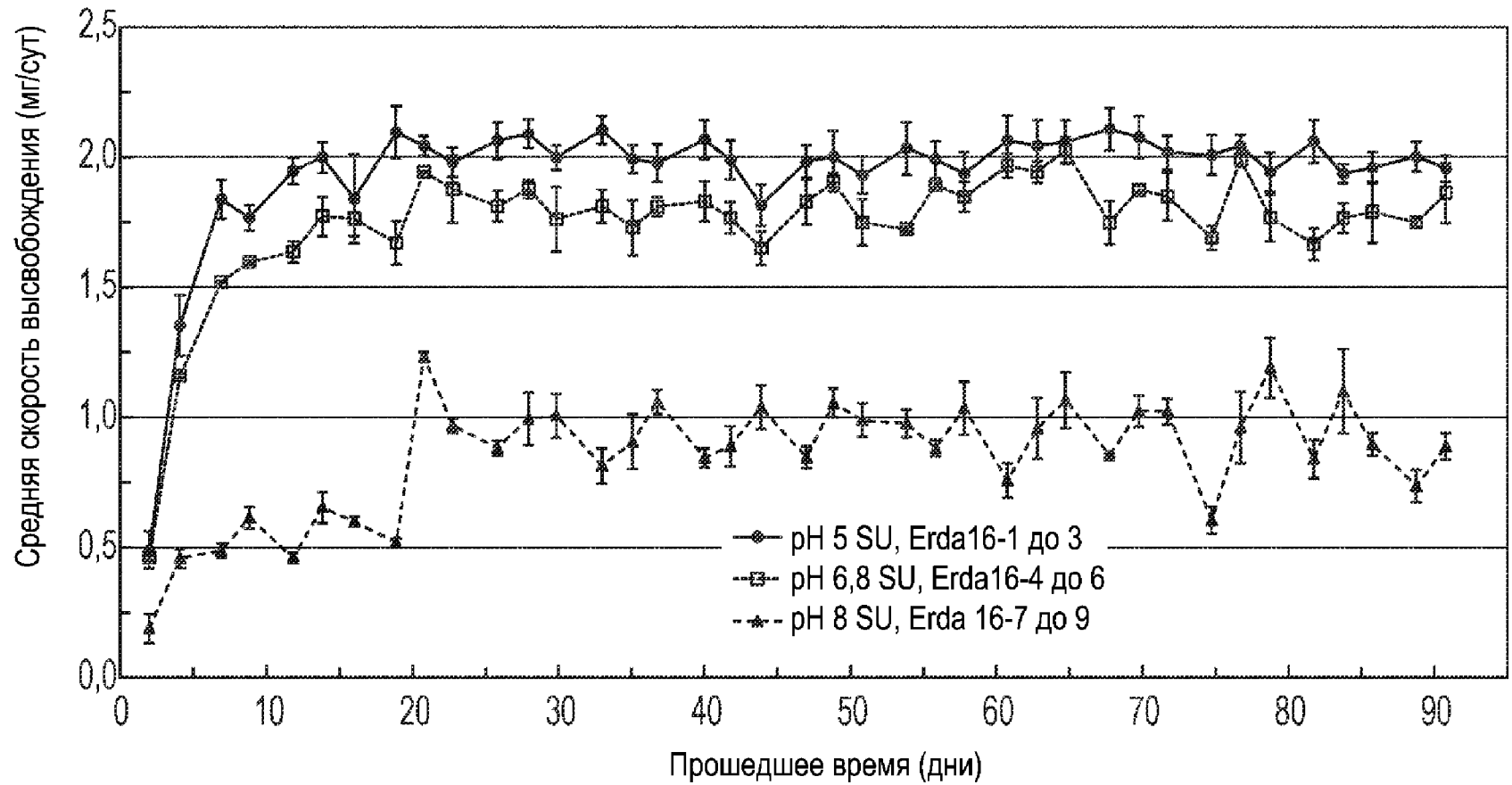


Erda — эрдафитиниб; HP-β-CD или HPβCD — гидроксипропил-β-циклодекстрин; SU — имитированная моча

ФИГ. 23

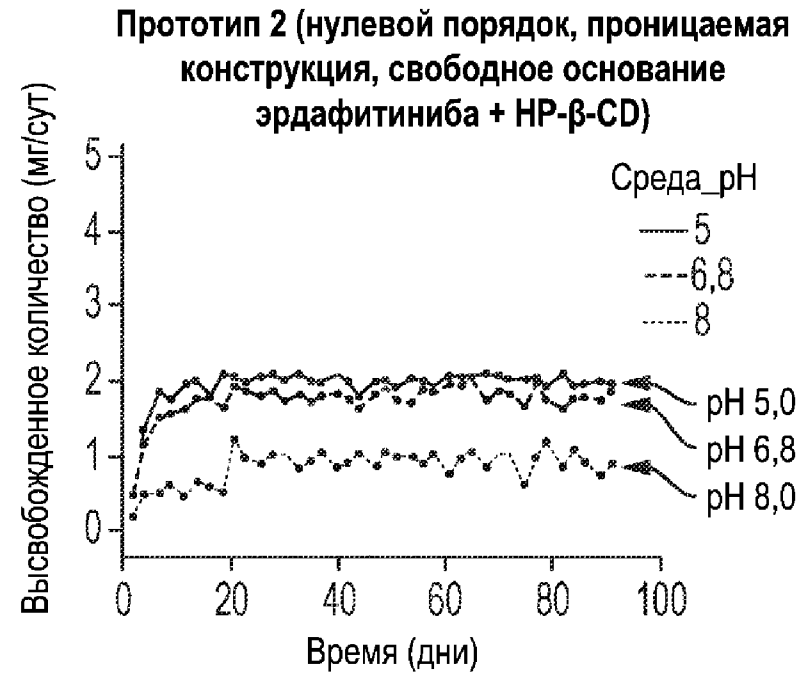
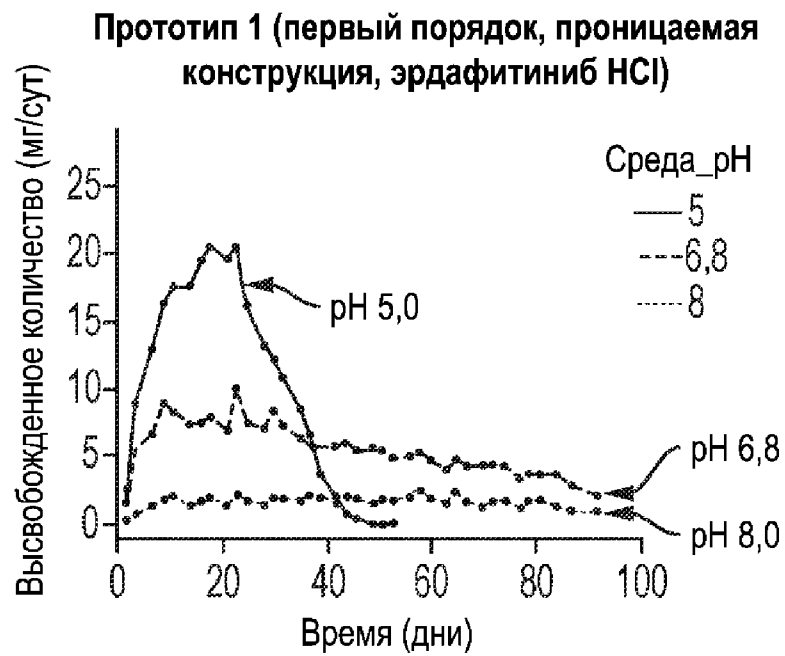


ФИГ. 24

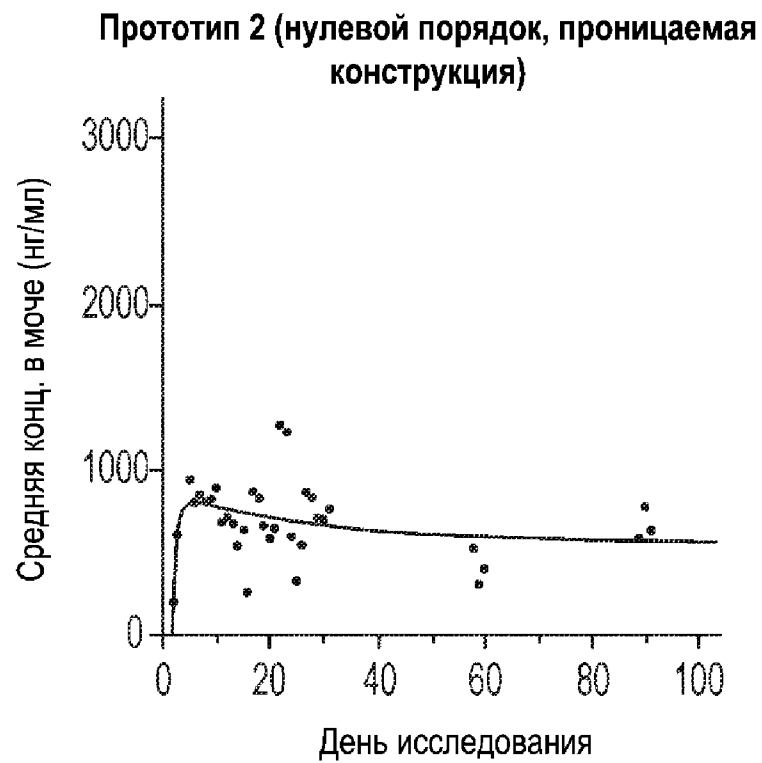
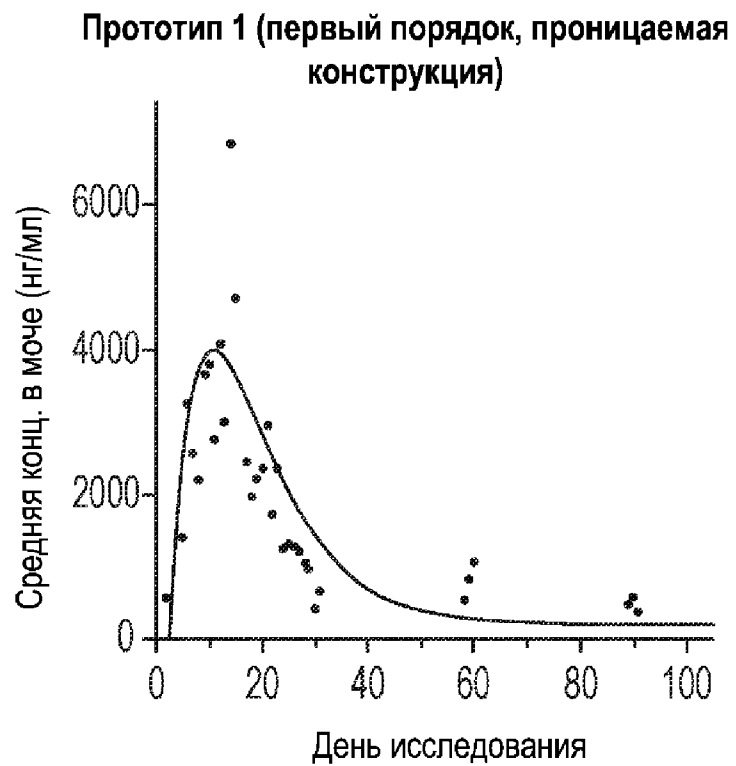


Erda — эрдафитиниб; HP- β -CD — гидроксипропил- β -циклодекстрин; IVR — высвобождение in vitro.

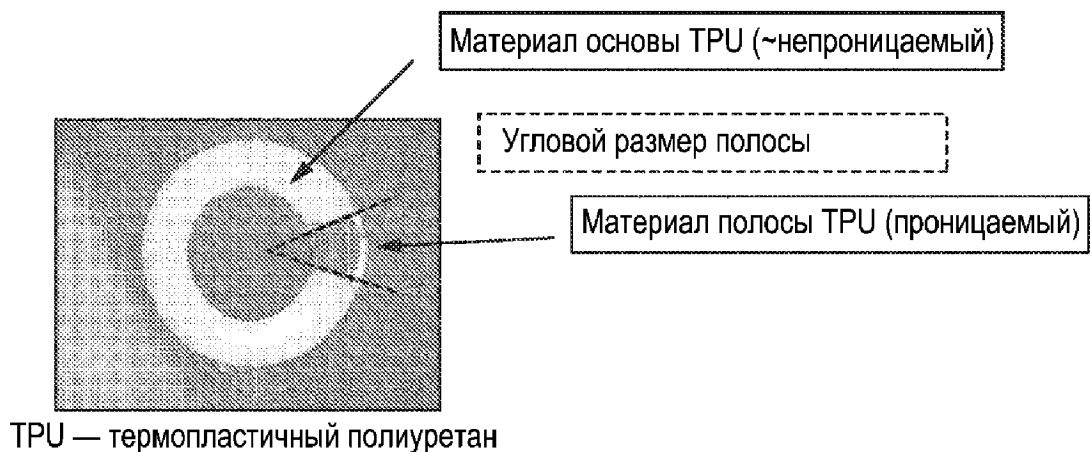
ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28А

Материал основы	Материал полосы	Угловой размер(-ы) полосы	Толщина стенки	Форма АФИ	Ожидаемая максимальная скорость высвобождения (рН 5)	Ожидаемая продолжительность нулевого порядка	Зависимость от рН
AR-75A- B20 или AC-4075A-B20	EG-80A	45°, 90°, 120°, 150°, 180°	0,2 мм	Свободное основание + HP-β-CD	1–4 мг/сут	>90 дней	Минимальный (рН 5 и рН 6,8 хорошо согласуются: рН 8 ~50% ниже)

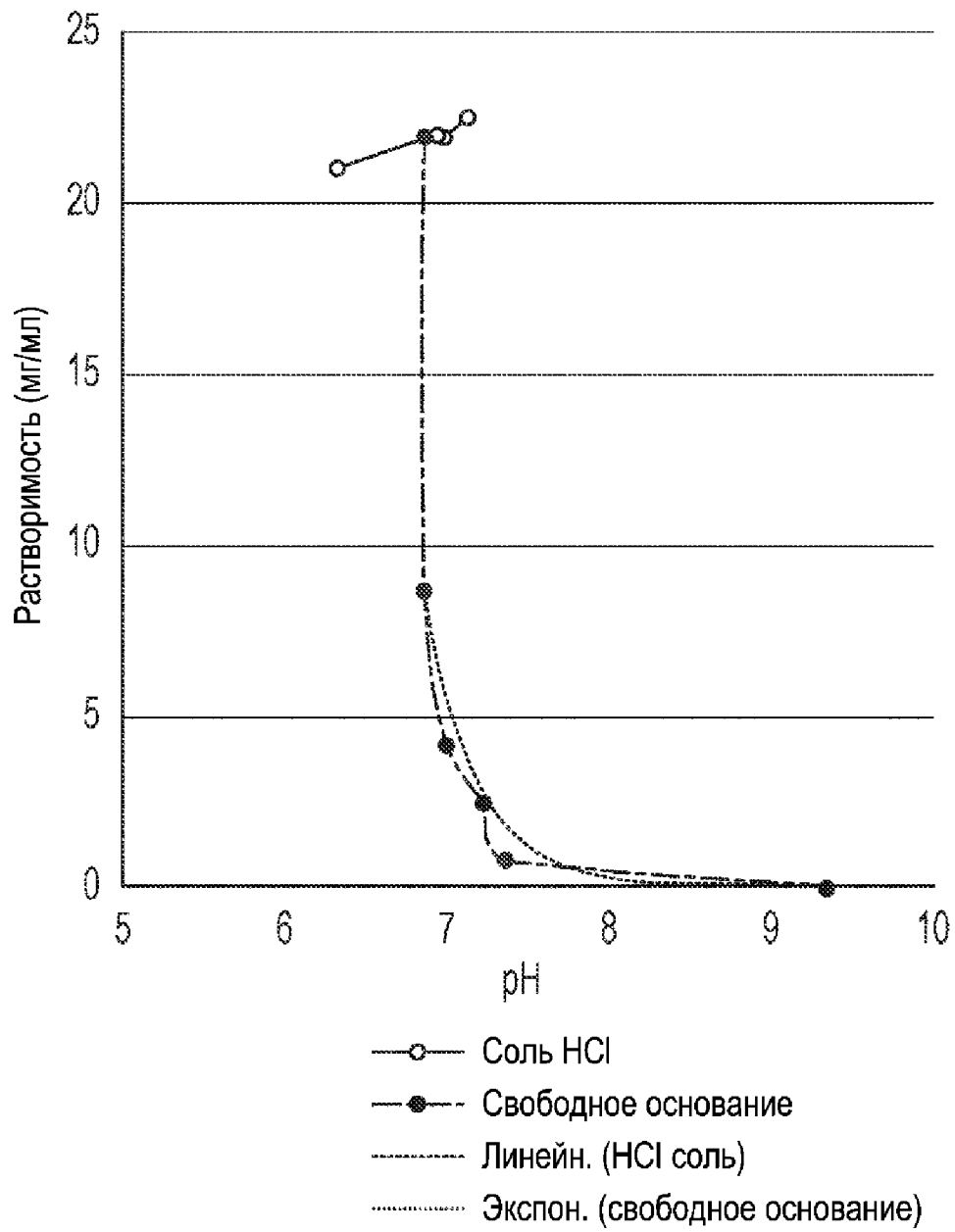
АФИ — активный фармацевтический ингредиент; HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин

ФИГ. 28Б

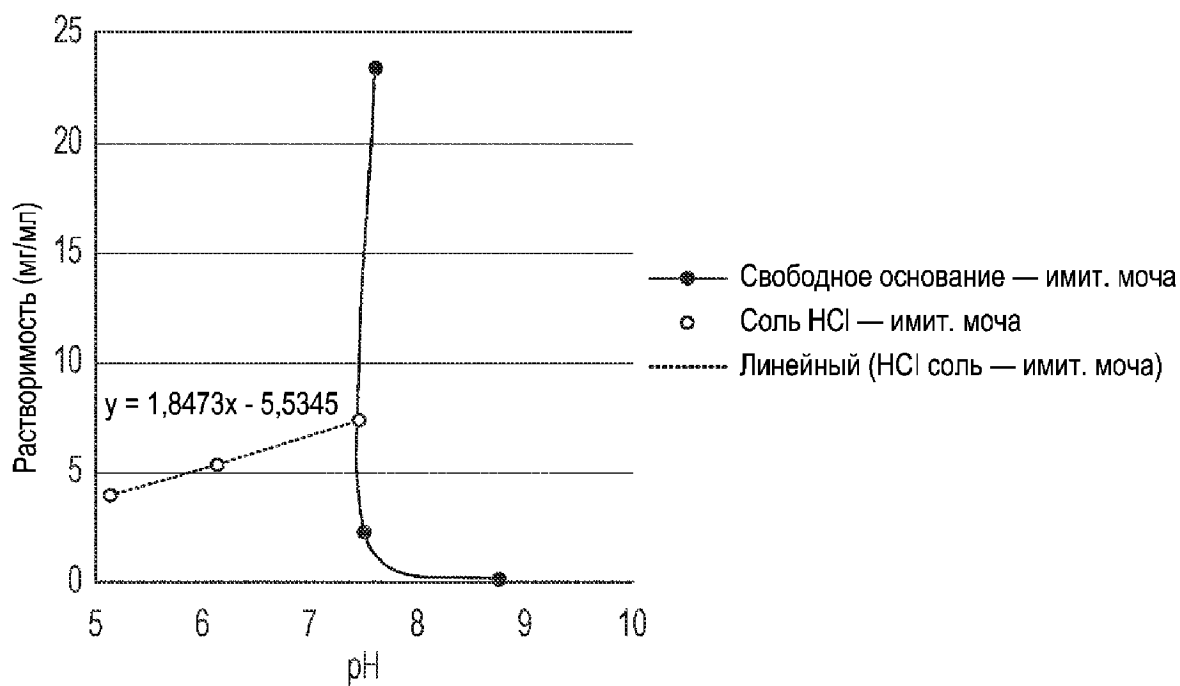
Растворитель	Растворимость в мг/мл раствора	pH раствора	Описание растворимости ^а
Вода	<0,01	7,7	Практически нерастворим или нерастворим
0,1 н. HCl	2,3	1,1	Слабо растворим
0,01 н. HCl	0,73	1,9	Очень слабо растворим
Буфер лимонная кислота-NaOH-HCl, pH 2	0,92	1,7	Очень слабо растворим
Буфер лимонная кислота-NaOH, pH 5	0,37	5,3	Очень слабо растворим
Фосфатный буфер, pH 7	6,5	7,4	Слабо растворим
Буфер борная кислота-KCl-NaOH, pH 9	0,01	9,0	Практически нерастворим или нерастворим
Буфер фосфат-NaOH, pH 12	<0,01	12,0	Практически нерастворим или нерастворим
0,1 н. NaOH	<0,01	12,9	Практически нерастворим или нерастворим

а Терминология Фарм. США /Евр. фарм.

ФИГ. 29



ФИГ. 30А



ФИГ. 31А

	Имит. моча (рН 5,2–5,3)	Имит. моча (рН 7,0–7,2)	Имит. моча (рН 8,0–8,3)
0% HP-β-CD	0,84	4,61	0,03
5% HP-β-CD	9,05	8,17	2,55
10% HP-β-CD	12,75	11,1	5,8

HP-β-CD — гидроксипропил-β-циклодекстрин; имит. моча — имитированная моча.

ФИГ. 31Б