

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491798 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.08

(22) Дата подачи заявки
2023.01.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/452 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА

(31) 63/298,551

(32) 2022.01.11

(33) US

(86) PCT/US2023/010493

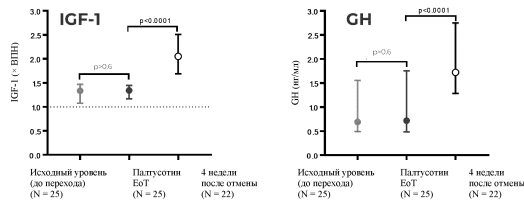
(87) WO 2023/137018 2023.07.20

(71) Заявитель:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лагаст Хьялмар, Крэснер Алан С.,
Усискин Кейт С. (US)

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

(57) В настоящем документе описано применение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хиолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемой соли в качестве модулятора соматостатина для лечения карциноидного синдрома.



202491798

A1

A1

202491798

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581582EA/025

ПРИМЕНЕНИЕ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/298551, поданной 11 января 2022 года, которая в полном объеме включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие модулятор соматостатина, для применения для лечения карциноидного синдрома.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на нейротрансдукцию и клеточную пролиферацию посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, сопряженными с G-белком, и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Было идентифицировано шесть подтипов рецепторных белков соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5), которые кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина. Модуляция определенного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы полезной модуляция активности соматостатина. Карциноидный синдром, как правило, вызван высокодифференцированными NETs, почти 90% которых экспрессируют рецепторы соматостатина (SSTRs).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Согласно одному из аспектов в настоящем документе описано применение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) или сольвата для лечения карциноидного синдрома у человека. В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) или сольват вводят перорально. В некоторых вариантах реализации с помощью соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) или сольвата лечат симптомы карциноидного синдрома у человека.

[0005] Согласно одному из аспектов в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, достаточной для достижения минимальной остаточной концентрации соединения А в плазме крови, составляющей по

меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 45 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 55 нг/мл или по меньшей мере примерно 60 нг/мл. Способ по п. 1, в котором минимальная остаточная концентрация соединения А в плазме крови составляет по меньшей мере 20 нг/мл, по меньшей мере 21 нг/мл, по меньшей мере 22 нг/мл, по меньшей мере 23 нг/мл, по меньшей мере 24 нг/мл, по меньшей мере 25 нг/мл, по меньшей мере 26 нг/мл, по меньшей мере 27 нг/мл, по меньшей мере 28 нг/мл, по меньшей мере 29 нг/мл, по меньшей мере 30 нг/мл, по меньшей мере 31 нг/мл, по меньшей мере 32 нг/мл, по меньшей мере 33 нг/мл, по меньшей мере 34 нг/мл, по меньшей мере 35 нг/мл, по меньшей мере 36 нг/мл, по меньшей мере 37 нг/мл, по меньшей мере 38 нг/мл, по меньшей мере 39 нг/мл, по меньшей мере 40 нг/мл, по меньшей мере 41 нг/мл, по меньшей мере 42 нг/мл, по меньшей мере 43 нг/мл, по меньшей мере 44 нг/мл, по меньшей мере 45 нг/мл, по меньшей мере 46 нг/мл, по меньшей мере 47 нг/мл, по меньшей мере 48 нг/мл, по меньшей мере 49 нг/мл, по меньшей мере 50 нг/мл, по меньшей мере 51 нг/мл, по меньшей мере 52 нг/мл, по меньшей мере 53 нг/мл, по меньшей мере 54 нг/мл, по меньшей мере 55 нг/мл, по меньшей мере 56 нг/мл, по меньшей мере 57 нг/мл, по меньшей мере 58 нг/мл, по меньшей мере 59 нг/мл или по меньшей мере 60 нг/мл. В некоторых вариантах реализации суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки, примерно 100 мг/сутки, примерно 110 мг/сутки или примерно 120 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 40 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки или примерно 120 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[0006] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий: пероральное введение человеку с карциноидным синдромом начальной суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; определение минимальной остаточной концентрации соединения А в плазме крови человека; и увеличение суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, если у человека не обнаруживают по меньшей мере пороговую минимальную остаточную концентрацию соединения А в плазме крови. В некоторых вариантах реализации пороговая минимальная остаточная концентрация соединения А в плазме крови составляет по меньшей мере 20 нг/мл, по меньшей мере 21 нг/мл, по меньшей мере 22 нг/мл, по меньшей мере 23 нг/мл, по меньшей мере 24 нг/мл, по меньшей мере 25 нг/мл, по меньшей мере 26 нг/мл, по меньшей мере 27 нг/мл, по меньшей мере 28 нг/мл, по меньшей мере 29 нг/мл, по меньшей мере 30 нг/мл, по меньшей мере 31 нг/мл, по

меньшей мере 32 нг/мл, по меньшей мере 33 нг/мл, по меньшей мере 34 нг/мл, по меньшей мере 35 нг/мл, по меньшей мере 36 нг/мл, по меньшей мере 37 нг/мл, по меньшей мере 38 нг/мл, по меньшей мере 39 нг/мл, по меньшей мере 40 нг/мл, по меньшей мере 41 нг/мл, по меньшей мере 42 нг/мл, по меньшей мере 43 нг/мл, по меньшей мере 44 нг/мл, по меньшей мере 45 нг/мл, по меньшей мере 46 нг/мл, по меньшей мере 47 нг/мл, по меньшей мере 48 нг/мл, по меньшей мере 49 нг/мл, по меньшей мере 50 нг/мл, по меньшей мере 51 нг/мл, по меньшей мере 52 нг/мл, по меньшей мере 53 нг/мл, по меньшей мере 54 нг/мл, по меньшей мере 55 нг/мл, по меньшей мере 56 нг/мл, по меньшей мере 57 нг/мл, по меньшей мере 58 нг/мл, по меньшей мере 59 нг/мл или по меньшей мере 60 нг/мл. В некоторых вариантах реализации начальная суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата содержит количество, эквивалентное примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки, примерно 100 мг/сутки, примерно 110 мг/сутки или примерно 120 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации увеличение суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включает увеличение суточной дозы на количество, эквивалентное примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки или примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[0007] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий: пероральное введение человеку с карциноидным синдромом начальной суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентной примерно 40 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А, в течение начального периода времени; определение, снизилась ли частота появления симптомов карциноидного синдрома в течение начального периода времени; если частота появления симптомов карциноидного синдрома уменьшилась в течение начального периода времени, то суточное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое вводили в течение начального периода времени, продолжают вводить в том же суточном количестве; или если частота появления симптомов карциноидного синдрома не уменьшилась в течение начального периода времени, то суточное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которое вводили в течение начального периода времени, увеличивают на величину приращения суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и в дальнейшем человеку вводят такое увеличенное суточное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0008] В некоторых вариантах реализации симптомы карциноидного синдрома включают степень тяжести диареи, частоту и интенсивность эпизодов приливов или их

комбинации. В некоторых вариантах реализации степень тяжести диареи включает количество актов дефекации в сутки, количество случаев водянистого стула, измеренного по Бристольской шкале кала, или и то и другое. В некоторых вариантах реализации начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации повышенное суточное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентно примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

[0009] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хиолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил (соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; при этом человек с карциноидным синдромом ранее не подвергался лечению; или при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина, при этом лечение с применением аналога соматостатина было прекращено и прошло достаточно времени для выведения аналога соматостатина из организма человека; и при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной по меньшей мере примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[0010] В некоторых вариантах реализации человек с карциноидным синдромом не подвергался лечению с применением терапии на основе аналога соматостатина и проявляет активную симптоматику. В некоторых вариантах реализации активная симптоматика включает в среднем ≥ 4 актов дефекации (ВМ)/сутки или > 2 эпизодов приливов в течение по меньшей мере 2 суток в течение 2 недель. В некоторых вариантах реализации карциноидный синдром у человека, который ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина, симптоматически контролировали с помощью аналога соматостатина. В некоторых вариантах реализации «симптоматически контролируемый» включает в среднем < 4 актов дефекации (ВМ)/сутки с ≤ 5 ВМs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки в течение 2-недельного периода. В некоторых вариантах реализации аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид. В некоторых вариантах реализации лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки или 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации при наблюдении обострившихся на фоне лечения симптомов суточную дозу увеличивают на количество, эквивалентное примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации обострившиеся на фоне лечения симптомы включают ≥ 4 актов дефекации

(BM)/сутки в течение 2 последовательных дней или частоту приливов ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток.

[0011] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом лечение карциноидного синдрома включает контроль симптомов карциноидного синдрома.

[0012] В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение частоты: ежедневных актов дефекации, эпизодов диареи, эпизодов недержания кала, покраснения кожи или их комбинации. В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает лечение у человека диареи, эпизодов приливов или и то и другое. В некоторых вариантах реализации диарея представляет собой тяжелую диарею. В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение количества актов дефекации (BM) до менее чем 4 BM/сутки в течение 2 последовательных дней, снижение частоты приливов до менее чем 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток или и то и другое.

[0013] В некоторых вариантах реализации суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 40 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести диареи, эпизодов приливов или то и другое не уменьшается во время лечения с применением указанной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

[0014] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения тяжелой диареи, эпизодов приливов или того и другого у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку, нуждающемуся в этом, начальной суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли

или сольвата. В некоторых вариантах реализации начальная суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата эквивалентна примерно 40 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести тяжелой диареи, эпизодов приливов или того и другого не уменьшается во время лечения с применением начальной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

[0015] В некоторых вариантах реализации степень тяжести тяжелой диареи измеряют по количеству актов дефекации в сутки, количеству случаев водянистого стула, измеренному по Бристольской шкале кала, или по тому и другому. В некоторых вариантах реализации степень тяжести эпизодов приливов оценивают путем измерения уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в моче, уровней серотонина в плазме или по тому и другому.

[0016] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина; и при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[0017] Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина; и при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[0018] В некоторых вариантах реализации человек с карциноидным синдромом

отвечал на лечение с применением аналога соматостатина и переносил такое лечение. В некоторых вариантах реализации симптомы карциноидного синдрома ранее контролировали с помощью монотерапии на основе депо-формы октреотида или ланреотида. В некоторых вариантах реализации человек с карциноидным синдромом не поддается лечению с применением аналога соматостатина. В некоторых вариантах реализации аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

[0019] В некоторых вариантах реализации лечение карциноидного синдрома включает контроль симптомов карциноидного синдрома. В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение частоты: ежедневных актов дефекации, эпизодов диареи, эпизодов недержания кала, покраснения кожи или их комбинации. В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает лечение у человека диареи, эпизодов приливов или и то и другое. В некоторых вариантах реализации диарея представляет собой тяжелую диарею. В некоторых вариантах реализации степень тяжести диареи включает количество актов дефекации в сутки, количество случаев водянистого стула, измеренного по Бристольской шкале кала, или и то и другое. В некоторых вариантах реализации контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение количества актов дефекации (BM) до менее чем 4 BM/сутки в течение 2 последовательных дней, снижение частоты приливов до менее чем 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток или и то и другое.

[0020] В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести диареи, эпизодов приливов или то и другое не уменьшается во время лечения с применением указанной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0021] В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

[0022] В некоторых вариантах реализации нейроэндокринные опухоли (NETs) у человека имеют 1 или 2 степень. В некоторых вариантах реализации нейроэндокринные опухоли (NETs) у человека имеют SSTR-положительный статус опухоли.

[0023] В некоторых вариантах реализации концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в сыворотке человека до лечения с помощью соединения А составляет

более примерно >280 мкмоль/л.

[0024] В некоторых вариантах реализации лечение с помощью соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата прекращают, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0025] В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата уменьшают, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата уменьшают на количество, эквивалентное примерно 40 мг моногидрохлорида соединения А, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват

[0026] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в форме одной или более таблеток, содержащих высушенную распылением твердую дисперсию моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила или его сольвата; один или более дополнительных фармацевтически приемлемых ингредиентов; и необязательно один или более пленкообразователей.

[0027] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит: (а) моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила или его сольват; и (b) фармацевтически приемлемый полимер; при этом моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила или его сольват диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

[0028] В некоторых вариантах реализации один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов выбраны из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению. В некоторых вариантах реализации один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов включают микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, прежелатинизированный крахмала, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

[0029] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 2% по массе, примерно 3% по массе, примерно 4% по массе, примерно 5% по массе, примерно 6% по массе, примерно 7% по массе, примерно 8% по массе, примерно 9% по массе, примерно 10% по массе, примерно 11% по массе, примерно 12% по массе, примерно 13% по массе, примерно 14% по массе или примерно 15% по массе моногидрохлорида 3-[4-(4-

аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата.

[0030] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит от примерно 10% по массе до примерно 35% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 2% по массе до примерно 15% по массе моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, при этом диспергированный моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольват в полимерной матрице составляет от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе относительно массы таблетки; от примерно 40% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 40% высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более веществ, способствующих разрыхлению таблетки, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

[0031] В некоторых вариантах реализации в высушенной распылением дисперсии соотношение моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимерам поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA) составляет от примерно 15/85 до примерно 35/65.

[0032] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: от примерно 20% по массе до примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом в высушенной распылением дисперсии соотношение моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата к

полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимерам поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA) составляет от примерно 15/85 до примерно 35/65; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

[0033] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34% или примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом в высушенной распылением дисперсии соотношение моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимерам поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA) составляет примерно 15/85 или примерно 35/65; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более веществ, способствующих разрыхлению таблетки, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

[0034] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит: примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34% или примерно 35% по массе высушенной распылением дисперсии моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом в высушенной распылением дисперсии соотношение моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата к полимерной матрице сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимерам поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA) составляет примерно 15/85 или примерно 35/65; от примерно 60% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы,

маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

[0035] В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 10 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата. В некоторых вариантах реализации каждая таблетка содержит примерно 20 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата.

[0036] В некоторых вариантах реализации одну или более таблеток вводят по меньшей мере за 30 минут до еды. В некоторых вариантах реализации одну или более таблеток вводят по меньшей мере за 60 минут до еды. В некоторых вариантах реализации одну или более таблеток вводят со стаканом воды на голодный желудок по меньшей мере за 30 минут до еды.

[0037] В некоторых вариантах реализации биодоступность моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его сольвата по существу не зависит от совместного введения ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или антацидов. В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват не вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В некоторых вариантах реализации, если соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, подлежащую введению, увеличивают. В некоторых вариантах реализации суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на количество, эквивалентное примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включает ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов или антациды.

[0038] Другие задачи, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидны из приведенного ниже подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты реализации, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку из приведенного подробного описания специалистам в данной области техники станут очевидны различные изменения и модификации в рамках

сущности и объема настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0039] **Фиг. 1.** Иллюстрирует наблюдаемую пропорциональность дозы у людей, которым вводили лекарственную форму в виде HMG-капсулы (капсулы, полученной методом гранулирования из расплава) или лекарственную форму в виде таблетки SDD (таблетки, содержащей высушенную распылением дисперсию), содержащую соединение А-НС1.

[0040] **Фиг. 2.** Иллюстрирует эффективность лекарственной формы в виде HMG-капсулы и лекарственной формы в виде таблетки SDD, содержащей соединение А-НС1, у собак при предварительном лечении с применением пентагастрина или без него.

[0041] **Фиг. 3.** Иллюстрирует уровни гормонов, наблюдаемые в популяции первичного анализа при клиническом исследовании Acrobat Edge.

[0042] **Фиг. 4.** Иллюстрирует признаки зависимости доза-ответ, наблюдаемые в клинических исследованиях Acrobat Edge и Evolve.

[0043] **Фиг. 5.** Иллюстрирует расчетные минимальные остаточные концентрации палтусотина в плазме, необходимые для терапевтического эффекта, и ожидаемые показатели дозозависимых эффектов, прогнозируемых для лекарственных форм в виде таблеток SDD.

[0044] **Фиг. 6.** Иллюстрирует прогнозируемые минимальные остаточные концентрации палтусотина в плазме пациентов с акромегалией, принимающих PPIs, которые принимают таблетки SDD 60 мг (через 1 час после введения дозы натошак) по сравнению с прогнозируемыми минимальными остаточными концентрациями палтусотина в плазме у пациентов с акромегалией, не принимающих PPIs, и минимальными остаточными концентрациями палтусотина в плазме пациентов с акромегалией, которые принимают лекарственные формы в виде HMG-капсул 40 мг (через 2 часа после введения дозы натошак).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0045] Соматостатин (SST), также известный как фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), первоначально был выделен из гипоталамуса овец в виде пептида, состоящего из 14 аминокислот (Brazeau et al., *Science* 179, 77-79, 1973). Впоследствии был выделен N-концевой удлиненный пептид, состоящий из 28 аминокислот, обладающий биологической активностью, аналогичной соматостатину, состоящему из 14 аминокислот (Pradayrol et al., *FEBS Letters*, 109, 55-58, 1980; Esch et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, продуцируемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейротрансмиттеры, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует как через эндокринные, так и паракринные пути, воздействуя на свои клетки-мишени. Многие из таких эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, в первую очередь гормона роста (GH). Они продуцируются самыми разнообразными типами клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и кишечнике и имеют множество функций, включая

модуляцию секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые проявляют антипролиферативные свойства.

[0046] Такие плеотропные действия соматостатинов опосредованы шестью рецепторными белками соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть рецепторных белков соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, *Endocr Rev.* 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, *Trends Endocrinol Metab* 8, 398-405, 1997). Все указанные рецепторы представляют собой члены подгруппы класса А суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR). Рецептор SSTR2A является наиболее широко экспрессируемым подтипом в опухолях человека и представляет собой доминантный рецептор, под действием которого подавляется секреция GH. Если не указано иное, термин SSTR2 означает SSTR2a.

[0047] Можно селективно модулировать любой из указанных подтипов рецепторов соматостатина или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина относительно других подтипов рецепторов соматостатина или их комбинации является полезной при различных клинических применениях. В некоторых вариантах реализации селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина относительно других подтипов рецепторов соматостатина уменьшает нежелательные побочные эффекты при различных клинических применениях.

[0048] Например, модуляция активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (GH) из передней части гипофиза и высвобождения глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также участвует во многих других биологических функциях, таких как, но не ограничиваясь ими: пролиферация клеток, ноцицепция, воспаление и ангиогенез. В некоторых вариантах реализации селективный модулятор SSTR2 применяют для лечения акромегалии, нейроэндокринных опухолей кишечника, боли, нейропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий, возникающих в результате аберрантного роста кровеносных сосудов.

[0049] В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR3 ингибируют секрецию инсулина. В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR4 оказывают противовоспалительные и антиноцицептивные эффекты. В некоторых вариантах реализации агонисты SSTR5 ингибируют секрецию инсулина. Кроме того, SSTR5 также участвовал в модуляции высвобождения гормона роста.

[0050] В некоторых вариантах реализации модулятор соматостатина моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хиолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) обладает полезностью в широком диапазоне терапевтических применений. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для лечения различных заболеваний или состояний, таких как, но не ограничиваясь ими, акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие офтальмологические расстройства, нейропатия, нефропатия, респираторные заболевания, онкологические заболевания, боль,

нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психические и нейродегенеративные расстройства. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для лечения акромегалии, нейроэндокринных опухолей или и того и другого у млекопитающего. В некоторых вариантах реализации модулятор рецептора соматостатина, описанный в настоящем документе, применяют для лечения акромегалии у млекопитающего. В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе модулятор рецептора соматостатина применяют для лечения нейроэндокринных опухолей.

[0051] Соединение моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его сольват представляет собой селективный непептидный агонист SST2 смещенной активности, который поддается пероральному введению млекопитающему, нуждающемуся в лечении с помощью модулятора соматостатина. В некоторых вариантах реализации у млекопитающего, нуждающегося в лечении с помощью модулятора соматостатина, диагностировали нейроэндокринные опухоли (NETs). В некоторых вариантах реализации у млекопитающего, нуждающегося в лечении с помощью модулятора соматостатина, диагностировали высокодифференцированные NETs. В некоторых вариантах реализации у млекопитающего, нуждающегося в лечении с помощью модулятора соматостатина, диагностировали карциноидный синдром.

[0052] Нейроэндокринные опухоли (NETs) представляют собой гетерогенную группу опухолей, которые возникают из энтерохромаффинных клеток с признаками как клеток нервной системы, так и гормонопродуцирующих клеток. NETs в основном характеризуются местом возникновения, степенью и стадией, а также функциональным статусом. Большинство NETs обнаруживаются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), но NETs могут встречаться и в других местах, включая легкие. В желудочно-кишечном тракте наиболее распространенными местами являются тонкая кишка, прямая кишка и толстая кишка, за которыми следуют поджелудочная железа, желудок и аппендикс.

[0053] Высокодифференцированные NETs обычно называют «карциноидными опухолями», термин, широко применяемый клиницистами и пациентами. Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не признающая «карциноидную опухоль», была разработана для унификации различных подходов к описанию характеристик и определению стадий опухоли, что обеспечивает, таким образом, большую согласованность в отчетности во всем мире.

[0054] В схемах классификации нейроэндокринных опухолей (NETs) по степени тяжести используют митотический индекс; уровень ядерного белка Ki-67, связанный с клеточной пролиферацией; и оценку некроза. Для классификации гастроэнтеропанкреатических NETs (GEP-NETs) ВОЗ и Европейское общество нейроэндокринных опухолей (ENETS) используют митотический индекс и пролиферацию Ki-67.

[0055] Опухоли подразделяют согласно одной из следующих трех степеней

тяжести:

G1: Высокодифференцированная гистология, низкая степень

G2: Высокодифференцированная гистология, промежуточная степень

G3: Низкодифференцированная гистология, высокая степень

[0056] Определение стадий NETs заимствовано у Американского объединенного комитета по раку, которое стадировало наиболее распространенные виды рака с одинаковой локализацией, но также используются и другие системы определения стадий.

[0057] Нейроэндокринные опухоли могут быть функциональными или нефункциональными, при этом каждая из них имеет отдельный клинический профиль. Функциональные NETs характеризуются симптомами, вызванными биологически активными соединениями, которые они секретируют. Нейроэндокринные опухоли продуцируют пептиды и гормоны, отвечающие за характерные симптомы. Известные продукты высокодифференцированных NETs включают: амины (например, серотонин, 5-гидрокситриптофан (5-НТФ), норэпинефрин, дофамин, гистамин), полипептиды (например, калликреин, панкреатический полипептид, брадикинин, мотилин, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид К, вещество Р, нейрокинин А и В) и простагландины (например, простагландины Е и F).

[0058] Функциональные, непанкреатические NETs высвобождают избыток серотонина и других гормонально активных продуктов (включая гистамин, тахикинины, калликреин и простагландины), что приводит к симптомам, в совокупности называемым карциноидным синдромом (Vinik A, Hughes M, Feliberti E, et al. Carcinoid Tumors. Endotext [Internet]. Copyright © MDText.com, Inc; 2000-2021. 2018). Такие симптомы чаще всего включают покраснение кожи (наблюдается у 85%) и рецидивирующую водянистую диарею и судороги (наблюдается у 75%-85%). Карциноидный синдром подтверждают биохимически путем лабораторно-инструментального подтверждения повышенных уровней серотонина или метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в сыворотке.

[0059] Гормонально-неактивные NETs не связаны с аномальной гормональной секрецией, их трудно обнаружить и они часто присутствуют на поздней стадии со вторичными неспецифическими симптомами. От 50% до 75% пациентов с гормонально-неактивными NETs тонкой кишки имеют метастатическое заболевание на момент постановки диагноза.

[0060] У большинства пациентов с CS (карциноидный синдром) имеются интестинальные NETs с метастазами в печени, что очень затрудняет хирургическое лечение большинства пациентов.

[0061] Пациенты с диареей при CS имеют водянистый, жидкий стул несколько раз в сутки, иногда связанный с сильными неотложными позывами, и лечение может быть очень сложным. Помимо CS у пациентов с NETs могут быть и другие причины диареи. В зависимости от локализации NETs могут вызывать симптомы, сходные с симптомами распространенных состояний, таких как синдром раздраженного кишечника, болезнь

Крона, язвенная болезнь, гастрит, другие расстройства пищеварения, астма или пневмония. По этим причинам NETs часто первоначально диагностируют только на поздней стадии и часто диагностируют неправильно. Диагноз основан на гистопатологии, визуализации и циркулирующих биомаркерах.

[0062] Биомаркеры карциноидного синдрома включают 5-НИАА и панкреастатин в плазме; хромогранин А и серотонин в сыворотке. Панкреастатин является биомаркером состояния заболевания для нейроэндокринных опухолей и может быть использован для диагностической оценки влияния палтусотина у субъектов с карциноидным синдромом сам по себе или в комбинации с уровнями 5 НИАА, хромогранина А и серотонина в плазме.

[0063] Поскольку симптомы CS часто неспецифичны, задержка в постановке диагноза является частым явлением. При обнаружении на ранней стадии NETs часто можно вылечить хирургическим путем; к сожалению, многие из них со временем возникают снова, часто более чем через 5-10 лет после операции. Однако большинство NETs диагностируются как запущенное метастатическое заболевание, и в этом случае хирургическое вмешательство невозможно, и лечение сосредоточено на контроле симптомов.

[0064] Повышенная частота актов дефекации, диареи, недержания кала и покраснения кожи коррелируют со снижением качества жизни (QoL). По сравнению с популяциями с видами рака, не относящимися к Net, и нормами у общей популяции населения, пациенты с NETs отличаются высокими показателями депрессии и когнитивного расстройства, снижением общей физической функции, нарушением сна, усталостью и тревожностью.

[0065] Диарея оказывает особенно заметное неблагоприятное воздействие на физическое, эмоциональное и социальное благополучие. Мероприятия по улучшению индивидуальной повседневной деятельности и работоспособности могут улучшить качество жизни, связанное со здоровьем, и снизить стресс у пациентов с NETs.

[0066] Диарея при карциноидном синдроме в значительной степени является следствием опухолевой секреции серотонина. У здорового субъекта серотонин в основном содержится в желудочно-кишечном тракте, при этом его большая часть секретируется энтерохромаффинными клетками, клеточным источником NETs. Циркулирующий серотонин образуется исключительно в желудочно-кишечном тракте и является важным компонентом нормальной функции кишечника. Избыток серотонина увеличивает перистальтику, что приводит к снижению всасывания воды и электролитов и вызывает диарею. У пациентов с CS наблюдается значительное повышение уровня серотонина в плазме и, следовательно, уровней растворимого метаболита 5-НИАА в моче. Снижение выработки серотонина, проявляющееся в более низких уровнях 5-НИАА, связано с уменьшением диареи при CS.

[0067] Диарея, связанная с CS, как правило, является водянистой после первых 1 или 2 актов, и частота актов дефекации может составлять от 2 до 5 в сутки до более 20,

что может быть чрезвычайно изнурительным и отрицательно сказываться на качестве жизни. Наличие водянистой диареи в сочетании с покраснением кожи лица (особенно когда это связано с признаком повышенных уровней серотонина в крови) и рентгенологическим свидетельством злокачественного новообразования почти всегда является диагностическим признаком диареи при CS.

[0068] Диарею описывают как увеличение частоты актов дефекации или разжижение консистенции стула, что вызывает выделение водянистого, жидкого стула. Тяжесть диареи определяется размером и количеством случаев стула, выделенного за определенный период времени.

[0069] Тяжелая диарея означает наличие более 10 случаев жидкого водянистого стула в течение одних суток (24 часа). Умеренная диарея означает более чем несколько, но не более 10 случаев связанного с диареей стула в сутки. Легкая диарея означает несколько случаев связанного с диареей стула в сутки.

[0070] В некоторых вариантах реализации улучшение клинических симптомов измеряют как изменение относительно исходного уровня консистенции стула по Бристольской шкале кала. Бристольская шкала кала представляет собой медицинский инструмент, предназначенный для классификации кала по шкале от 1 до 7 в зависимости от увеличения водянистости.

[0071] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединение А-НСl) применяют для улучшения качества жизни (QoL) у человека с CS. В некоторых вариантах реализации улучшение QoL включает: контроль симптомов, обусловленных избытком гормонов, связанным с CS. В некоторых вариантах реализации улучшение QoL включает: снижение частоты актов дефекации, снижение частоты диареи, снижение частоты недержания кала, снижение частоты покраснения кожи или их комбинацию.

[0072] Почти 90% высокодифференцированных NETs, вызывающих CS, экспрессируют рецепторы соматостатина (SSTRs), при этом 80% пациентов с карциноидным синдромом реагируют на октреотид. Доминирующей мишенью для октреотида является рецептор соматостатина типа 2 (SST2). Таким образом, визуализация рецептора соматостатина может быть полезна для определения локализации NETs, не визуализируемых с помощью КТ или МРТ, за счет обеспечения изображений опухолевой нагрузки всего тела, а также документального подтверждения опухолевой экспрессии рецепторов соматостатина до лечения с применением SRLs. В настоящее время индикаторы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации SSTR (например, ^{68}Ga -Dotatate и ^{68}Ga -Dotatoc и ^{64}Cu -Dotatate) в комбинации с КТ являются предпочтительными инструментами по сравнению с визуализацией с помощью ^{111}In -пентетреотида из-за повышенного пространственного разрешения и чувствительности при обнаружении небольших опухолей.

[0073] Хотя терапии на основе лиганда рецептора соматостатина (SRL) длительного действия являются основными способами лечения карциноидного синдрома,

облегчение симптомов карциноидного синдрома при применении утвержденных доз является недостаточным для многих пациентов. Терапия на основе SRL длительного действия также продемонстрировала эффективность в отношении увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с нефункциональными, метастатическими, высоко- или умеренно-дифференцированными энтеропанкреатическими NETs. Терапия на основе SRL длительного действия может быть связана со значительной изменчивостью воздействия доз, связанной с инъекционными методами. Например, согласно данным компьютерной томографии медсестры онкологического центра имени доктора медицины Андерсона успешно выполнили только 52% из 328 многократных инъекций депо-формы октреотида длительного действия (LAR) во внутримышечное пространство (Boyd AE, DeFord LL, Mares JE, et al. Improving the success rate of gluteal intramuscular injections. *Pancreas*. 2013;42(5):878-882). У пациентов с карциноидным синдромом также был выявлен негативный опыт хронических инъекций препаратов SRL длительного действия, в частности, октреотида LAR, в том числе боль или болезненное ощущение в месте инъекции. (Adams JR, Ray D, Willmon R, Pulgar S, Dasari A. Living With Neuroendocrine Tumors: Assessment of Quality of Life Through a Mobile Application. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019; 3:1-10).

[0074] Продолжающаяся диарея после начала терапии с применением селективных аналогов соматостатина (SSAs) является наиболее распространенным явлением и чаще всего обусловлена не полностью контролируемым CS. В таких случаях диарея сохраняет характеристики диареи до начала терапии, но встречается реже.

[0075] Применение SSAs, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения и контроля CS, может способствовать ухудшению диареи. Одной из наиболее распространенных нежелательных реакций при хроническом применении SSAs является стеаторея с частотой от 26% до 65% для ланреотида (связана с дозой) и от 36% до 61% для октреотида. Стеаторея, связанная с SSAs, является результатом ингибирования стимулируемых приемом пищи пищеварительных ферментов из поджелудочной железы.

[0076] Несмотря на применение SSAs, пациенты могут стать невосприимчивыми к лечению и демонстрировать прогрессирование симптомов. Варианты лечения рефрактерного CS, применяемые в клинической практике, включают увеличение дозы SSA, интерферон, а также хирургическую, эмболическую и лучевую терапию. Несмотря на перечисленные стратегии лечения, у пациентов, вероятно, продолжится прогрессирование симптомов диареи при CS, а также продолжатся акты дефекации в количестве 4 или более раз в день. В некоторых вариантах реализации соединение A или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения CS у человека с CS, когда человек с CS не поддается лечению с помощью аналогов соматостатина (SSAs).

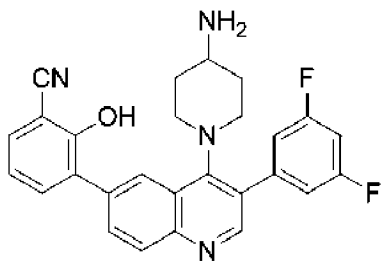
[0077] Ежедневное пероральное лечение, например, с применением соединения A, позволяет достигнуть более высоких концентраций лекарственного средства в печени, которая является наиболее распространенным источником вазоактивных медиаторов,

вызывающих симптомы карциноидного синдрома. Соединение А, перорально вводимый непептидный агонист рецептора соматостатина типа 2 (SST2), имеет потенциал для улучшения результатов лечения путем обеспечения контроля симптомов при одновременном устранении болезненных инъекций.

[0078] Соединение А представляет собой модулятор соматостатина, который можно применять в способах лечения, описанных в настоящем документе.

Соединение А

[0079] В контексте данного документа соединение А относится к 3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил)-2-гидроксибензонитрилу, который имеет химическую структуру, показанную ниже.



[0080] Соединение А также известно как «палтусотин». Для соединения А могут быть известны или ему могут быть даны и другие названия.

[0081] Соединение А представляет собой селективный непептидный агонист SST2 смещенной активности. В клинических исследованиях было показано, что соединение А имеет расчетную биодоступность примерно 70% и наблюдаемый период полувыведения от примерно 42 до примерно 50 часов. В некоторых вариантах реализации соединения А применяют для лечения акромегалии, нейроэндокринных опухолей или и того и другого. В некоторых вариантах реализации соединения А применяют для лечения акромегалии. В некоторых вариантах реализации соединения А применяют для лечения нейроэндокринных опухолей.

[0082] В некоторых вариантах реализации форма свободного основания соединения А включена в лекарственные формы, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения А включено в лекарственные формы, описанные в настоящем документе, в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации соединения А включено в лекарственные формы, описанные в настоящем документе, в виде фармацевтически приемлемого сольвата.

[0083] В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть субъекту вводят вещество, которое не вызывает нежелательных биологических эффектов или не взаимодействует вредным образом с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

[0084] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного агента, состоящей из катионной формы фармацевтически

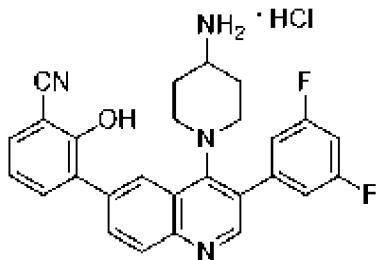
активного агента в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах реализации, анионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, являются более растворимыми и более быстро растворяются в желудке и желудочном соке, чем неионные формы, и поэтому могут применяться в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, при этом такой способностью можно манипулировать как одним из аспектов поведения с отсроченным и замедленным высвобождением. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

[0085] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, описанного в настоящем документе, с кислотой. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (т.е. форма свободного основания), является основным и взаимодействует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, 1-гидрокси-2-нафтольную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомаляновую кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; палмовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L);

салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+ L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (p); и ундециленовую кислоту.

[0086] В некоторых вариантах реализации соединения А включено в лекарственные формы, описанные в настоящем документе, в виде фармацевтически приемлемой солевой формы, выбранной из гидрохлорида соединения А и метансульфоновой кислоты соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А представляет собой моногидрохлорид соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А представляет собой дигидрохлорид соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А представляет собой монометансульфоновую кислоту соединения А. В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А представляет собой диметансульфоновую кислоту соединения А.

[0087] Согласно одному из аспектов моногидрохлорид соединения А (соединение А-HCl) включен в фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке. Моногидрохлорид соединения А (соединение А-HCl), также известный как моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила и моногидрохлорид палтусотина, имеет следующую структуру:



[0088] В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А является аморфной. В некоторых вариантах реализации моногидрохлорид соединения А является аморфным

[0089] В некоторых вариантах реализации солевая форма соединения А является кристаллической. В некоторых вариантах реализации моногидрохлорид соединения А является кристаллическим.

[0090] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя. В некоторых вариантах реализации сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или, когда растворитель представляет собой спирт, образуются алкоголяты. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, обычно получают или образуются во время процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, необязательно существуют в несольватированной, а также сольватированной формах.

[0091] Терапевтические агенты, которые можно вводить млекопитающим, таким как люди, должны быть получены в соответствии с нормативными рекомендациями. Указанные рекомендации, регулируемые правительством, называются Надлежащей производственной практикой (GMP). В рекомендациях GMP описаны приемлемые уровни загрязнения активных терапевтических агентов, такие как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для применения на предприятиях GMP и соответствуют требованиям промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005).

[0092] Растворители делятся на три класса. Растворители класса 1 токсичны и их следует избегать. Растворители класса 2 представляют собой растворители, применение которых во время получения терапевтического агента следует ограничить. Растворители класса 3 представляют собой растворители с низкой токсичностью и меньшим риском для здоровья человека. Данные для растворителей класса 3 свидетельствуют, что они менее токсичны при изучении непосредственных эффектов или при непродолжительных исследованиях и демонстрируют негативное действие при исследованиях генотоксичности.

[0093] Растворители класса 1, которых следует избегать, включают: бензол; четыреххлористый углерод; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтан; и 1,1,1-трихлорэтан.

[0094] Примеры растворителей класса 2 представляют собой: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N, N-диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтан и ксилол.

[0095] Растворители класса 3, обладающие низкой токсичностью, включают: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

[0096] Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (APIs) появляются при производстве API. В большинстве случаев растворители не удаляются полностью при применении промышленных технологий производства. Соответствующий выбор растворителя для синтеза APIs позволяет повысить выход или определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель является критически важным параметром в процессе синтеза.

[0097] В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение А-НС1, содержат остаточное количество органического растворителя(ей). В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение А-НС1, содержат остаточное количество растворителя класса 2 или класса 3. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение А-НС1, содержат остаточное количество растворителя, выбранного из этилацетата, изопропилацетата, *трет*-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола, метанола, ацетона, диметилформамида, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола и этанола.

[0098] Если не указано иное, следующие термины, применяемые в настоящей заявке, имеют приведенные ниже определения. Применение термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Заголовки разделов, применяемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие рассматриваемый объект изобретения.

[0099] В контексте данного документа термин "модулировать" означает взаимодействовать с мишенью прямо или косвенно для изменения активности мишени, в том числе, только в качестве примера, для усиления активности мишени, ингибирования активности мишени, ограничения активности мишени или продления активности мишени.

[00100] В контексте данного документа термин «модулятор» относится к молекуле, которая прямо или косвенно взаимодействует с мишенью. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинации. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой агонист.

[00101] В контексте данного документа термины «вводить», «введение», «введенный» и т. п. относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в нужный участок для биологического действия. Указанные способы включают, но не ограничиваются ими, пероральные пути введения. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно использовать с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[00102] В контексте данного документа термины «совместное введение» или т.п. означают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включают схемы лечения, в которых агенты вводят одним и тем же или различными способами введения или в одно и то же или разное время.

[00103] В контексте данного документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчает один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое

другое желательное изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае необязательно определяют с применением таких методов, как исследование с увеличением дозы.

[00104] В контексте данного документа термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или продление активности или продолжительности требуемого действия. Таким образом, с точки зрения усиления действия терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать активность или продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. В контексте данного документа «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, достаточному для усиления действия другого терапевтического агента в требуемой системе.

[00105] В контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и совместно применяемый агент, вводят пациенту одновременно в форме одного препарата или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и совместно применяемый агент, вводят пациенту в виде отдельных препаратов одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничений по промежуткам времени, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[00106] Термины «изделие» и «набор» используются в качестве синонимов.

[00107] Термин «субъект» или «пациент» включает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого представителя класса млекопитающих: людей, нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Согласно одному из аспектов млекопитающее представляет собой человека.

[00108] В контексте данного документа термины «лечить», «лечащий» или «лечение» включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение появления дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития

заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регрессию заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

[00109] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, приготавливают в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции получают обычным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений для получения препаратов, применяемых фармацевтически. Подходящая лекарственная форма зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, содержится, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[00110] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, доставку посредством введения энтеральными способами (включая пероральный), хотя наиболее подходящий способ может зависеть, например, от состояния и нарушения у реципиента.

[00111] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; или в виде порошка или гранул.

[00112] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы типа «push-fit», изготовленные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Таблетки можно изготавливать путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими веществами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине

смеси соединения в порошкообразной форме, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки покрыты оболочкой или имеют риску и изготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все лекарственные формы для перорального введения должны иметь дозировки, подходящие для такого введения. Твердые капсулы типа «push-fit» могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах реализации добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для указанной цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. К таблеткам можно добавлять красители или пигменты для идентификации или для определения различных комбинаций доз активного соединения.

[00113] Обычные способы получения твердых лекарственных форм для перорального применения включают, но не ограничиваются ими, один способ или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование или (5) влажное гранулирование. См., например, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают, например, сушку распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, сушку или инкапсуляцию в псевдооживленном слое (например, метод Вюрстера), нанесение покрытия с распылением по касательной, распыление сверху, таблетирование, экструдирование и т.п.

[00114] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, специально упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать и другие агенты, общепринятые в данной области техники, в зависимости от типа рассматриваемой лекарственной формы, например, агенты, подходящие для перорального введения, могут включать вкусоароматические вещества.

[00115] В настоящем документе предложены таблетки, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации указанная таблетка содержит: соединение А-НСI или его сольват, диспергированное в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно одного или более пленкообразователей.

[00116] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описана высушенная распылением твердая дисперсия, содержащая (а) соединение А-НСІ или его сольват; и (b) фармацевтически приемлемый полимер; при этом соединение А-НСІ или его сольват диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

[00117] В некоторых вариантах реализации в настоящей заявке описаны таблетки, полученные с применением высушенных распылением твердых дисперсий, описанных в настоящем документе.

Высушенная распылением твердая дисперсия (SDD)

[00118] Аморфное состояние для большинства низкомолекулярных лекарственных средств является термодинамически нестабильным и, если температура стеклования (T_g) не является достаточно высокой, также кинетически нестабильным. Однако аморфное состояние можно стабилизировать путем разведения лекарственного средства в матрице вспомогательного вещества. Когда аморфная молекула диспергирована в матрице с высокой T_g , низкая подвижность молекул обеспечивает диффузионный барьер, который подавляет молекулярную подвижность, необходимую для разделения фаз при хранении. Разделение фаз на домены, богатые лекарственным средством, является предшественником образования кристаллических ядер и, в конечном итоге, широко распространенной кристаллизации, которая приводит к потере преимущества, связанного с растворимостью. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые полимеры для применения при получении высушенных распылением твердых дисперсий представляют собой полимеры с высокой T_g . В тех случаях, когда активный фармацевтический ингредиент (API) и вспомогательное вещество не являются термодинамически смешиваемыми друг с другом в твердом состоянии, высушенную распылением дисперсию (SDD) приготавливают таким образом, чтобы результирующая T_g смеси, включая абсорбированную воду, по меньшей мере на от 10 до 20 °С превышала типичные условия хранения. Кроме того, необходимо учитывать поглощение воды во время хранения путем либо выбора негигроскопичного полимера, либо конфигурации упаковки, поскольку адсорбированная вода пластифицирует дисперсию и снижает T_g .

[00119] В некоторых вариантах реализации соединение А-НСІ или его сольват в высушенных распылением твердых дисперсиях, описанных в настоящем документе, является по существу аморфным.

[00120] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер включает полимеры: целлюлозы, необязательно функционализированной с помощью любой комбинации простых алкиловых эфиров, сложных алкиловых эфиров, сложных фталатных эфиров; винилового спирта; винилацетата; пропиленгликоля; пирролидона; винилпирролидона, оксиэтилена; оксипропилена; метакриловой кислоты; метилметакрилата; этиленгликоля; глицеридов этиленгликоля; этиленоксида; пропиленоксида; 2-этил-2-оксазолина; малеиновой кислоты; метилвинилового эфира; винилкапролактама; или их комбинаций.

[00121] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилэтилцеллюлозу, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена, ацетатфталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, глицериды полиэтиленгликоля, состоящие из моно-, ди- и триглицеридов, и моно- и диэфиры полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу, сополимеры блоков этиленоксида и пропиленоксида, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(малеиновую кислоту/метилвиниловый эфир), привитый сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, тетрафункциональный блок-сополимер этиленоксида/пропиленоксида, d-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат или их комбинации.

[00122] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением дисперсия дополнительно содержит полимер, полученный путем дисперсионной полимеризации. Полимеры, полученные путем дисперсионной полимеризации, выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), сукцината ацетата гипромеллозы (сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; HPMCAS, такого как HPMCAS-H, HPMCAS-L или HPMCAS-M), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), метилцеллюлозы, гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетата гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилэтилцеллюлозы, сополимеров поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоля, сополимеров полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидона (PVP), сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеров полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена и их комбинации.

[00123] HPMCAS представляет собой целлюлозный полимер с четырьмя типами заместителей, которые полуслучайно содержатся в гидроксильных группах: метокси, гидроксипропилокси, ацетат и сукцинат. Имеются три марки указанного полимера: L, M и H в зависимости от содержания ацетильной и сукциноильной групп (% масс.) в молекуле HPMCAS. Марка L: 5-9% по массе ацетата, 14-18% по массе сукцината, 20-24% по массе метокси, 5-9% по массе гидроксипропилокси. Марка M: 7-11% по массе ацетата, 10-14% по массе сукцината, 21-25% по массе метокси, 5-9% по массе гидроксипропилокси. Марка H: 10-14% по массе ацетата, 4-8% по массе сукцината, 22-26% по массе метокси, 6-10% по массе гидроксипропилокси.

[00124] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64, PVP 30, HPMCAS-L, HPMCAS-M, HPMCAS-H, Eudragit L100-55,

сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (ПММАМА или торговое наименование Eudragit L100), Eudragit EPO, НРМС Е15, НРМС Е3, НРМС Е5, НРМСР-НР55 и Soluplus.

[00125] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64 и НРМСАС-М. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PVP/VA 64. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый полимер представляет собой НРМСАС-М.

[00126] В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:10 до примерно 10:1. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:3 до примерно 1:8. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:4 до примерно 1:7. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:4 до примерно 1:6. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет от примерно 1:5 до примерно 1:6. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:10. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:9. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:8. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:7. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:6. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:5. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:4. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСI или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:3. В некоторых вариантах реализации массовое

отношение соединения А-НСІ или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:2. В некоторых вариантах реализации массовое отношение соединения А-НСІ или его сольвата к полимеру, полученному путем дисперсионной полимеризации, составляет примерно 1:1.

[00127] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере 5% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере 10% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере 15% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере 20% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере 25% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. Количества в % рассчитаны в расчете на свободное основание, то есть соединение А.

[00128] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24% или примерно 25% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 26%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 29%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34% или примерно 35% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 15% соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 35% соединения А-НСІ или его сольвата. Количества в % рассчитаны в расчете на свободное основание, то есть соединение А.

[00129] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 5% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 6% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 7% по массе соединения А-НСІ или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 8% по массе соединения А-НСІ или

реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 31% по массе соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 32% по массе соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 33% по массе соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 34% по массе соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия содержит примерно 35% по массе соединения А-НСI или его сольвата. Количества в % рассчитаны в расчете на свободное основание, то есть соединение А.

[00130] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит неводный растворитель. В некоторых вариантах реализации указанный неводный растворитель присутствует в обнаруживаемых количествах. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия не содержит неводный растворитель.

[00131] В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит неводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из трет-бутанола, н-пропанола, н-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, ацетона, этилацетата, ацетонитрила, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата и их смесей. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит неводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, ацетона и их смесей. В некоторых вариантах реализации высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит метанол.

Таблетки

[00132] Согласно одному из аспектов описана таблетка, содержащая: соединение А-НСI или его сольват, диспергированное в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно одного или более пленкообразователей.

[00133] В некоторых вариантах реализации соединение А-НСI или его сольват, диспергированное в полимерной матрице, полученной из фармацевтически приемлемого полимера, представляет собой высушенную распылением твердую дисперсию, описанную в настоящем документе.

[00134] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 15% по массе соединения А-НСI или его сольвата.

[00135] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 10% по

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

[00136] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 10% по массе соединения А-НСI или его сольвата, диспергированного в от примерно 10% по массе до примерно 30% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

[00137] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 2% по массе до примерно 10% по массе соединения А-НСI или его сольвата, диспергированного в от примерно 10% по массе до примерно 30% по массе полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от примерно 40% по массе до примерно 80% по массе одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее примерно 5% по массе одного или более пленкообразователей.

[00138] В некоторых вариантах реализации в дополнение к высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках содержат один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, одно или более смазывающих веществ, одно или более веществ, способствующих скольжению или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации в дополнение к высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках содержат микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

[00139] В некоторых вариантах реализации таблетка содержит один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей. Наполнители/связующие вещества/разбавители выбраны из целлюлоз (таких как микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза), крахмала, желатина, сахаров (таких как сахароза, глюкоза, декстроза, маннитол и лактоза), природных и синтетических камедей (таких как аравийская камедь, альгинат натрия, камедь рарварг и камедь гхатти), поливинилпирролидинона, полиэтиленгликоля, восков и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

[00140] В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 20% до примерно 80% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 40% до примерно 65% по массе от общей массы таблетки. В некоторых

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

[00141] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат один или более разрыхлителей. Разрыхлители выбраны из кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия гликолят крахмала, veegum HV, метилцеллюлозы, агара, бентонита, целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат кросповидон.

[00142] В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 2% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 5% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 10% до примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19% или примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 15% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации менее 20% по массе от общей массы таблетки составляют один или более разрыхлителей.

[00143] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат одно или более смазывающих веществ. Смазывающие вещества выбраны из талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат стеарат магния.

[00144] В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 0,1%, примерно 0,2%, примерно 0,3%, примерно 0,4%, примерно 0,5%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,8%, примерно 0,9% или примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 0,5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации менее 2% по массе от общей массы таблетки составляют одно или более смазывающих веществ. В некоторых вариантах реализации менее 1% по массе от общей массы таблетки составляют одно или более смазывающих веществ.

[00145] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат одно или более веществ, способствующих скольжению. Вещество, способствующее скольжению, представляет собой вещество, которое добавляют в порошок для улучшения его текучести. Примеры веществ, способствующих скольжению, включают стеарат магния, коллоидный диоксид кремния, крахмал и тальк. В некоторых вариантах реализации таблетки содержат коллоидный диоксид кремния.

[00146] В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,1% до примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют от примерно 0,5% до примерно 1,5% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 0,1%, примерно 0,2%, примерно 0,3%, примерно 0,4%, примерно 0,5%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,8%, примерно 0,9%, примерно 1%, примерно 1,1%, примерно 1,2%, примерно 1,3%, примерно 1,4%, примерно 1,5%, примерно 1,6%, примерно 1,7%, примерно 1,8%, примерно 1,9% или примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в настоящем документе, составляют примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В некоторых вариантах реализации менее 2% по массе от общей массы таблетки составляют одно или более смазывающих веществ. В некоторых

вариантах реализации менее 1,5% по массе от общей массы таблетки составляют одно или более смазывающих веществ.

Дополнительные вспомогательные вещества

[00147] В некоторых вариантах реализации таблетка, описанная в настоящем документе, содержит дополнительные вспомогательные вещества, в том числе, но не ограничиваясь ими, буферные агенты, вещества, способствующие скольжению, консерванты и красители. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как объемообразующие агенты, агенты, регулирующие тоничность, и хелатирующие агенты, находятся в пределах объема описанных вариантов реализации.

[00148] Неограничивающие примеры буферных агентов включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид магния, лактат магния, глюколат магния, гидроксид алюминия, совместно осажденные гидроксид алюминия и бикарбонат натрия, смесь аминокислоты и буфера, смесь глицината алюминия и буфера, смесь кислой соли аминокислоты и буфера и смесь щелочной соли аминокислоты и буфера. Дополнительные буферные агенты включают цитрат натрия, тартарат натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, полифосфат натрия, полифосфат калия, пирофосфат натрия, пирофосфат калия, динатрия гидрофосфат, дикалия гидрофосфат, тринатрия фосфат, трикалия фосфат, ацетат натрия, метафосфат калия, оксид магния, гидроксид магния, карбонат магния, силикат магния, ацетат кальция, глицерофосфат кальция, хлорид кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, бикарбонат кальция и другие соли кальция.

[00149] В некоторых вариантах реализации таблетка, описанная в настоящем документе, содержит консервант. Консерванты включают антимикробные препараты, антиоксиданты и агенты, повышающие стерильность. Примеры консервантов включают аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), лимонную кислоту, эриторбиновую кислоту, fumarовую кислоту, яблочную кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, парабены (метил-, этил-, бутил-), бензойную кислоту, сорбат калия, ванилин и т.п.

[00150] В некоторых вариантах реализации таблетка, описанная в настоящей заявке, содержит краситель для идентификации и/или придания эстетического вида полученной жидкой формы. Для иллюстрации подходящие красители включают FD&C (для химической и пищевой промышленности) Красный № 3, FD&C Красный № 20, FD&C Красный № 40, FD&C Желтый № 6, FD&C Голубой № 2, D&C Зеленый № 5, D&C Оранжевый № 5, карамель, оксид железа и их смеси.

[00151] В вариантах реализации таблеток предусмотрены дополнительные вспомогательные вещества. Такие дополнительные вспомогательные вещества выбирают на основе функции и совместимости с композициями таблеток, описанными в настоящем документе, и их можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E.,

Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980); и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00152] В дополнительных вариантах реализации таблетки, описанные в настоящем документе, представляют собой таблетки, покрытые оболочкой, такие как таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, или таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

[00153] В одном из вариантов реализации отдельные единицы дозирования также включают пленочные покрытия, которые распадаются при приеме перорально или при контакте с разбавителем. В одном из вариантов реализации указанные лекарственные формы изготавливают обычными способами.

[00154] Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные путем прессования лекарственных форм в виде сыпучих смесей, описанных выше. В различных вариантах реализации прессованные таблетки, предназначенные для растворения во рту, включают одно или более вкусоароматических веществ. В других вариантах реализации прессованные таблетки содержат пленку, окружающую готовую прессованную таблетку. В некоторых вариантах реализации пленочное покрытие способствует соблюдению пациентом режима и схемы лечения (например, покрытия *Opadry*[®] или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, содержащие *Opadry*[®], обычно составляют от примерно 1% до примерно 5% от массы таблетки. В других вариантах реализации прессованные таблетки содержат одно или более вспомогательных веществ.

[00155] В настоящем документе предложены формы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащие: комбинацию активного ингредиента (например, соединения А-НСI) и одного или более вспомогательных веществ для таблетирования для формирования ядра таблетки и последующего покрытия указанного ядра. Ядра таблеток получают с помощью обычных способов таблетирования и посредством последующего прессования и покрытия.

[00156] Кишечнорастворимые покрытия представляют собой покрытия, которые устойчивы к действию желудочной кислоты, но растворяются или распадаются в кишечнике.

[00157] Согласно одному из аспектов твердая лекарственная форма для перорального применения, описанная в настоящем документе, содержит кишечнорастворимое покрытие(я). Кишечнорастворимые покрытия содержат одно или более из следующих веществ: фталат ацетата целлюлозы; сополимеры метилакрилата и метакриловой кислоты; сукцинат ацетата целлюлозы; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (сукцинат ацетата гипромеллозы); фталат поливинилацетата (PVAP); сополимеры

метилметакрилата и метакриловой кислоты; сополимеры метакриловой кислоты, ацетат целлюлозы (и его варианты в виде сукцината и фталата); сополимеры стирола и малеиновой кислоты; сополимер полиметакриловой кислоты/акриловой кислоты; фталат гидроксиэтилэтилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; тетрагидрофталат ацетата целлюлозы; акриловую смолу; шеллак.

[00158] Кишечнорастворимое покрытие представляет собой покрытие, нанесенное на таблетку, пилюлю, капсулу, пеллету, шарик, гранулу, частицу и т. д. с тем, чтобы таблетка не растворялась до тех пор, пока она не достигнет тонкого кишечника.

[00159] Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может быть полезна для маскирования нежелательных вкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления.

[00160] Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но не ограничиваются ими, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие придает такие же общие свойства, что и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные с помощью более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки, покрытые прессованием, или таблетки, покрытые сухим способом. В некоторых вариантах реализации таблетки покрыты водорастворимым пленочным покрытием, не зависящим от pH, которое обеспечивает немедленную распадаемость для быстрого активного высвобождения (например, продукты Opadry).

Дозировка таблетки

[00161] В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 80 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 5 мг до примерно 60 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от примерно 10 мг до примерно 40 мг.

[00162] В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 10 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 20 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 30 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 40 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет примерно 50 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-

HCl или его сольвата в таблетке составляет примерно 60 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-HCl или его сольвата в таблетке составляет примерно 70 мг. В некоторых вариантах реализации количество соединения А-HCl или его сольвата в таблетке составляет примерно 80 мг.

Способы дозирования и схемы лечения

[00163] В одном из вариантов реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, применяют в качестве лекарственных препаратов для лечения карциноидного синдрома у млекопитающего. Способы лечения карциноидного синдрома у млекопитающего включают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, содержащих соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах.

[00164] Лигнды рецепторов соматостатина длительного действия (LA-SRLs) представляют собой первую линию терапии для синдромов нейроэндокринных опухолей (NET), включая акромегалию и карциноидный синдром (CS). При лечении акромегалии два исследования фазы 2 показали, что пациенты, получавшие SRLs, могут переходить на однократное ежедневное введение соединения А (см. Acrombat EDGE (NCT 03789656 и Acrobat EVOLVE (NCT 03792555)). Данные о дозе и зависимости экспозиция-ответ, полученные от EDGE, Evolve и в фазе 1 у здоровых добровольцев, свидетельствуют, что диапазон доз от 40 мг до 60 мг один раз в сутки приводит к последовательной супрессии IGF-1 (нсулинподобный фактор роста 1) у пациентов с акромегалией.

[00165] В отличие от эффективных доз соединения А для пациентов с акромегалией, пациентам с CS могут потребоваться более высокие дозы из-за нарушения всасывания, связанного с CS, и потенциальных различий в клиренсе и объеме распределения соединения А между пациентами с CS и акромегалией. Кроме того, фармакокинетика (клиренс и объем распределения) соединения А может отличаться у субъектов с карциноидным синдромом по сравнению с субъектами с акромегалией из-за различий в компонентном составе печени и организма, которые влияют на метаболическую активность.

[00166] Начальная доза одобренных препаратов длительного действия на основе SRL для лечения карциноидного синдрома такая же или выше начальной дозы для лечения акромегалии (Sandostatin LAR Prescribing Information, 2021; Somatuline Prescribing Information, 2018). Ожидается, что начальная доза, эквивалентная 40 мг соединения А-моно-HCl, представляет собой хорошо переносимую начальную дозу для субъектов с синдромом карциноида, поскольку такая доза хорошо переносилась в исследованиях на субъектах с акромегалией.

[00167] В общем случае дозы, применяемые для лечения CS у взрослых людей, обычно составляют от примерно 40 мг до примерно 120 мг в сутки соединения А. В одном из вариантов реализации требуемая доза удобным образом представлена в однократной дозе или дробных дозах, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в сутки.

[00168] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят два раза в сутки.

[00169] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) перорально вводят человеку согласно схеме непрерывного дозирования. В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят человеку согласно схеме непрерывного ежедневного дозирования.

[00170] Термин «схема непрерывного дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента через регулярные промежутки времени. В некоторых вариантах реализации схема непрерывного дозирования относится к введению конкретного терапевтического агента через регулярные промежутки времени без каких-либо перерывов в применении конкретного терапевтического агента. В некоторых других вариантах реализации схема непрерывного дозирования относится к циклическому введению конкретного терапевтического агента. В некоторых других вариантах реализации схема непрерывного дозирования относится к циклическому введению конкретного терапевтического агента с последующим перерывом в применении (например, периодом выведения или другим таким периодом времени, когда лекарственное средство не вводят) конкретного терапевтического агента. Например, в некоторых вариантах реализации терапевтический агент вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, раз в два дня, раз в три дня, раз в четыре дня, ежедневно в течение недели с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение недели, ежедневно в течение двух недель с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение одной или двух недель, ежедневно в течение трех недель с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение одной, двух или трех недель, ежедневно в течение четырех недель с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение одной, двух, трех или четырех недель, путем введения терапевтического агента раз в неделю с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение одной недели или путем введения терапевтического агента два раза в неделю с последующим перерывом введения терапевтического агента в течение двух недель. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют три раза в сутки.

[00171] Термин «схема непрерывного ежедневного дозирования» относится к введению конкретного терапевтического агента каждый день примерно в одно и то же время. В некоторых вариантах реализации ежедневное введение осуществляют один раз в сутки.

[00172] В некоторых вариантах реализации, когда у человека не наблюдается улучшение статуса заболевания или состояния, суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) увеличивают. В некоторых вариантах реализации частоту введения увеличивают для обеспечения повторных высоких уровней C_{max} на более регулярной основе (например, схему введения один раз в сутки меняют на схему введения два раза в сутки). В некоторых вариантах реализации частоту введения увеличивают для обеспечения заданного или более регулярного воздействия соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А). В некоторых вариантах реализации частоту введения увеличивают для обеспечения повторных высоких уровней C_{max} на более регулярной основе и обеспечения постоянного или более регулярного воздействия соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А).

[00173] В общем случае, подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку с CS составит от примерно 20 мг/сутки до примерно 160 мг/сутки; или от примерно 40 мг/сутки до примерно 1200 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки, примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки, примерно 100 мг/сутки, примерно 110 мг/сутки, примерно 120 мг/сутки, примерно 130 мг/сутки, примерно 140 мг/сутки, примерно 150 мг/сутки или примерно 160 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 40 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 50 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 60 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 70 мг/сутки. В других вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 80 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации дозы вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 90 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для

введения человеку составит примерно 100 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 110 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации подходящая доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) для введения человеку составит примерно 120 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации указанные выше количества относятся к количеству моногидрохлорида соединения А.

[00174] В некоторых вариантах реализации суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, что зависит от ряда переменных, касающихся индивидуального режима лечения. В различных вариантах реализации суточные дозы и единицы дозирования изменяют в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, особенности (например, вес) человека и конкретные дополнительные терапевтические агенты, которые вводят (если применимо), и суждение практикующего врача.

Лечение, основанное на симптомах карциноидного синдрома

[00175] В клинической практике основная цель лечения CS включает контроль симптомов, связанных с избытком гормонов, таких как частота актов дефекации, диарея, недержание кала и покраснения кожи. В некоторых вариантах реализации цель лечения заключается в снижении частоты: ежедневных актов дефекации, эпизодов диареи, эпизодов недержания кала, покраснения кожи или их комбинации.

[00176] Соматостатин ингибирует секрецию гормонов и рост NETs. Следовательно, метаболически стабильные SSAs являются краеугольным камнем лечения пациентов с NETs благодаря ингибированию секреции нескольких гормонов и снижения скорости прогрессирования заболевания. В клинических руководствах рекомендуют применение SSA (октреотид или ланреотид) в качестве начальной терапии первой линии у пациентов с CS, при этом имеются свидетельства, что SSAs как длительного, так и короткого действия эффективно контролируют симптомы. Среди пациентов с тяжелыми симптомами может потребоваться первоначальное одновременное применение октреотида короткого действия до тех пор, пока эффекты лекарственной формы длительного действия не станут полностью эффективными.

[00177] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в режиме титрования. В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в режиме титрования для минимизации нежелательных явлений, связанных с введением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А). В некоторых вариантах реализации титрование с соединением А или его фармацевтически приемлемой солью (например, моногидрохлоридом соединения А)

позволяет: субъекту переносить соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А); минимизировать нежелательные явления, связанные с введением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А); максимально увеличить вероятность того, что субъекту будет введена и будет переноситься оптимизированная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А); или обеспечить их комбинацию. В некоторых вариантах реализации титрование включает повышение дозы. В некоторых вариантах реализации для контроля одного или более симптомов CS требуется повышение дозы.

[00178] Возможность повышения дозы соединения А основана на ретроспективном многоцентровом анализе диаграмм, где наиболее распространенная начальная доза депо-формы октреотида LAR (от 40 мг до 60 мг каждые 4 недели) была впоследствии увеличена до 160 мг каждые 4 недели (Strosberg JR *et al.*, Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart study. *The Oncologist*. 2014; 19:930-936).

[00179] В некоторых вариантах реализации лечение с применением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) не требует титрования.

[00180] В контексте данного документа считается, что субъект «переносит» дозу соединения, если введение такой дозы данному субъекту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемой комбинации нежелательных явлений. Специалисту в данной области техники будет понятно, что переносимость является субъективной мерой и что то, что может быть переносимым для одного пациента, может быть не переносимым для другого пациента. Например, один субъект может быть не в состоянии переносить головную боль, тогда как второй субъект может считать легкую головную боль переносимой, но не в состоянии переносить умеренную головную боль, тогда как третий субъект способен переносить умеренную головную боль, но не сильную головную боль. В некоторых вариантах реализации пациент не может переносить лечение на основе инъекционного аналога соматостатина из-за отторжения в месте инъекции.

[00181] В контексте данного документа «нежелательное явление» представляет собой неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением с помощью соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации нежелательное явление представляет собой головную боль, усталость, диарею, боль или их комбинацию.

[00182] В контексте данного документа «оптимизированная доза» относится к терапевтической дозе, оптимизированной для потребностей конкретного субъекта, и представляет собой максимальную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А), эквивалентную необходимой дозе соединения А, которая вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, который предполагают достичь, и которая может переноситься

субъектом, как определено субъектом, необязательно при консультации с его лечащим врачом.

[00183] В контексте данного документа термин «повышение дозы» соединения относится к увеличению количества соединения до тех пор, пока субъект не сможет переносить такое повышенное количество. Повышение дозы можно достигнуть с помощью одного или более приращений дозы, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) в начальной дозе один раз в сутки в течение начального периода времени с последующим повышением дозы до более высокой дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А), далее один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации начальный период времени составляет один день, примерно одну неделю, примерно две недели, примерно три недели, примерно четыре недели, примерно пять недель, примерно шесть недель, примерно семь недель, примерно восемь недель, примерно девять недель, примерно десять недель, примерно одиннадцать недель или примерно двенадцать недель. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы.

[00184] В некоторых вариантах реализации способ титрования включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) в начальной дозе один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель или примерно четырех недель с последующим повышением дозы до более высокой дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А), далее один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации указанный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации корректировку дозы проводят каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации корректировку дозы проводят и/или повторяют для достижения последовательного контроля симптомов CS.

[00185] В некоторых вариантах реализации способ титрования включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) в начальной дозе один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышением дозы до более высокой дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А), далее один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации данный цикл повторяют до достижения оптимизированной дозы. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение 40 мг моногидрохлорида соединения А один раз в сутки в течение определенного периода времени с последующим повышением дозы до примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А, далее один раз в сутки. В некоторых вариантах

реализации указанный способ включает введение 40 мг моногидрохлорида соединения А один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышением дозы до примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А, далее один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение 80 мг моногидрохлорида соединения А один раз в сутки в течение определенного периода времени с последующим повышением дозы до примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А, далее один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение 80 мг моногидрохлорида соединения А один раз в сутки в течение примерно одной недели, примерно двух недель, примерно трех недель, примерно четырех недель, примерно пяти недель, примерно шести недель, примерно семи недель или примерно восьми недель с последующим повышением дозы до примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А, далее один раз в сутки.

[00186] В некоторых вариантах реализации способ титрования включает повышение дозы или снижение дозы с последующим необязательным повторным повышением дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А).

[00187] В некоторых вариантах реализации схема титрования включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) в начальной дозе в течение примерно одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель и, при условии, что пациент переносит начальную дозу, повышение дозы на величину, равную величине приращения. В некоторых вариантах реализации величина приращения для увеличения суточной дозы эквивалентна примерно 40 мг моногидрохлорида соединения А.

[00188] В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 40 мг или 80 мг моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 40 мг моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации начальная доза эквивалентна примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации суточную дозу моногидрохлорида соединения А увеличивают на 40 мг, если симптомы CS не поддаются надлежащему контролю при недостаточной начальной суточной дозе.

[00189] В некоторых вариантах реализации схема титрования дополнительно включает: введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в увеличенной дозе в течение примерно одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель и при условии, что пациент переносит увеличенную дозу, дальнейшее увеличение дозы на величину приращения. В некоторых вариантах реализации величина приращения для увеличения суточной дозы эквивалентна примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[00190] В некоторых вариантах реализации указанную схему титрования

повторяют до достижения оптимизированной дозы. Оптимизированная доза обеспечивает эффективность лечения при одновременной минимизации побочных эффектов, связанных с лечением с применением соединения А.

[00191] В некоторых вариантах реализации лечение с помощью соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрохлорида соединения А) не требует титрования. В некоторых вариантах реализации оптимизированную дозу вводят без титрования.

[00192] В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна от примерно 40 мг/сутки до примерно 160 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 40 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 100 мг/сутки, примерно 120 мг/сутки, примерно 140 мг/сутки или примерно 160 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 40 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 120 мг/сутки или примерно 160 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 120 мг/сутки моногидрохлорида соединения А. В некоторых вариантах реализации оптимизированная доза эквивалентна примерно 160 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

[00193] В клинических исследованиях фазы 2 у пациентов с акромегалией, ранее получавших лечение на основе LA-SRLs, оценка изменений IGF-1 в равновесном состоянии в зависимости от дозы моногидрохлорида соединения А показала, что 10 мг и 20 мг в сутки приводили к уровням IGF-1, которые были выше исходного уровня, при этом исходный уровень представлял собой уровень IGF-1, измеренный при последней инъекции LA-SRL. Переход на моногидрохлорид соединения А произошел через 4 недели после последней инъекции LA-SRL. Дозы 30 мг/сутки и 40 мг/сутки приводили к изменениям относительно исходного уровня, близким к нулю, что указывает на то, что дозы 30 мг/сутки и 40 мг/сутки были одинаково эффективны в супрессии IGF-1, как и предшествующая монотерапия на основе инъекционных LA-SRLs.

[00194] При оценке величины повышения уровня IGF-1 во время выведения соединения А в указанных исследованиях акромегалии наблюдалась зависимость доза-ответ. Путем моделирования «экспозиция-ответ» оценивали концентрацию соединения А, при которой достигается 80% от максимального фармакологического ответа (EC80). В некоторых вариантах реализации введение описанных в настоящем документе таблеток SDD в количестве от примерно 30 мг/сутки до примерно 60 мг/сутки моногидрохлорида соединения А обеспечивает ежедневные минимальные остаточные концентрации, которые превышают EC80 и приводят к последовательной супрессии IGF-1 у пациентов с акромегалией.

[00195] В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация соединения А, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с CS, составляет от примерно 20 нг/мл до примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный остаточный уровень соединения А в плазме крови, необходимый для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с CS, составляет от примерно 25 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный остаточный уровень соединения А в плазме крови, необходимый для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с CS, составляет от примерно 30 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальный остаточный уровень соединения А в плазме крови, необходимый для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с CS, составляет от примерно 30 нг/мл до примерно 60 нг/мл.

[00196] В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация соединения А, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с CS, составляет по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл или по меньшей мере примерно 50 нг/мл. В некоторых вариантах реализации палтусотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации палтусотина, составляющей по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 21 нг/мл, по меньшей мере примерно 22 нг/мл, по меньшей мере примерно 23 нг/мл, по меньшей мере примерно 24 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 26 нг/мл, по меньшей мере примерно 27 нг/мл, по меньшей мере примерно 28 нг/мл, по меньшей мере примерно 29 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 31 нг/мл, по меньшей мере примерно 32 нг/мл, по меньшей мере примерно 33 нг/мл, по меньшей мере примерно 34 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 36 нг/мл, по меньшей мере примерно 37 нг/мл, по меньшей мере примерно 38 нг/мл, по меньшей мере примерно 39 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 41 нг/мл, по меньшей мере примерно 42 нг/мл, по меньшей мере примерно 43 нг/мл, по меньшей мере примерно 44 нг/мл, по меньшей мере примерно 45 нг/мл, по меньшей мере примерно 46 нг/мл, по меньшей мере примерно 47 нг/мл, по меньшей мере примерно 48 нг/мл, по меньшей мере примерно 49 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 51 нг/мл, по меньшей мере примерно 52 нг/мл, по меньшей мере примерно 53 нг/мл, по меньшей мере примерно 54 нг/мл, по меньшей мере примерно 55 нг/мл, по меньшей мере примерно 56 нг/мл, по меньшей мере примерно 57 нг/мл, по меньшей мере примерно 58 нг/мл, по меньшей мере примерно 59 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 61 нг/мл, по меньшей мере примерно 62 нг/мл, по меньшей мере

примерно 63 нг/мл, по меньшей мере примерно 64 нг/мл, по меньшей мере примерно 65 нг/мл, по меньшей мере примерно 66 нг/мл, по меньшей мере примерно 67 нг/мл, по меньшей мере примерно 68 нг/мл, по меньшей мере примерно 69 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 71 нг/мл, по меньшей мере примерно 72 нг/мл, по меньшей мере примерно 73 нг/мл, по меньшей мере примерно 74 нг/мл, по меньшей мере примерно 75 нг/мл, по меньшей мере примерно 76 нг/мл, по меньшей мере примерно 77 нг/мл, по меньшей мере примерно 78 нг/мл, по меньшей мере примерно 79 нг/мл, по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 81 нг/мл, по меньшей мере примерно 82 нг/мл, по меньшей мере примерно 83 нг/мл, по меньшей мере примерно 84 нг/мл, по меньшей мере примерно 85 нг/мл, по меньшей мере примерно 86 нг/мл, по меньшей мере примерно 87 нг/мл, по меньшей мере примерно 88 нг/мл, по меньшей мере примерно 89 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 91 нг/мл, по меньшей мере примерно 92 нг/мл, по меньшей мере примерно 93 нг/мл, по меньшей мере примерно 94 нг/мл, по меньшей мере примерно 95 нг/мл, по меньшей мере примерно 96 нг/мл, по меньшей мере примерно 97 нг/мл, по меньшей мере примерно 98 нг/мл, по меньшей мере примерно 99 нг/мл или по меньшей мере примерно 100 нг/мл.

[00197] В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация соединения А, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта у пациентов с CS, составляет более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл или более 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация соединения А, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта у пациентов с CS, составляет по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл или по меньшей мере примерно 50 нг/мл. В некоторых вариантах реализации палтусотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации палтусотина, составляющей по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 21 нг/мл, по меньшей мере примерно 22 нг/мл, по меньшей мере примерно 23 нг/мл, по меньшей мере примерно 24 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 26 нг/мл, по меньшей мере примерно 27 нг/мл, по меньшей мере примерно 28 нг/мл, по меньшей мере примерно 29 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 31 нг/мл, по меньшей мере примерно 32 нг/мл, по меньшей мере примерно 33 нг/мл, по меньшей мере примерно 34 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 36 нг/мл, по меньшей мере примерно 37 нг/мл, по меньшей мере примерно 38 нг/мл, по меньшей мере примерно 39 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации палтусотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации палтусотина, составляющей по меньшей мере примерно 32 нг/мл.

[00198] В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение

достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего от примерно 20 нг/мл до примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего от примерно 25 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего от примерно 30 нг/мл до примерно 80 нг/мл. В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего от примерно 30 нг/мл до примерно 60 нг/мл.

[00199] В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего более 10 нг/мл, более 15 нг/мл, более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл, более 40 нг/мл, более 45 нг/мл, более 50 нг/мл, более 55 нг/мл, более 60 нг/мл, более 65 нг/мл, более 70 нг/мл, более 75 нг/мл или более 80 нг/мл.

[00200] В некоторых вариантах реализации лечение CS включает введение достаточного количества соединения А для обеспечения минимального остаточного уровня соединения А в плазме крови у пациента с CS, составляющего по меньшей мере примерно 10 нг/мл, по меньшей мере примерно 15 нг/мл, по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 45 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 55 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 65 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 75 нг/мл или по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 85 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 95 нг/мл, по меньшей мере примерно 100 нг/мл, по меньшей мере примерно 115 нг/мл, по меньшей мере примерно 120 нг/мл, по меньшей мере примерно 125 нг/мл, по меньшей мере примерно 130 нг/мл, по меньшей мере примерно 135 нг/мл, по меньшей мере примерно 140 нг/мл, по меньшей мере примерно 145 нг/мл, по меньшей мере примерно 150 нг/мл или по меньшей мере примерно 150 нг/мл.

[00201] В некоторых вариантах реализации соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации соединения А, составляющей примерно 20 нг/мл, примерно 21 нг/мл, примерно 22 нг/мл, примерно 23 нг/мл, примерно 24 нг/мл, примерно 25 нг/мл, примерно 26 нг/мл, примерно 27 нг/мл, примерно 28 нг/мл, примерно 29 нг/мл, примерно 30 нг/мл, примерно 31 нг/мл, примерно

32 нг/мл, примерно 33 нг/мл, примерно 34 нг/мл, примерно 35 нг/мл, примерно 36 нг/мл, примерно 37 нг/мл, примерно 38 нг/мл, примерно 39 нг/мл, примерно 40 нг/мл, примерно 41 нг/мл, примерно 42 нг/мл, примерно 43 нг/мл, примерно 44 нг/мл, примерно 45 нг/мл, примерно 46 нг/мл, примерно 47 нг/мл, примерно 48 нг/мл, примерно 49 нг/мл, примерно 50 нг/мл, примерно 51 нг/мл, примерно 52 нг/мл, примерно 53 нг/мл, примерно 54 нг/мл, примерно 55 нг/мл, примерно 56 нг/мл, примерно 57 нг/мл, примерно 58 нг/мл, примерно 59 нг/мл, примерно 60 нг/мл, примерно 61 нг/мл, примерно 62 нг/мл, примерно 63 нг/мл, примерно 64 нг/мл, примерно 65 нг/мл, примерно 66 нг/мл, примерно 67 нг/мл, примерно 68 нг/мл, примерно 69 нг/мл, примерно 70 нг/мл, примерно 71 нг/мл, примерно 72 нг/мл, примерно 73 нг/мл, примерно 74 нг/мл, примерно 75 нг/мл, примерно 76 нг/мл, примерно 77 нг/мл, примерно 78 нг/мл, примерно 79 нг/мл, примерно 80 нг/мл, примерно 81 нг/мл, примерно 82 нг/мл, примерно 83 нг/мл, примерно 84 нг/мл, примерно 85 нг/мл, примерно 86 нг/мл, примерно 87 нг/мл, примерно 88 нг/мл, примерно 89 нг/мл, примерно 90 нг/мл, примерно 91 нг/мл, примерно 92 нг/мл, примерно 93 нг/мл, примерно 94 нг/мл, примерно 95 нг/мл, примерно 96 нг/мл, примерно 97 нг/мл, примерно 98 нг/мл, примерно 99 нг/мл, примерно 100 нг/мл или более примерно 100 нг/мл.

[00202] В некоторых вариантах реализации соединения А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации соединения А, составляющей примерно 32 нг/мл. В некоторых вариантах реализации соединения А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации соединения А, составляющей по меньшей мере примерно 32 нг/мл. В некоторых вариантах реализации соединения А или его фармацевтически приемлемую соль (например, моногидрохлорид соединения А) вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации соединения А, составляющей более примерно 32 нг/мл.

[00203] В некоторых вариантах реализации однократное ежедневное введение пациенту с CS таблеток SDD, описанных в настоящем документе, в общей суточной дозе от примерно 40 мг до примерно 160 мг моногидрохлорида соединения А обеспечивает минимальную остаточную концентрацию соединения А, составляющую более 10 нг/мл, более 15 нг/мл, более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл, более 40 нг/мл, более 45 нг/мл, более 50 нг/мл, более 55 нг/мл, более 60 нг/мл, более 65 нг/мл, более 70 нг/мл, более 75 нг/мл, более 80 нг/мл, более 85 нг/мл, более 90 нг/мл, более 95 нг/мл, более 100 нг/мл, более 115 нг/мл, более 120 нг/мл, более 125 нг/мл, более 130 нг/мл, более 135 нг/мл, более 140 нг/мл, более 145 нг/мл более 150 нг/мл или более 150 нг/мл.

[00204] В некоторых вариантах реализации однократное ежедневное введение пациенту с CS таблеток SDD, описанных в настоящем документе, в общей суточной дозе от примерно 40 мг до примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А обеспечивает минимальную остаточную концентрацию соединения А от примерно 10 нг/мл до

примерно 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации однократное ежедневное введение таблеток SDD, описанных в настоящем документе, в общей суточной дозе от примерно 40 мг до примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А обеспечивает минимальную остаточную концентрацию соединения А от примерно 20 нг/мл до примерно 150 нг/мл.

[00205] В любом из описанных выше аспектах предложены дополнительные варианты реализации, включающие однократное введение эффективного количества предложенного соединения, в том числе дополнительные варианты реализации, в которых указанное соединение вводят один раз в сутки.

ПРИМЕРЫ

[00206] Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

Пример 1: Капсулы для перорального применения

[00207] Типичные капсулы описаны ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% масс./масс.
Соединение А-НСI ^a	Лекарственное вещество	10,00	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	85,5	42,77
Маннит	Разбавитель	85,5	42,77
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	7,4	3,70
Витамин Е-полиэтиленгликольсукцинат (TPGS)	Солюбилизатор	8,5	4,27
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	2,0	1,00
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	1,0	0,50
Желатиновая капсула ^c размера 2	Оболочка капсулы	Нет данных	Нет данных
Всего		200,00 ^b	100,00

^a Количество, скорректированное с учетом анализа и содержания влаги, хлорида и изопропилового спирта; ^b Масса содержимого капсулы, скорректированная на основе анализа смеси; ^c Состоит из красного оксида железа, диоксида титана и желатина.

[00208] Далее приведено соответствующее описание технологического процесса получения капсул способом гранулирования из расплава:

[00209] Стадия 1: Влажное гранулирование с большим усилием сдвига: Расплавляли витамин Е-полиэтиленгликольсукцинат (TPGS). Соединение А-НСI, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния загружали в установку для влажного гранулирования с большим усилием сдвига и перемешивали. Расплавленный витамин Е TPGS распыляли на компоненты, подлежащие грануляции.

[00210] Стадия 2: Измельчение: Влажный гранулят измельчали с помощью ситовой мельницы, используя сита соответствующего размера.

[00211] Стадия 3: Смешивание: Стеарилфумарат натрия просеивали с применением сита соответствующего размера. Измельченный гранулят загружали в диффузионный смеситель (барaban) вместе со стеарилфумаратом натрия и перемешивали.

[00212] Стадия 4: Инкапсуляция: Капсулы 10 мг автоматически инкапсулировали в желатиновые капсулы размером 2.

Пример 2: Высушенные распылением твердые дисперсии

[00213] Высушенные распылением твердые дисперсии получали с содержанием соединения А-НС1 15% по массе: лекарственные формы, содержащие 15/85 соединение А-НС1/НРМСАС-М и 15/85 соединение А-НС1/РVP/VA 64. Процедуры получения осуществляли с применением BLD-150, сушилки Bend Lab с пропускной способностью сушильного газа 150 кг/час. Варьировали такие параметры, как содержание твердых веществ в растворе для лекарственной формы SDD, содержащей НРМСАС-М, для уменьшения засорение сопла и температура на выходе из сушилки для SDD, содержащей РVP/VA 64, для снижения риска флуктуаций, которые могут возникать во время производства для клинических исследований. Первоначальный план скрининга технологических параметров предусматривал создание условий пониженной температуры на выходе из сушилки с соплом с отверстием большего размера для получения более крупных частиц, однако на основе результатов первого распыления было установлено, что давление распыления, необходимое для достижения требуемой скорости потока раствора, было слишком низким, чтобы полностью распылить раствор с помощью отверстия большего размера. Поскольку температура на выходе из сушилки проявляла тенденцию к большей изменчивости, чем скорость потока раствора, экран параметров был сдвинут таким образом, чтобы только снизить риск изменения температуры на выходе из сушилки при одновременном обеспечении полного распыления капель. Изменение температуры на выходе из сушилки может влиять на уровни остаточного растворителя в SDDs, что может влиять на физическую и химическую стабильность. Все процедуры распыления были успешно завершены с хорошим выходом, что указывает на надежное технологическое пространство для обеих лекарственных форм.

Подробное описание получения лекарственной формы SDD, содержащей 15/85 соединение А/НРМСАС-М

[00214] Три подпартии SDDs, содержащих 15/85 соединение А-НС1/НРМСАС-М, распыляли для исследования технологического пространства производства и подготовки для производства в клинических исследованиях. Сначала распыляли подпартию с содержанием твердых веществ 10% масс., при этом примерно через 45 минут после нанесения раствора наблюдалось значительное засорение сопла, которое, по-видимому, влияло на шлейф распыления.

[00215] Чтобы обеспечить снижение загрязнения, раствор разбавляли до 8% масс. и в течение 1 часа получали подпартию. Во время получения такой партии через примерно

50 минут после нанесения раствора наблюдалось очень небольшое количество загрязнения, но которое, по-видимому, не влияло на шлейф распыления, поэтому было выбрано содержание твердых веществ на уровне 8 масс. %.

[00216] Для поддержания крышки распылительной сушилки прохладной и предотвращения прилипания и потемнения во время всех процедур распыления через указанную крышку пропускали охлаждающую воду со скоростью 2 галлона (примерно 7,6 л) в минуту и при температуре примерно 7 °С. Во время получения не наблюдалось значительного отложения налета на крышке или потемнения. Между процедурами распыления не проводили очистку, и все процедуры распыления выполняли из одного раствора с добавлением дополнительного количества растворителя перед получением партий 2А и 2С. Обобщенные данные о производственных параметрах, применяемых для всех трех подпартий, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Обобщенные данные по получению SDDs, содержащих 15/85 соединение А-НСI/НРМСАS-М.

Параметр	Серия 2А	Серия 2В	Серия 2С
Масса собранной SDD (г)	5316	2231	624
Содержание твердых веществ в растворе (% масс.)	8	10	8
Растворитель	Метанол		
Распылитель	Пневмонический вихревой распылитель: Steinen A75		
Давление распыления (psig)	370 (2,55 МПа)	301 (2,08 МПа)	345 (2,38 МПа)
Расход раствора (г/мин)	131	132	131
Скорость потока осушающего газа (г/мин)	1848	1848	1848
Температура на входе в сушилку (°С)	146	145	144
Температура на выходе из сушилки (°С)	45	45	45
Массовая вторичная сушка лотков	16 часов при 40°С/15% относительной влажности	17 часов при 40°С/15% относительной влажности	
Выход сухой массы (%) ¹	96	96	93
Продолжительность распыления (часы)	8	3	1
Расчетная относительная насыщенность сушилки (%)	11		
Расчетная точка росы (°С)	3		

¹Выход сухой массы рассчитывали как массу образцов SDD и собранную сухую массу, деленную на количество распыляемых твердых веществ.

Подробное описание получения лекарственной формы SDD, содержащей 15/85 соединение А-НСI/PVP/VA 64

[00217] Для лекарственной формы SDD, содержащей 15/85 соединение А-НСI/PVP/VA 64, также были выполнены процедуры распыления для скрининга технологических параметров и получена демонстрационная партия FPN. Для снижения

риска изменчивости технологических параметров и подготовки для производства в клинических исследованиях варьировали температуру на выходе из сушилки.

[00218] Пространство процесса было ограничено максимальной температурой на выходе из сушилки, температурой на выходе из сушилки и минимальной требуемой скоростью потока раствора. Для предотвращения прилипания или потемнения SDD на крышке распылительной сушилки была задана максимальная температура на входе, составляющая 160 °С, и для обеспечения достаточной пропускной способности минимальная скорость потока была установлена на уровне 100 г/мин. Минимальная и максимальная температуры на выходе из сушилки были выбраны на уровне 40°С и 65 °С, соответственно, что обеспечивало надлежащую сушку частиц и то, что температура на выходе из сушилки не превышала Tg влажной частицы.

[00219] С помощью процедур распыления для скрининга технологических параметров для лекарственной формы PVP/VA 64 исследовали производственное пространство путем варьирования температуры на выходе из сушилки. Это позволило исследовать влияние относительной насыщенности сушилки на содержание частиц в остаточном растворителе, их морфологию, плотность и стабильность.

[00220] Для предотвращения образования налета на крышке и потемнения при проведении всех процедур распыления охлаждающую воду пропускали со скоростью 2 галлона (примерно 7,6 л) в минуту и при температуре примерно 7 °С, при этом не было отмечено ни одно из указанных явлений. Во время всех трех процедур получения не наблюдалось засорения сопла. Все процедуры распыления были выполнены из одного раствора. Подробные данные о получении каждой подпартии приведены в таблице 3.

Таблица 3. Технологические параметры для получения SDD, содержащей 15/85 соединение А-НСІ*/PVP/VA 64

Параметр	Серия 4А	Серия 4В	Серия 4С
Масса собранной SDD (г)	5285	623	624
Содержание твердых веществ в растворе (% масс.)	8		
Растворитель	Метанол		
Распылитель	Пневмонический вихревой распылитель: Steinen A75		
Давление распыления (psig)	422 (2,91 МПа)	449 (3,10 МПа)	445 (3,07 МПа)
Расход раствора (г/мин)	128	133	132
Скорость потока осушающего газа (г/мин)	1845	1848	1849
Температура на входе в сушилку (°С)	143	153	132
Температура на выходе из сушилки (°С)	45	49	40
Массовая вторичная сушка лотков	18 часов при 40°С/15% относительной влажности	26 часов при 40°С/15% относительной влажности	
Выход сухой массы (%) ¹	92	86	91

Продолжительность распыления (часы)	8	1	1
Расчетная относительная насыщенность сушиллки (%)	11	9	14
Расчетная точка росы (°C)	3		

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

¹Выход сухой массы рассчитывали как массу образцов SDD и собранную сухую массу, деленную на количество распыляемых твердых веществ.

Определение характеристик SDD

[00221] **Свойства частиц:** Распределение частиц по размерам и объемную и насыпную плотности измеряли для каждой партии SDD, содержащей соединение А-НСI. SDDs на основе НРМСАС-М содержали частицы больших размеров, что ожидалось, поскольку раствор НРМСАС-М является более вязким, чем раствор PVP/VA 64, что приводит к образованию более крупных капель для заданной конфигурации сопла. Повышенное содержание твердых веществ в растворе партии 2В привело к образованию более крупных частиц, чем в партиях 2А и 2С, что также связано с более высокой вязкостью раствора для распыления. Распределение частиц по размерам для всех партий PVP/VA-64, было похожим, как и ожидалось.

[00222] Объемная и насыпная плотности 2А и 2С были аналогичны, тогда как партия 2В имела несколько более низкую плотность, возможно, из-за более крупных частиц. Объемная и насыпная плотности всех партий PVP/VA-64 были аналогичны, что указывает на надежный способ в отношении влияния температуры на выходе из сушиллки на свойства порошка.

[00223] **Содержание остаточного растворителя и воды:** Остаточный метанол и воду в шести SDDs измеряли с применением газовой хроматографии и метода Карла Фишера, соответственно. После вторичной сушки все SDDs содержали остаточный метанол на уровне ниже значения 0,3% масс., приведенного в руководстве ICH, что свидетельствует о надлежащей сушке при 40 °C/15% относительной влажности.

[00224] **Морфология согласно SEM (сканирующая электронная микроскопия):** Морфологию частиц всех шести SDDs оценивали с помощью SEM. Каждая SDD демонстрировала типичную морфологию без признаков нерегулярных частиц, что указывает на надлежащее распыление для всех исследуемых условий. Частицы НРМСАС-М в основном представляли собой разрушившиеся сферы, тогда как SDDs на основе PVP/VA 64 содержали большую долю сферических частиц.

[00225] **Кристалличность согласно PXRD (порошковая рентгеновская дифракция):** Все шесть SDDs оценивали на кристалличность с применением PXRD. Согласно PXRD все SDDs были аморфными, что подтверждается отсутствием острых дифракционных пиков.

[00226] **Тепловые характеристики согласно DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия):** Все шесть SDD исследовали с применением модулированной DSC. Результаты представлены в таблице 4. Согласно DSC все

полученные SDDs были аморфными и однородными, что подтверждается наличием одного перехода в стеклообразное состояние в реверсивном тепловом сигнале. Ни одна из лекарственных форм не демонстрировала признаков кристаллизации после T_g , что указывает на низкую склонность к кристаллизации соединения А при указанных температурах для обеих лекарственных форм. Кроме того, обе лекарственные формы показали высокий уровень T_g относительно температур окружающей среды, что свидетельствует о низких рисках потери физической стабильности в сухих условиях. Для лекарственной формы PVP/VA 64 потребуется упаковка для минимизации влияния влажности.

Таблица 4. Сведенные в таблицу тепловые характеристики шести партий, измеренные с помощью DSC.

Образец	Серия	T_g (°C)	Стандартное отклонение*	Дельта C_p (Дж/(г*°C))	Стандартное отклонение*
SDD, содержащая 15/85 соединение А-НСI/HPMCAS-M	2A	135,2	0,35	0,27	0,03
	2B	134,7	0,36	0,25	0,02
	2C*	134,5	0,95	0,26	0,00
SDD, содержащая 15/85 соединение А-НСI/PVP/VA 64	4A*	125,5	0,04	0,31	0,01
	4B	125,6	0,26	0,30	0,01
	4C	125,6	0,17	0,35	0,08

*Среднее значение получено из n=2 параллельных анализов. В результате стандартное отклонение фактически рассчитано как диапазон/2.

Обобщенные результаты

[00227] Наблюдения за физической стабильностью: SDD на основе PVP/VA 64, по-видимому, переходила в жидкое состояние при хранении, при этом через 3 месяца (40 °C/75% относительной влажности, в открытом состоянии) наблюдались кристаллы. Рекомендуется хранение вместе с осушителем. SDD на основе HPMCAS-M была физически стабильной в течение 6 месяцев при 40 °C/75% относительной влажности в открытом состоянии.

[00228] Наблюдения за химической стабильностью: Влияние возможного катализируемого кислотой разложения лекарственной формы на основе HPMCAS-M на стабильность. Также некоторое разложение лекарственной формы на основе PVP/VA 64, но не столь значительное, как в случае SDD на основе HPMCAS-M. Для SDD, содержащей PVP/VA, потребуется упаковка, которая будет определяться соображениями физической

стабильности.

[00229] В качестве основной лекарственной формы SDD была выбрана лекарственная форма, содержащая 15% по массе соединения A/PVP/VA 64.

12-месячная стабильность: SDD, содержащая 15% соединения A-НСI/PVP/VA64

[00230] 12-месячные образцы SDD хранили вместе с осушителем при 5 °С, 25 °С/60% относительной влажности и 40 °С/75% относительной влажности. Образцы для анализа воды путем титрования по методу Карла Фишера приготавливали и анализировали сразу же; остальные образцы высушивали в вакууме в течение ночи для удаления остаточной влаги и сохранения физического состояния SDDs для дальнейшей определения характеристик. Перечень аналитических испытаний, выполненных для определения характеристик, включал: внешний вид, содержание воды путем титрования по методу Карла Фишера, порошковую рентгеновскую дифракцию (PXRD), сканирующую электронную микроскопию (SEM), определение термических характеристик с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC), характеристики растворения с применением теста на микроцентрифуге (МСТ), анализ и родственные вещества с помощью ВЭЖХ.

[00231] Заключение по результатам анализа методом PXRD в отношении стабильности 12-месячных образцов SDD: В образцах, хранившихся в течение 12 месяцев при каждом из условий стабильности, не было обнаружено признаков кристалличности.

[00232] Заключение по результатам анализа методом SEM в отношении стабильности 12-месячных образцов SDD: Через 12 месяцев не наблюдалось слияния частиц при всех условиях стабильности. В образцах, хранившихся в течение 12 месяцев при каждом из условий стабильности, не было обнаружено признаков кристалличности.

[00233] Заключение по результатам анализа методом SEM в отношении стабильности 12-месячных образцов SDD: Через 12 месяцев не наблюдалось слияния частиц при всех условиях стабильности. В образцах, хранившихся в течение 12 месяцев при каждом из условий стабильности, не было обнаружено признаков кристалличности.

[00234] Заключение по результатам анализа методом mDSC в отношении стабильности 12-месячных образцов SDD: При повторном анализе 12-месячного образца SDD, выдержанного при 5 °С, получали невоспроизводимые термограммы, причина такого результата в настоящее время неизвестна. С применением всех других способов определения характеристик было установлено, что образец при 5°С является физически стабильным. 12-месячные образцы SDD, выдержанные при 25 °С/60% относительной влажности и 40 °С/75% относительной влажности, имели единственную воспроизводимую T_g при 124-125 °С, что подтверждает вывод о том, что в указанных условиях SDD является стабильной после 12 месяцев хранения с осушителем.

[00235] Заключение по результатам анализа методом растворения с применением МСТ в отношении стабильности 12-месячных образцов SDD: Характеристики растворения без осаждения 12-месячных образцов для испытаний стабильности

соответствовали исходному (t_0) образцу, хранившемуся при $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

Подробное описание получения лекарственной формы SDD, содержащей 35/65 соединение А-НСI/PVP/VA 64

[00236] Высушенные распылением твердые дисперсии получали с содержанием 35% по массе соединения А-НСI: Лекарственная форма, содержащая 35/65 соединение А-НСI/PVP/VA 64.

[00237] Получение SDD осуществляли с применением лабораторной сушилки SD-180. Вторичную сушку выполняли с применением конвекционной сушилки Binder. Подробное описание производства обобщено в таблице 5.

[00238] Процедура распыления была успешно завершена с хорошим выходом.

Таблица 5. Технологические параметры SDD, содержащей 35/65 соединение А-НСI*/PVP/VA 64

Параметр	Значение
Масса собранной SDD (г)	2796
Содержание твердых веществ в растворе (% масс.)	10,8
Растворитель	Метанол
Распылитель	SD-90 с пневмоническим вихревым распылителем
Давление распыления (psig)	320 (2,21 МПа)
Расход раствора (г/мин)	115
Расход осушающего газа (acfm)	80
Температура на входе в сушилку ($^\circ\text{C}$)	100
Температура на выходе из сушилки ($^\circ\text{C}$)	45
Установленное значение для конденсатора ($^\circ\text{C}$)	-20
Массовая вторичная сушка лотков	48 часов при $40\text{ }^\circ\text{C}$ /давлении окружающей среды

*Соединение А-НСI, полученное на основе свободного основания

Пример 3: Таблетки для перорального применения

[00239] Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 60 мг представлены в таблицах 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13.

[00240] Обычные вспомогательные вещества, применяемые для получения таблеток, включали: микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и Opadry White 03K184116 (пленочное покрытие).

Таблица 6. Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 10 мг.

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% масс./масс.
Высушенная распылением дисперсия			
Соединение А-НСI	Лекарственное вещество	10,00	3,20
PVP/VA 64	Пленкообразующий агент	56,67	18,15
Метанол ^a	Растворитель	Нет данных	Нет данных
Вальцевание/смешивание			
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	130,31	41,74
Маннит	Разбавитель	53,04	16,99
Кросповидон	Разрыхлитель	30,29	9,71
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,53	0,49
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Смешивание/прессование			
Кросповидон	Разрыхлитель	18,18	5,82
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,52	0,49
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Пленочное покрытие			
Opadry [®] White 03K18416 ^b	Пленкообразователь	9,09	2,91
Очищенная вода ^c	Растворитель	Нет данных	Нет данных
Всего		312,15	100,0

^aМетанол удаляли при сушке во время процесса распылительной сушки.

^bСостоит из гипромеллозы 2910, диоксида титана и триацетина.

^cОчищенная вода, удаляемая при сушке во время процесса нанесения пленочного покрытия.

Таблица 7. Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 20 мг (HPMCAS-M).

№ лекарственной формы		A1	A2	A3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активное вещество	15/85 соединение А-НСI/HPMCAS-M	33,33%	33,33%	33,33%
Местный модификатор рН	Лимонная кислота	-	-	5,00%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	38,11%	40,11%	36,78%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	19,06%	20,06%	18,39%
Средство для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	-	-

Разрыхлитель	Натрия гликолят крахмала (Explotab)	5,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	5,00%	3,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярные ингредиенты				
Разрыхлитель	Натрия гликолят крахмала (Explotab)	3,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	-	2,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 8. Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 20 мг (PVP/VA 64).

№ лекарственной формы		B1	B2	B3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активное вещество	15/85 соединение А-НСI /PVP/VA 64	33,33%	33,33%	33,33%
Местный модификатор рН	Лимонная кислота	5,00%	-	-
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	43,17%	33,17%	33,17%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	-	20,00%	-
Средство для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl)	5,00%	-	20,00%
Разрыхлитель	Натрия гликолят крахмала (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярные ингредиенты				
Разрыхлитель	Натрия гликолят крахмала (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 9. Дополнительные типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 20 мг.

№ лекарственной формы		A4	B4	B5	B6
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		20/400	20/606,1	20/400	20/606,1
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси			
Предварительное гранулирование					
Активное вещество	15/85 соединение А-НСI /HPMCAS-M	33,33%	-	-	-

Активное вещество	15/85 соединение А-НСI /PVP/VA 64	-	22,00%	33,33%	22,00%
Местный модификатор рН	Лимонная кислота	5,00%	5,00%	-	-
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	35,61%	40,50%	33,17%	43,00%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	16,56%	15,00%	16,00%	17,50%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярные ингредиенты					
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 10. Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 30 мг и 40 мг (PVP/VA 64).

№ лекарственной формы		D1	D2
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		30/909,2	40/1212,3
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси	
Активное вещество	15/85 соединение А-НСI /PVP/VA 64	22,00	22,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	43,00	43,00
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	17,50	17,50
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	10,00	10,00
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	6,00	6,00
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 11. Дополнительные типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 40 мг (PVP/VA 64).

№ лекарственной формы		E1	E2	E3
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		40/500	40/600	40/600
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активное вещество	35/65 соединение А-НСI /PVP/VA 64	34,29%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	32,14%	28,18%	22,18%

Наполнитель	Маннит (Parreck M100)	16,07%	14,09%	11,09%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	7,81%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	7,81%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярные ингредиенты				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	-	11,67%	11,67%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	4,69%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	4,69%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 12. Типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 60 мг (PVP/VA 64).

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

Таблица 13. Дополнительные типичные таблетки высушенной распылением дисперсии 60 мг (PVP/VA 64).

№ лекарственной формы		C4	C5	C6
Дозировка таблетки/масса таблетки (мг/мг)		60/600	60/600	60/600
Функция	Ингредиент	% масс./масс. смеси		

Предварительное гранулирование				
Активное вещество	35/65 соединение А-НСІ /PVP/VA 64	28,57%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	15,08%	18,41%	18,41%
Наполнитель	Маннит (Parreck M100)	7,54%	9,21%	9,21%
Разрыхлитель	Прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20,00%	-	-
Средство для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	10,00%	-
Средство для улучшения распадаемости таблеток	1:1 Хлорид натрия:хлорид калия	-	-	10,00%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	5,00%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	5,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Внегранулярные ингредиенты				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	11,31%	11,31%	11,31%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	3,00%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	3,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Средство для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	5,00%	-
Средство для улучшения распадаемости таблеток	1:1 Хлорид натрия:хлорид калия	-	-	5,00%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 14. Примеры таблеток высушенной распылением дисперсии.

Функция	Примеры ингредиентов	% масс./масс. таблетки
Предварительное гранулирование		
Активное вещество (SDD)	15/85 соединение А-НСІ/НРМСАС-М, 15/85 соединение А-НСІ /PVP/VA 64 или 35/65 соединение А-НСІ /PVP/VA 64	от 20 до 35%
Наполнитель(и)	Микрокристаллическая целлюлоза, Маннит	от 20 до 60%
Разрыхлитель(и)	Прежелатинизированный крахмал, Кроскармеллоза натрия, Кросповидон	от 5 до 30%
Вспомогательное средство(а) для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 Хлорид натрия:хлорид калия	от 0 до 10%

Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Всего ингредиентов для предварительного гранулирования		от 70% до 85%
Внегранулярные ингредиенты		
Наполнитель(и)	Микрокристаллическая целлюлоза	от 0 до 20%
Разрыхлитель(и)	Кроскармеллоза натрия, Кросповидон	от 3 до 10%
Вспомогательное средство(а) для улучшения распадаемости таблеток	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 Хлорид натрия:хлорид калия	от 0 до 5%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Всего внегранулярных ингредиентов		от 15 до 30%

[00241] Далее приведено соответствующее неограничивающее описание технологического процесса получения таблеток SDD:

[00242] Стадия 1: Сушка распылением: Соединение А-НСI и кросповидон растворяли в MeOH. Раствор высушивали распылением. Собирали высушенную распылением дисперсию (SDD, содержащую соединение А-НСI).

[00243] Стадия 2: Вальцевание: Смешивали грануляционную смесь, состоящую из SDD, содержащей соединение А-НСI, наполнителя(ей), разрыхлителя(ей), вещества(веществ), способствующего скольжению, и смазывающего вещества(веществ). В некоторых вариантах реализации приготавливали и смешивали грануляционную смесь, состоящую из SDD, содержащей соединение А-НСI, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния. Внутригранулярную часть стеарата магния просеивали и добавляли к грануляционной смеси. Полученную смесь перемешивали. Грануляционную смесь загружали в бункер роликового пресса и прессовали с получением лент. Ленты пропускали через сито с применением проточной вибрационной мельницы для разрушения лент и измельчения на гранулы.

[00244] В некоторых вариантах реализации грануляционная смесь содержала от примерно 20% до примерно 35% (масс./масс. относительно массы конечной таблетки) SDD, содержащей соединение А-НСI. В некоторых вариантах реализации указанная грануляционная смесь содержала примерно 21%, примерно 22%, примерно 28%,

примерно 29%, примерно 33%, примерно 34% (масс./масс. относительно массы конечной таблетки) SDD, содержащей соединение А-НСI. В некоторых вариантах реализации SDD, содержащая соединение А-НСI, включает SDD, содержащую 15/85 соединение А-НСI/НРМСАС-М, 15/85 соединение А-НСI/РVP/VA 64 или 35/65 соединение А-НСI/РVP/VA 64.

[00245] Стадия 3: Смешивание: Внутригранулярный материал смешивали с внегранулярными вспомогательными веществами. Внегранулярные вспомогательные вещества содержали одно или более вспомогательных веществ, выбранных из: наполнителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению и смазывающих веществ. Внегранулярные компоненты включают микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния. Внегранулярное смазывающее вещество, стеарат магния, просеивали с применением сита соответствующего размера, затем добавляли в смесь и перемешивали.

[00246] Стадия 4: Прессование: Конечную смесь прессовали с получением таблеток.

[00247] Стадия 5: Нанесение покрытия на таблетки: Суспензию пленочного покрытия Opadry White 03K18416 получали в очищенной воде и покрывали таблетки с помощью Opadry White 03K18416 в перфорированной установке для нанесения покрытия.

Пример 4: Оценка эффективности предложенной лекарственной формы у собак

Дизайн исследования

[00248] Оценивали два состояния* у собаки: предварительное лечение с применением +Pg (имитировало желудок человека натошак, pH 1-2) и предварительное лечение без применения -Pg (имитировало людей, принимающих PPIs или антациды, pH 3-5). (*: выведение в течение 1 недели между каждым состоянием; Pg=пентагастрин.)

Раствор соединения А-НСI

[00249] N=4 собаки, подвергавшиеся воздействию. Наполнитель: пропиленгликоль. Условия: -Pg.

НMG-капсула, содержащая соединение А-НСI

[00250] N=4 собаки, подвергавшиеся воздействию. Условия: +Pg, -Pg.

Таблетки высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение А-НСI:РVP/VA

[00251] 2 группы N=6 самцов собак, подвергавшихся воздействию. Условия: +Pg, -Pg.

[00252] Результаты данного исследования представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15. Фармакокинетическая оценка лекарственных форм соединения А-НСI у собак

Фармакокинетические параметры	Раствор (-Pg)	НMG-капсула 20 мг		Таблетки SDD 20 мг на основе РVP/VA	
		Натошак +Pg	Натошак -Pg	Натошак +Pg	Натошак -Pg

C_{\max} (нг/мл)	191 ± 55,2	126 ± 99,6	14,2 ± 2,9	67,5 ± 41,3	125 ± 72,6
AUC_{0-t} (нг×час/мл)	1390 ± 559	874 ± 623	85,2 ± 32,6	366 ± 243	454 ± 226

[00253] Как показано в таблице 15 и на фиг. 2, лекарственные формы в виде HMG-капсулы показали плохие результаты у собак, предварительно не получавших пентагастрин, тогда как таблетки, содержащие высушенные распылением дисперсии, показали лучшие результаты; для лекарственной формы в виде HMG-капсулы AUC без пентагастрина составляла лишь 11% от AUC с пентагастрином (98,2 нг×час/мл по сравнению с 917 нг×час/мл). Для сравнения, AUC для лекарственных форм в виде таблеток SDD на основе PVP/VA без пентагастрина составляла 185% и 124% при применении пентагастрина, соответственно. Указанные данные показывают, что лекарственные формы в виде таблеток SDD на основе PVP/VA являются эффективными при высоком pH среды в желудке (например, как у субъектов, принимающих PPI или антациды).

Таблица 16. Фармакокинетическая оценка таблетки SDD 60 мг, содержащей 35/65 соединения А-НСI и PVP/VA, у собак

Фармакинетические параметры	Суспензия, содержащая 35% SDD	Таблетка SDD 60 мг на основе PVP/VA		
		Таблетка C3	Таблетка C4	Таблетка C5
C_{\max} (нг/мл)	437 ± 140	377 ± 129	329 ± 144	357 ± 146
AUC_{0-t} (нг×час/мл)	3630 ± 1990	3110 ± 1360	2540 ± 1120	2560 ± 1140

Пример 5: Фаза 1, многокортное исследование с однократным введением дозы для оценки относительной биодоступности, эффективности и безопасности двух лекарственных форм соединения А

[00254] Исследование проводили в 3 когортах, каждая из которых преследовала конкретную основную цель:

[00255] Когорта 1: Для исследования эффективности таблеток 10 мг, полученных с применением высушенной распылением дисперсией (SDD), содержащих HCl-соли соединения А.

[00256] Когорта 2: Для оценки относительной биодоступности таблеток SDD 10 мг по сравнению с полученной путем гранулирования из расплава (HMG) лекарственной формой, содержащей соединение А-НСI, капсулы 10 мг. Для определения влияния времени приема пищи на фармакокинетику таблеток SDD 10 мг с низкой дозой.

[00257] Когорта 3: Для определения влияния времени приема пищи на фармакокинетику таблеток SDD и пропорциональность дозы при дозах выше 20 мг. Для определения оптимального режима дозирования, приводящего к надлежащему системному воздействию при короткой продолжительности голодания после введения дозы.

[00258] Когорта 4: Для определения влияния времени приема пищи на фармакокинетику таблеток SDD при дозах выше 20 мг. Для определения оптимального режима дозирования палтусотина, приводящего к высокому системному воздействию при

небольшой продолжительности голодания после введения дозы.

[00259] Когорта 5: Для определения влияния ингибитора протонной помпы (PPI), лансопразола, на фармакокинетику таблеток SDD с дозой 60 мг. Для определения влияния пищи с низким содержанием жиров на фармакокинетику таблеток SDD с дозой 60 мг.

Дизайн исследования:

[00260] В исследовании принимали участие до тридцати шести (36) здоровых субъектов мужского и женского пола. Когорты 1-2 состояли из четырех периодов каждая, а когорта 3 состояла из трех периодов.

Когорта 1:

[00261] Оценивали таблетки SDD. В каждую когорту были включены до двенадцати (12) здоровых субъектов мужского и женского пола. Когорта 1 включала 4 периода: В периоде 1 субъектам вводили ингибитор протонной помпы (лансопразол, 15 мг 2 раза/сутки в течение 3 дней (с дня 3), принимали перорально по меньшей мере за 30 минут до еды, один раз утром и один раз вечером). На четвертый день (день 1 исследования) голодавшие субъекты принимали последнюю дозу лансопразола (15 мг) за 60 минут до приема 20 мг соединения А (2 × таблетки SDD 10 мг). В период 2 голодавшим субъектам вводили 20 мг соединения А (2 × таблетки SDD 10 мг). В период 3 голодавшим субъектам вводили 20 мг соединения А (2 × таблетки SDD 10 мг) с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров. В период 4 голодавшие субъекты принимали до 80 мг соединения А (до 8 × таблеток SDD 10 мг). Фактическая доза была выбрана на основе фармакокинетических данных за период 2.

[00262] В течение периода 1: Вечером перед введением дозы (день -1) субъектам вводили их вечернюю дозу 15 мг лансопразола, обеспечивали вечерний прием пищи по меньшей мере через 30 минут после введения лансопразола, а затем субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день -1. На день 1 им вводили утреннюю дозу (последнюю дозу) 15 мг лансопразола по меньшей мере за 60 минут до введения соединения А (2 × таблетки SDD 10 мг). Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после приема соединения А, после чего им разрешали принять стандартную пищу.

[00263] В течение периода 2: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 7. На день 8 им перорально вводили 20 мг соединения А (2 × таблетки SDD 10 мг). Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после приема соединения А, после чего им разрешали принять стандартную пищу.

[00264] В течение периода 3: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 14. На день 15 им разрешали принять высококалорийную пищу с высоким содержанием жиров в течение 30 минут. После завершения приема пищи вводили соединение А (2 × таблетки SDD 10 мг) (не позднее, чем через 30 минут после начала приема пищи). Не давали дополнительное количество пищи в течение по меньшей мере 4 часов после введения соединения А.

[00265] Субъектам не разрешалось выполнять напряженные физические

упражнения продолжительностью >30 мин/сутки за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования.

[00266] На протяжении всего исследования в назначенное время проводили оценки фармакокинетики и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование и телеметрический мониторинг (только период 4) и физические обследования.

Когорта 2:

[00267] Указанная когорта включала четыре периода. В каждом периоде перорально вводили однократную дозу, содержащую 20 мг соединения А (2×10 мг SDD).

[00268] В течение периода 1: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день -1. На день 1 давали пищу с низким содержанием жиров через 2 часа после введения 20 мг соединения А ($2 \times$ НМГ-капсулы 10 мг; эталонная лекарственная форма).

[00269] В течение периода 2: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 7. На день 8 им давали пищу с низким содержанием жиров через 2 часа после введения 20 мг соединения А ($2 \times$ таблетки SDD 10 мг; исследуемая лекарственная форма).

[00270] В течение периода 3: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 14. На день 15 им давали пищу с низким содержанием жиров через 1 час после введения 20 мг соединения А ($2 \times$ таблетки SDD 10 мг).

[00271] В течение периода 4: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 21. На день 22 им давали пищу с низким содержанием жиров через 0,5 часа после введения 20 мг соединения А ($2 \times$ таблетки SDD 10 мг).

[00272] Заключительный визит в рамках исследования состоялся на день 29. Субъектам не разрешалось выполнять напряженные физические упражнения продолжительностью >30 мин/сутки за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. На протяжении всего исследования в назначенное время проводили оценки фармакокинетики и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и физические обследования.

Когорта 3:

[00273] Когорта включала три периода. В каждом периоде перорально вводили однократную дозу SDD (40, 60 или 80 мг), содержащей соединение А ($4 \times$ таблетки SDD 10 мг, $6 \times$ таблеток SDD 10 мг или $8 \times$ таблеток SDD 10 мг). Между каждой дозой соединения А период выведения составлял по меньшей мере 10 дней.

[00274] В течение периода 1: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день -1. На день 1 им давали стандартную пищу через

1 час после введения 40 мг соединения А (4 × таблетки SDD 10 мг).

[00275] В течение периода 2: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 10. На день 11 им давали стандартную пищу через 1 час или 2 часа после введения 80 мг соединения А (8 × таблеток SDD 10 мг). Время приема пищи (1 час или 2 часа после введения соединения А) зависело от среднего значения AUC_{0-24} , определенного за период 1.

[00276] В течение периода 3: Субъекты должны были воздерживаться от приема пищи в течение ночи (≥ 10 часов) на день 20. На день 21 им давали стандартную пищу через 1 час или 4 часа после введения 60 или 80 мг соединения А (6 × таблеток SDD 10 мг или 8 × таблеток SDD 10 мг). Доза и время приема стандартной пищи зависели от среднего значения AUC_{0-24} , определенного за период 2.

[00277] Заключительный визит в рамках исследования состоялся на день 29. Субъектам не разрешалось выполнять напряженные физические упражнения продолжительностью >30 мин/сутки за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. На протяжении всего исследования в назначенное время проводили оценки фармакокинетики и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и физические обследования.

Когорта 4:

[00278] Когорта 4 состояла из 3 следующих периодов:

[00279] В период 1 голодавшим субъектам давали стандартную пищу через 1 час после введения таблеток SDD, содержащих 40 мг (4 × 10 мг) палтусотина.

[00280] В периоде 2 голодавшим субъектам давали стандартную пищу через 1 час после введения таблеток SDD, содержащих 80 мг (8 × 10 мг) палтусотина.

[00281] В периоде 3 голодавшим субъектам давали стандартную пищу через 4 часа после введения таблеток SDD, содержащих 80 мг (8 × 10 мг) палтусотина.

Когорта 5:

[00282] Когорта включала три периода. Фармакокинетику 60 мг палтусотина, вводимого в виде 3 × таблеток SDD 20 мг, оценивали с применением следующих критериев: влияние приема пищи с низким содержанием жиров на фармакокинетику палтусотина (период 1 и период 3) и влияние PPI лансопразола на фармакокинетику палтусотина (период 2), как описано ниже:

[00283] В период 1 голодавшим субъектам давали пищу с низким содержанием жиров через 1 час после введения таблеток SDD, содержащих 60 мг (3 × 20 мг) палтусотина. Питание с низким содержанием жиров: 400-500 калорий, при этом 25% калорий получали из жиров (11-14 грамм).

[00284] Во периоде 2 субъектам вводили лансопразол (15 мг 2 раза/сутки в течение 3 дней, принимали перорально по меньшей мере за 30 минут до еды). На четвертый день голодавшим субъектам вводили последнюю дозу лансопразола (15 мг) за 60 минут до введения 60 мг палтусотина (3 × таблетки SDD 20 мг). Субъекты продолжали голодать в

течение 1 часа после введения палтусотина, после чего им давали пищу с низким содержанием жиров. Субъекты оставались голодными в течение 4 часов после введения дозы.

[00285] В периоде 3 голодавшие субъекты принимали пищу с низким содержанием жиров в течение 30 минут. После завершения приема пищи (не позднее, чем через 30 минут после начала приема пищи) субъектам вводили 60 мг палтусотина (3 × таблетки SDD 20 мг). Субъекты продолжали голодать в течение 4 часов после введения дозы.

Исследуемая популяция:

[00286] В исследование были включены до 36 здоровых субъектов мужского или женского пола в возрасте от 18 до 55 лет, включительно. Только для когорты 2, субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга.

Критерии включения

[00287] Для участия в исследовании каждый субъект должен был соответствовать всем следующим критериям: Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет включительно на момент скрининга. Только для когорты 2, субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга. Индекс массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м² включительно. Готовность воздерживаться от напряженных, непривычных физических упражнений и занятий спортом, определяемых как более 30 минут в сутки за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Если субъект являлся гетеросексуальной или бисексуальной женщиной, она должна была быть не способной к деторождению или должна была согласиться использовать высокоэффективный метод контрацепции или два клинически приемлемых метода контрацепции.

Критерии исключения

[00288] Здоровый субъект, отвечающий любому из следующих критериев, должен был быть исключен из исследования: Предшествующее лечение с помощью соединения А. Любое неконтролируемое или активное серьезное системное заболевание, которое делает участие в исследовании небезопасным или может помешать оценке конечных точек исследования. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением надлежащим образом пролеченных базальноклеточных или плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Активная острая или хроническая инфекция. Применение любого лекарственного средства, проходящего клиническое испытание, в течение последних 60 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Употребление табачных и/или никотинсодержащих продуктов, рекреационных наркотиков или алкоголя в течение 48 часов до поступления и согласие воздерживаться от применения на протяжении всего исследования. Анамнез или текущее злоупотребление алкоголем и/или другая наркотическая зависимость <1 года до скрининга. Употребление любых рецептурных или отпускаемых без рецепта (безрецептурных) лекарственных препаратов или альтернативных лекарственных продуктов в течение 14 дней после дня -1.

Употребление кофеинсодержащих напитков или продуктов питания в течение 48 часов до дня -1 и в течение 48 часов перед каждым днем прибытия в исследовательский центр в течение всех последующих периодов. Прием пищи, содержащей семена мака, в течение 7 дней до скрининга до завершения предусмотренных исследованием оценок. Прием умеренных или сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4. Напряженные физические упражнения продолжительностью >30 мин/сутки за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Кровопотеря ≥ 500 мл или сдача крови в течение 3 месяцев до поступления. Уровни амилазы и/или липазы $>2 \times$ ВПН (верхний предел нормы), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) $>2 \times$ ВПН, общего билирубина $>1,5 \times$ ВПН (за исключением случая известного синдрома Жильбера) и/или креатинина в сыворотке выше верхнего предела нормы. Реакции гиперчувствительности к любым вспомогательным веществам в исследуемом препарате в анамнезе. Получение положительного результата при скрининге на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) или антитело к вирусу гепатита С (HCV-Ab) или наличие в анамнезе положительного результата. Субъекты женского пола, у которых положительный сывороточный тест на беременность или которые кормят грудью. Только для когорты 1, субъекты, которые классифицированы как медленные метаболитаторы или сверхбыстрые метаболитаторы CYP2C19.

Исследуемый продукт, доза и способ введения:

[00289] Таблетки 10 мг (SDD). Несколько таблеток проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

[00290] Таблетки 20 мг (SDD). Несколько таблеток проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Препарат сравнения, доза и способ введения:

[00291] Лекарственная форма в виде HMG-капсулы 10 мг служила в качестве эталонной лекарственной формы. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Фармакокинетические параметры плазмы:

[00292] Для оценки концентраций соединения А в плазме собирали образцы крови для фармакокинетического анализа.

[00293] Для соединения А рассчитывали фармакокинетические параметры, и в приведенных ниже таблицах даны следующие показатели: площадь под кривой концентрации в плазме от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}); максимальная концентрация в плазме (C_{max}); время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max});

Результаты

[00294] Результаты данного клинического исследования показали, что совместное введение ингибиторов протонной помпы оказывало лишь небольшое влияние на фармакокинетику, наблюдаемую при приеме таблеток SDD, при применении таблеток SDD достигалось более короткое время голодания, при этом таблетки SDD обеспечивали

лучшую дозозависимую фармакокинетику.

[00295] Результаты для когорты 1 представлены в таблице 17.

Таблица 17. Результаты для когорты 1

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

Для T_{max} приведены медиана и диапазон. Для соотношений P4/P2 приведены среднее значение и диапазон. Все дозы вводились натощак после ночного голодания и через 2 часа после введения дозы натощак. Пища: еда с высоким содержанием жиров.

[00296] Когорта 1 (SDD 10 мг × 2 в разных условиях): наблюдаемые уровни воздействия при применении PPI и без него вполне сопоставимы. Когорта 1 (SDD 10 мг × 2 по сравнению с 10 мг × 6): Наблюдалось относительно дозозависимое увеличение воздействия.

[00297] Таблетки SDD демонстрировали дозозависимое увеличение общего системного воздействия (AUC) до дозы 80 мг.

[00298] По сравнению с таблетками SDD в HMG-капсулах не наблюдалось относительно дозозависимое увеличение воздействия. См. фиг.1. Данные о пропорциональности дозы для HMG-капсул, полученные в предыдущем клиническом исследовании, представлены в таблице 18.

Таблица 18. Сравнительные данные: пропорциональность дозы, наблюдаемая для лекарственных форм в виде HMG-капсул после однократной дозы (через 4 часа после введения дозы натощак).

Параметр (среднее значение)	День	5 мг (n=5)	10 мг (n=6)	20 мг (n=5)	30 мг (n=5)	40 мг (n=6)	60 мг (n=6)
T_{max} (час)	1	1,2 ± 0,11	1,8 ± 0,94	2,4 ± 0,82	1,4 ± 0,91	3,4 ± 1,1	3,0 ± 1,2
C_{max}	1	16,8 ±	78,7 ±	88,7 ±	78,2 ±	185 ± 118	154 ±

(нг/мл)		7,22	45,3	43,3	60,7		77,6
AUC ₀₋₂₄ (нг×ч/мл)	1	167 ± 73,4	661 ± 340	811 ± 409	578 ± 411	1770 ± 888	1450 ± 656

Приведенные данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение

[00299] Результаты для когорты 2 приведены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты для когорты 2

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариаций, %
Период 1 (HMG 2 часа натощак)			
T _{max} (час)	2 (0,75-3)		
C _{max} (нг/мл)	123	54,4	44,4
AUC ₀₋₂₄ (час×нг/мл)	1060	462	43,6
Период 2 (SDD 2 часа натощак)			
T _{max} (час)	2 (1-3)		
C _{max} (нг/мл)	97,2	32,8	33,7
AUC ₀₋₂₄ (час×нг/мл)	877	320	36,5
Период 3 (SDD 1 час натощак)			
T _{max} (час)	1,4 (0,75-4)		
C _{max} (нг/мл)	89,3	37,0	41,4
AUC ₀₋₂₄ (час×нг/мл)	721	319	44,2
Период 4 (SDD 30 мин натощак)			
T _{max} (час)	1,3 (0,75-4)		
C _{max} (нг/мл)	81,3	26,8	32,9
AUC ₀₋₂₄ (час×нг/мл)	630	212	33,6
Соотношение P3/P2 (%)			
C _{max}	92%		
AUC ₀₋₂₄	82%		

Все дозы введены натощак после ночного голодания.

[00300] Когорта 2 (SDD 10 мг × 2 по сравнению с HMG и при различной продолжительности голодания после введения дозы): таблетки SDD, по-видимому, не оказывали лучшее воздействие, чем HMG-капсулы, и такие две лекарственных формы были относительно сопоставимы. Для таблеток SDD AUC₀₋₂₄ (мера степени всасывания) через 1 час после введения дозы натощак уменьшалась до 82% от AUC₀₋₂₄, наблюдаемой через 2 часа после введения дозы натощак, что представляет собой относительно небольшое снижение воздействия.

[00301] По сравнению с эффективностью таблеток SDD при различных сценариях продолжительности голодания после введения дозы, HMG-капсулы показали плохие результаты в ранее завершеном клиническом исследовании при различных сценариях продолжительности голодания после введения дозы. Фармакокинетические данные, полученные после введения дозы 20 мг (HMG-капсула 10 мг × 2) у 12 субъектов (N=4 мужчины, N=8 женщин), представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сравнительные данные: эффективность HMG-капсул при различной продолжительности голодания после введения дозы

Продолжительность голодания	T _{max} (час)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄
-----------------------------	------------------------	--------------------------	---------------------

после введения дозы			(час×нг/мл)
4 часа	0,75-6	134 (48,9)	1280 (344)
2 часа	0,75-3	104 (35,5)	930 (293)
1 час	0,75-3	92,2 (30,6)	654 (244)
Соотношение (%): 2 часа/1 час	-	89%	70%

Приведенные данные C_{max} и AUC_{0-24} представляют собой среднее значение (стандартное отклонение). Для T_{max} показан диапазон.

[00302] При применении лекарственных форм в виде НМГ-капсул отмечалась примерно 30% потеря степени всасывания при голодании в течение 1 часа после введения дозы по сравнению с голоданием в течение 2 часов после введения дозы.

[00303] НМГ-капсулы при 2-часовом голодании оценивали в клинических исследованиях фазы 2. 1 час голодания был более желательным, чем 2 часа голодания. При 1-часовом голодании наблюдалась только 18% потеря $AUC_{(0-24)}$ по сравнению с 2-часовым голоданием. Для фазы 3 использовали SDD при 1 часе голодания. Важно отметить, что таблетки SDD, по-видимому, имели лучшую пропорциональность дозы, чем НМГ-капсулы, что позволяло вводить 3.0× дозу (т.е. 60 мг) в клинических исследованиях фазы 3.

[00304] Результаты для когорты 5 представлены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты для когорты 5 (PPI)

Период	Лечение	N	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-inf} (час×нг/мл)	T_{max} (час)
1	60 мг	12	250 (47,5%)	4050 (46,4%)	2,0 [1,0-4,0]
2	60 мг+PPI	12	153 (48,8%)	2450 (58,2%)	2,0 [1,3-6,0]

Среднее значение (коэффициент вариаций, %), за исключением T_{max} , для которой приведены медиана [диапазон].

[00305] При введении вместе с PPI воздействие (C_{max} и AUC) соединения А, по-видимому, снижалось на ~40%.

[00306] Дополнительные результаты для когорты 5 приведены в таблице 22.

Таблица 22. Результаты для когорты 5 (пища с низким содержанием жиров)

Период	Лечение	N	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-inf} (час×нг/мл)	T_{max} (час)
1	60 мг	11	256 (47,8%)	4140 (46,8%)	2,0 [1,0-4,0]
3	60 мг+пища с низким содержанием жиров	11	104 (63,9%)	1650 (55,1%)	2,0 [1,3-4,0]

Среднее значение (коэффициент вариаций, %), за исключением T_{max} , для которой приведены медиана [диапазон].

[00307] Воздействие (C_{max} и AUC) соединения А, по-видимому, снижалось на ~60% при введении с пищей с низким содержанием жиров по сравнению со снижением на >80% при введении с пищей с высоким содержанием жиров.

Пример 6: Фаза 2, исследование для оценки соединения А у пациентов с

акромегалией, подвергавшихся лечению с применением схем лечения на основе аналога соматостатина (ACROBAT Edge)

[00308] Открытое поисковое исследование, предназначенное для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики соединения А (также известного как палтусотин) у субъектов с акромегалией, которых подвергали лечению с применением схем лечения на основе аналога соматостатина (SSA).

Дизайн исследования:

[00309] Модель вмешательства: назначение в одну группу.

[00310] Маскировка: нет (открытое исследование).

[00311] Основная цель: лечение.

Исследуемый продукт, доза и способ введения:

[00312] Лекарственная форма в виде HMG-капсулы 10 мг. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Критерии эффективности

[00313] Первичные критерии эффективности: Изменение от исходного уровня (среднее из значений, полученных при скрининге) уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [временные рамки: 13 недель].

[00314] Вторичные критерии эффективности: 1) Доля субъектов, у которых последнее измерение IGF-1 \leq верхнего предела нормы (ВПН) [временные рамки: 13 недель]. 2) Доля субъектов, у которых их последние измерения IGF-1 $\leq 1,5 \times$ ВПН [временные рамки: 13 недель].

Критерии отбора для участия в исследовании

Критерии включения

[00315] Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет. Подтвержденный диагноз акромегалии с частичным или полным ответом на определенные протоколом схемы терапии с применением аналога соматостатина. Женщины не должны быть беременными и не должны кормить грудью, а также должны быть либо хирургически стерильными, в постменопаузе, либо применять эффективный способ(ы) контроля над рождаемостью. Готовность предоставить подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

[00316] Субъекты с акромегалией, не подвергавшиеся лечению. Предшествующее лечение с применением палтусотина. Операция на гипофизе в течение 6 месяцев до скрининга. Субъекты, получающие лучевую терапию, могли быть включены в исследование с некоторыми ограничениями. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением надлежащим образом пролеченных базальноклеточных или плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Применение любого лекарственного средства, проходящего клиническое испытание, в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше. Положительный тест при скрининге на ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) или

антитело к вирусу гепатиту С (HCV-Ab) или наличие в анамнезе положительного результата. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе за последние 12 месяцев. Любое состояние, которое по мнению исследователя поставило бы под угрозу надлежащее участие субъекта в данном исследовании. Сердечно-сосудистые заболевания или лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT, или те, которые могли привести к нарушениям сердечного ритма у субъектов. Субъекты с симптоматической желчнокаменной болезнью. Субъекты с клинически значимыми обнаруженными отклонениями во время скринингового периода, а также любое другое медицинское состояние(я) или лабораторные данные, которые по мнению исследователя могли поставить под угрозу безопасность или способность субъекта завершить исследование. Субъекты, принимающие октреотид LAR в дозе выше 40 мг, или депо-форму ланреотида в дозе выше 120 мг, или пасиреотид LAR в дозе выше 60 мг. Субъекты, которые обычно принимали октреотид LAR или депо-форму ланреотида реже, чем каждые 4 недели (например, каждые 6 недель или 8 недель).

Пример 7: Фаза 2, исследование для оценки безопасности и эффективности соединения А для лечения акромегалии (ACROBAT Evolve)

[00317] Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование фазы 2 с возможностью выхода предназначено для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики соединения А у субъектов с акромегалией, которые отвечают на октреотид LAR или депо-форму ланреотида.

Дизайн исследования:

[00318] Распределение: рандомизировано.

[00319] Модель вмешательства: параллельное назначение.

[00320] Маскировка: тройная (участник, медицинский работник, исследователь).

[00321] Основная цель: лечение.

Исследуемый продукт, доза и способ введения:

[00322] Лекарственная форма в виде НМГ-капсулы 10 мг. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, указанной для данного периода/когорты.

Критерии эффективности

[00323] Первичные критерии эффективности: Доля субъектов, соответствующих критериям ответчика (на основе среднего значения двух последовательных измерений инсулиноподобного фактора роста-1 [IGF-1] \leq верхнего предела нормы [ВПН]) (временные рамки: 13 недель).

[00324] Вторичные критерии эффективности: 1) Изменение уровней IGF-1 [временные рамки: с 10 по 13 неделю]. 2) Изменение уровней гормона роста (GH) [временные рамки: с 8 по 13 неделю]. 3) Изменение оцениваемых пациентом симптомов акромегалии [временные рамки: с 10 по 13 неделю]. Общий балл, рассчитанный путем добавления каждой из отдельных степеней выраженности симптомов акромегалии (головная боль, боль в суставах, потливость, усталость, слабость в ногах, отек, онемение или покалывание).

Критерии отбора для участия в исследовании

Критерии включения

[00325] Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет. Подтвержденный диагноз акромегалии, которую контролируют посредством стабильных доз октреотида LAR или депо-формы ланреотида. Женщины не должны быть беременными и не должны кормить грудью, а также должны быть либо хирургически стерильными, в постменопаузе, либо применять эффективный способ(ы) контроля над рождаемостью. Готовность предоставить подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

[00326] Субъекты с акромегалией, не подвергавшиеся лечению. Предшествующее лечение с помощью соединения А. Операция на гипофизе в течение 6 месяцев до скрининга или лучевая терапия в любое время до включения в исследование. Лучевая терапия гипофиза (в течение от 3 до 4 лет или более 4 лет до включения в исследование) с недавно задокументированным повышенным уровнем IGF-1 может соответствовать критериям включения. Анамнез или наличие злокачественного новообразования, за исключением надлежащим образом пролеченных базальноклеточных или плоскоклеточных карцином кожи в течение последних 5 лет. Применение любого лекарственного средства, проходящего клиническое испытание, в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше. Положительный тест при скрининге на ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) или антитело к вирусу гепатиту С (HCV-Ab) или наличие в анамнезе положительного результата. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе за последние 12 месяцев. Любое состояние, которое по мнению исследователя поставило бы под угрозу надлежащее участие субъекта в данном исследовании. Сердечно-сосудистые заболевания или лекарственные препараты, связанные с удлинением интервала QT, или те, которые могли привести к нарушениям сердечного ритма у субъектов. Субъекты с симптоматической желчнокаменной болезнью. Субъекты с клинически значимыми обнаруженными отклонениями во время скринингового периода, а также любое другое медицинское состояние(я) или лабораторные данные, которые по мнению исследователя могли поставить под угрозу безопасность или способность субъекта завершить исследование. Субъекты, принимавшие следующие ранее назначенные медицинские препараты: пегвисомант (в течение последних 3 месяцев), агонисты дофамина (в течение последних 3 месяцев) и пасиреотид LAR (в течение последних 6 месяцев). Субъекты, принимающие октреотид LAR в дозе выше 40 мг или депо-форму ланреотида в дозе выше 120 мг. Субъекты, которые обычно принимали октреотид LAR или депо-форму ланреотида реже, чем каждые 4 недели (например, каждые 6 недель или 8 недель).

Результаты исследований фазы 2

[00327] В исследование были включены 25 пациентов: пациенты, получавшие октреотид или ланреотид и имевшие исходный уровень IGF-1 (\times ВПН): >1 и $<2,5$.

[00328] Предварительно определенная популяция первичного анализа: пациенты,

получавшие SRL (октреотид или ланреотид), с повышенным IGF-1 на исходном уровне, представляющие собой большинство пациентов в клинической практике. Основная гипотеза заключалась в том, что в такой группе не будет выявлено изменения медианы IGF-1 на неделе 13 относительно исходного уровня.

[00329] Как показано на фиг. 3, палтусотин поддерживал уровни IGF-1 и GH после перехода с инъекций пептидных депо, содержащих SRL (приведенные данные представляют собой медиану (межквартильный диапазон [IQR]: 25-й перцентиль, 75-й перцентиль), EoT=конец лечения, определяемый как неделя 13 (визит 14) или дата замены пропущенных значений последним значением (LOCF). Недели после отмены определяли как неделя 17 или результат по меньшей мере через 22 дня после последней дозы. Примечание: р-значения основаны на непараметрическом знаковом ранговом критерии Уилкоксона, указывающем отличается ли изменение медианы от нуля). Уровни IGF-1 после 13 недель лечения с применением палтусотина значительно не изменились относительно исходного уровня у пациентов, ранее получавших инъекции депо SRL. Повышение уровня IGF-1 после отмены лечения (в течение 2 недель), которое определяло величину терапевтической активности перорального палтусотина. Уровни GH после 13 недель лечения с применением палтусотина значительно не изменились по сравнению с исходными уровнями, когда пациенты ранее получали инъекции депо SRL. Повышение уровня GH после отмены лечения определяло величину терапевтической активности перорального палтусотина.

[00330] **Фиг. 4** иллюстрирует признаки зависимости доза-ответ, наблюдаемые в исследованиях Acrobat и Evolve. Однако применяемые лекарственные формы в виде НМГ-капсул не демонстрировали дозозависимую фармакокинетику при уровнях выше 40 мг.

[00331] Как показано на **фиг. 5**, прогнозируется, что прием таблеток SDD, 40 мг/сутки и 60 мг/сутки, приведет к достижению минимальных остаточных концентраций в терапевтическом диапазоне.

[00332] В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация палтусотина, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с акромегалией, составляет более 20 нг/мл, более 25 нг/мл, более 30 нг/мл, более 35 нг/мл или более 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации минимальная остаточная концентрация палтусотина, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта, сопоставимого с эффектом SRLs длительного действия у пациентов с акромегалией, составляет по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл или по меньшей мере примерно 50 нг/мл. В некоторых вариантах реализации палтусотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации палтусотина, составляющей по меньшей мере примерно 20 нг/мл, по меньшей мере примерно 21 нг/мл, по меньшей мере примерно 22 нг/мл, по меньшей мере примерно 23 нг/мл, по меньшей мере примерно 24

нг/мл, по меньшей мере примерно 25 нг/мл, по меньшей мере примерно 26 нг/мл, по меньшей мере примерно 27 нг/мл, по меньшей мере примерно 28 нг/мл, по меньшей мере примерно 29 нг/мл, по меньшей мере примерно 30 нг/мл, по меньшей мере примерно 31 нг/мл, по меньшей мере примерно 32 нг/мл, по меньшей мере примерно 33 нг/мл, по меньшей мере примерно 34 нг/мл, по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 36 нг/мл, по меньшей мере примерно 37 нг/мл, по меньшей мере примерно 38 нг/мл, по меньшей мере примерно 39 нг/мл или по меньшей мере примерно 40 нг/мл. В некоторых вариантах реализации палтусотин вводят в дозах, достаточных для обеспечения минимальной остаточной концентрации палтусотина, составляющей по меньшей мере примерно 32 нг/мл.

[00333] Как показано на **фиг. 6**, медианные «прогнозируемые» минимальные остаточные концентрации в равновесном состоянии у пациентов с акромегалией, принимающих PPI, которые принимали 60 мг SDD (через 1 час после введения дозы натошак), аналогичны медианным минимальным остаточным концентрациям в равновесном состоянии у пациентов с акромегалией, получавших 40 мг HMG (через 2 часа после введения дозы натошак).

Пример 8: Фаза 2, рандомизированное исследование в параллельных группах для оценки безопасности, фармакокинетики и зависимости доза-ответ при лечении с применением палтусотина субъектов с карциноидным синдромом

[00334] Целью данного исследования являлась оценка безопасности, фармакокинетики (ФК) и зависимости доза-ответ при лечении с применением палтусотина субъектов с карциноидным синдромом.

Общий дизайн

[00335] Данное исследование представляет собой фазу 2, рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование в параллельных группах. Исследование включает скрининговый период продолжительностью до 12 недель. После завершения скрининга субъектов случайным образом распределяли в открытые группы, принимающие дозы 40 мг 1 раз/сутки и 80 мг 1 раз/сутки в течение периода до 8 недель, называемого фазой рандомизированного лечения.

[00336] Субъекты, завершившие фазу рандомизированного лечения, могли быть допущены к включению в фазу открытого дополнительного (OLE) исследования, в которой субъекты получали палтусотин в течение 50 недель. Общая продолжительность лечения с применением палтусотина составляла до 58 недель или до 15 месяцев.

Продолжительность и интервенционные группы

[00337] Исследование состояло из 2 фаз: фазы рандомизированного лечения и фазы OLE. Субъекты, участвующие в обеих фазах, завершили исследование примерно через от 58 до 70 недель или от 14 до 16 месяцев. Исследование состояло из: скринингового периода: до 12 недель; фазы рандомизированного лечения: 8 недель; случайное распределение на группы 1:1, получавшие 40 мг или 80 мг в течение 8 недель; фазы OLE: 50 недель.

Исследуемое лекарственное средство

[00338] Палтусотин был предоставлен в виде таблеток 20 мг. Во время фазы рандомизированного лечения субъекты, получавшие 40 мг, принимали по две таблетки 20 мг в сутки, а субъекты, получавшие 80 мг, принимали по четыре таблетки 20 мг в сутки. Субъекты, которым требовалось 120 мг, принимали по шесть таблеток 20 мг в сутки.

Скрининг

[00339] Скрининговый период составлял от 2 до 12 недель в зависимости от того, соответствуют ли субъекты квалификационным критериям рандомизации, описанным ниже.

[00340] К скринингу были допущены субъекты, которые ранее не получали SRLs и имели активные симптомы (в среднем ≥ 4 актов дефекации (BM)/сутки (в течение 3 или более последовательных дней) или >2 эпизодов приливов в сутки в течение по меньшей мере 2 суток в течение 2 недель) или которые в данное время осуществляли симптоматический контроль (в среднем <4 актов дефекации (BM)/сутки с ≤ 5 BMs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки в течение 2 недель) при лечении с применением ланреотида, октреотида LAR или октреотида короткого действия (инъекции октреотида или перорального октреотида с немедленным высвобождением) и которые были готовы отказаться от своих лекарственных препаратов.

[00341] Заполнение электронного дневника симптомов продолжали ежедневно на протяжении всего скрининга и в течение недели 12 исследования (в течение фазы рандомизированного лечения и 4 недель в фазе OLE), а затем в выбранные периоды времени в фазе OLE. В электронном дневнике симптомов также регистрировали консистенцию стула по Бристольской шкале и боль в животе по NRS (числовая ранговая шкала боли). Для некоторых конечных точек использовали исходный уровень, определенный в скрининговый период, который определяли как последние 7 дней до начала рандомизированного лечения. В других случаях исходный уровень определяли как последнее значение до начала рандомизированного лечения.

[00342] Субъекты, ранее не получавшие SRLs: Для субъектов, ранее не получавших SRLs, в скрининговый период были запланированы 2 скрининговых визита (S1 и S2). После завершения первоначальной оценки пригодности к участию в исследовании во время визита S1 начинали 2-недельную оценку частоты появления не поддающихся лечению симптомов (актов BMs и эпизодов приливов). Во время визита S1 оценивали уровни 5-НИАА в плазме. Когда результат определения 5-НИАА в плазме превышал верхний предел нормы (ВПН) в ≥ 2 и 2-недельная оценка была завершена и показала, что субъект соответствует симптоматическим квалификационным критериям (в среднем ≥ 4 BM/сутки или >2 эпизодов приливов в сутки в течение по меньшей мере 2 суток в течение 2 недель), на день 1 следовало запланировать рандомизационный визит.

Субъекты, осуществляющие симптоматический контроль с помощью доклинических SRLs

[00343] Ланреотид или октреотид LAR: Для субъектов, применяющих

доклинический ланреотид или октреотид LAR в скрининговый период были запланированы 2 скрининговых визита (S1 и S2). Скрининговый визит 1 (S1) необходимо было спланировать таким образом, чтобы интервал между последней доклинической инъекцией ланреотида или октреотида LAR и визитом S2 не превышал обычный интервал между инъекциями, вводимыми субъекту. S2 состоялся в период до 4 недель после последней доклинической инъекции ланреотида или октреотида LAR. Указанные субъекты не принимали ланреотид или октреотид LAR после предоставления информированного согласия во время визита S1. Заполнение электронного дневника симптомов следовало начинать в течение 1 дня после S1.

[00344] Во время визита S2 оценивали контроль симптомов при приеме доклинического ланреотида или октреотида LAR. У субъектов, осуществляющих симптоматический контроль (имеющих в среднем <4 BM/сутки с ≤ 5 актами BMs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки) в течение 2-недельного периода (в течение 3 или более последовательных дней) между S1 и S2 оценивали их уровень 5-НИАА в плазме, при этом указанные субъекты продолжали участвовать в скрининге в течение периода до 10 недель после S2. В течение этого времени субъекту необходимо было соответствовать симптоматическим квалификационным критериям (увеличение относительно периода, задокументированного между S1 и S2, актов BMs на ≥ 2 относительно среднесуточного значения при лечении или увеличение среднесуточного количества эпизодов приливов с ≥ 3 эпизодами в течение по меньшей мере 1 дня в течение 7-дневного периода). Если субъект не соответствовал критериям рандомизационного визита на день 1 в течение 10 недель после S2, субъект был исключен по результатам скрининга.

[00345] Октреотид короткого действия: Для субъектов, применяющих регулярные дозы октреотида короткого действия (инъекцию октреотида или пероральный октреотид с немедленным высвобождением) для предотвращения доклинических симптомов карциноидного синдрома, в скрининговый период были запланированы 2 скрининговых визита (S1 и S2). После S1 начинали 2-недельную оценку частоты подвергаемых лечению симптомов (BMs и эпизодов приливов). Субъект должен был продолжать доклиническое введение октреотида короткого действия с применением самой последней доклинической дозы и частоты введения в течение данного периода. Заполнение электронного дневника симптомов начинали в течение 1 дня после предоставления информированного согласия во время визита S1. S2 состоялся примерно через 2 недели после S1.

[00346] Во время визита S2 оценивали контроль симптомов при приеме октреотида короткого действия. У субъектов, имеющих в среднем <4 BM/сутки с ≤ 5 BMs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки в течение 2-недельного периода между S1 и S2, отбирали образцы плазмы для определения 5-НИАА, при этом субъекты продолжали участвовать в скрининге. Во время скринингового периода субъекту было необходимо продемонстрировать надлежащее выведение октреотида короткого действия путем соответствия симптоматическим квалификационным критериям (увеличение

относительно периода, задокументированного между S1 и S2, актов ВМs на ≥ 2 относительно среднесуточного значения при лечении или увеличение среднесуточного количества эпизодов приливов с ≥ 3 эпизодами в течение по меньшей мере 1 дня в течение 7-дневного периода). Если в течение 10 недель после S2 было невозможно запланировать день 1, считалось, что субъект не прошел скрининг.

[00347] В соответствии с рекомендациями исследователя во время скрининга можно было применять противодиарейные средства. Соответствующие рекомендации для субъектов по применению пероральных противодиарейных средств во время скринингового периода были следующими:

Таблица А: Пероральные противодиарейные средства во время скринингового периода

Схема лечения	Критерии для начала	Доза и частота
Дифеноксилат	При необходимости для улучшения контроля симптомов	5 мг $\leq 4 \times$ в сутки при необходимости
Лоперамид	При необходимости для улучшения контроля симптомов	Вначале 4 мг, 2 мг после каждого акта дефекации с жидким стулом, при необходимости; общая суточная доза ≤ 16 мг

[00348] Дифеноксилат или лоперамид можно было применять при необходимости для улучшения контроля симптомов в любое время в ходе исследования, за исключением случаев, когда в неотложной терапии использовали октреотид короткого действия. Если имелась задержка в планировании рандомизационного визита на день 1 для субъектов, принимающих участие в скрининге, которые соответствовали симптоматическим критериям, позволяющим им участвовать в рандомизации, субъекты могли начать прием октреотида короткого действия. Применение октреотида короткого действия необходимо было прекратить не позднее, чем за 12 часов до рандомизационного визита.

Таблица В. Применение октреотида короткого действия во время скринингового периода.

Статус доклинического лечения	Требуется для начала приема октреотида короткого действия*	Критерии прекращения приема октреотида короткого действия
Без лечения	≥ 4 ВМ/сутки в течение 2 последовательных дней или если частота приливов составляет ≥ 3	Облегчение симптомов в течение 24 часов после начала

	эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 дня	применения октреотида короткого действия
Лечение с применением SRL: Октреотид LAR Октреотид короткого действия Депо-форма ланреотида	Увеличение частоты актов дефекации с ≥ 2 BM/сутки в течение 2 последовательных дней относительно скринингового среднесуточного значения при лечении, измеренного между визитами S1 и S2, или ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток	Облегчение симптомов в течение 24 часов после начала применения октреотида короткого действия

BM=акт дефекации; LAR=длительное высвобождение; S1=скрининговый визит 1; S2=скрининговый визит 2.

*Симптомы, требующие лечения, определяют как диарею или эпизоды приливов сильной интенсивности, то есть симптомы, которые препятствуют нормальной повседневной деятельности.

Фаза рандомизированного лечения

[00349] После того, как все скрининговые оценки были завершены и пригодность субъекта к участию в исследовании была подтверждена, субъекта случайным образом распределяли в группы, получавшие 40 мг 1 раз/сутки и 80 мг 1 раз/сутки в течение 8-недельной фазы рандомизированного лечения. Субъектам на день 1 предоставляли достаточное количество таблеток 20 мг палтусотина для групп, получавших 40 мг 1 раз/сутки или 80 мг 1 раз/сутки в течение 14 дней, при этом указанные субъекты возвращались в исследовательский центр на день 14 для проведения фармакокинетических оценок. Запланированные визиты в рамках исследования проводили в дни 28, 42 и 56. На день 56 (называемый в SOAs неделей 8) принимали решение о возможном включении в фазу OLE.

[00350] Неотложное лечение обострившихся на фоне лечения симптомов карциноидного синдрома во время фазы рандомизированного лечения

[00351] Дифеноксилат или лоперамид можно было применять при необходимости для улучшения контроля симптомов в любое время в ходе исследования, за исключением случаев, когда в неотложной терапии использовали октреотид короткого действия. Возможные схемы лечения обострившихся на фоне лечения симптомов карциноидного синдрома, возникающих во время исследования, приведены в таблице С.

[00352] На день 1 все субъекты, которые еще не получили инструкций, как использовать октреотид короткого действия дозировкой 200 мкг до 3 раз в сутки, по назначению исследователя, во время скринингового периода получали инструкции по

применению неотложной терапии при соблюдении критериев (таблица D). Октреотид короткого действия не следовало применять перед отбором образцов биомаркеров течение по меньшей мере 12 часов.

Таблица С. Типичные схемы лечения обострившихся на фоне лечения симптомов во время фазы рандомизированного лечения

Схема лечения	Критерии для начала	Доза/частота
Дифеноксилат	При необходимости для улучшения контроля симптомов	5 мг $\leq 4 \times$ в сутки при необходимости
Лоперамид	При необходимости для улучшения контроля симптомов	Вначале 4 мг, 2 мг после каждого акта дефекации с жидким стулом, при необходимости; общая суточная доза ≤ 16 мг
Октреотид короткого действия	Таблица D критерии неотложной терапии	200 мкг до $3 \times$ в сутки до соблюдения критериев прекращения (таблица D)

Таблица D. Неотложная терапия на основе октреотида короткого действия во время фазы рандомизированного лечения

Статус доклинического лечения	Критерии для начала применения октреотида короткого действия*	Критерии прекращения приема октреотида короткого действия*
Без лечения	Через 3 дня после начала приема исследуемого препарата или новой дозы исследуемого препарата, ≥ 4 ВМ/сутки в течение 2 последовательных дней или если частота приливов составляет ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 дня	Облегчение симптомов в течение 24 часов после начала применения октреотида короткого действия
Лечение с применением SRL: Октреотид LAR, Октреотид короткого действия Ланреотид	Через 3 дня после начала приема исследуемого препарата или новой дозы исследуемого препарата, увеличение частоты актов дефекации с ≥ 2 ВМ/сутки в течение 2 последовательных дней относительно	Облегчение симптомов в течение 24 часов после начала применения октреотида короткого действия

	скринингового среднесуточного значения при лечении, измеренного между визитами S1 и S2, или ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток.	
--	---	--

Примечание: При соблюдении критериев неотложной терапии во второй раз между визитами, и если субъект начал второй курс октреотида короткого действия, субъект должен был регулярно принимать октреотид короткого действия до следующего запланированного визита. BM=акт дефекации; LAR=длительное высвобождение; S1=скрининговый визит 1; S2=скрининговый визит 2.

*Симптомы, требующие лечения, определяют как диарею или эпизоды приливов сильной интенсивности, то есть симптомы, которые препятствуют нормальной повседневной деятельности.

[00353] Если субъект проявлял симптомы карциноидного синдрома, которые соответствовали критериям протокола для неотложной терапии с применением октреотида короткого действия, в зависимости от симптоматики соответствующую дозу можно было увеличить на 40 мг 1 раз/сутки до максимальной дозы 80 или 120 мг 1 раз/сутки один раз в течение первых 28 дней. Повышение дозы не допускалось после дня 28 в течение оставшихся 4 недель фазы исследования в параллельных группах. В таблице E обобщены данные по корректировке дозы во время рандомизированной части исследования в параллельных группах.

Таблица E. Корректировка дозы во время фазы рандомизированного лечения

Критерии симптомов карциноидного синдрома	Критерии переносимости	Корректировка дозы
На день 14 или день 28: в течение предыдущих 7 дней неотложное лечение не начиналось и не требовалось	Приемлемая переносимость текущей дозы	Без изменения дозы
На день 14 или день 28: ≥ 1 случая неотложного лечения, начатого или необходимого в течение предыдущих 7 дней	Приемлемая переносимость текущей дозы	40 мг→80 мг или 80 мг→120 мг
В любое время во время исследования в параллельных группах	Неприемлемая переносимость доз 80 или 120 мг	80 мг→40 мг или 120 мг→80 мг

Фаза открытого дополнительного исследования

[00354] Последнюю дозу на фазе рандомизированного лечения вводили в исследовательском центре во время визита на неделе 8. Субъекты, завершившие 8-недельную фазу рандомизированного лечения, могли начать участвовать в фазе OLE данного исследования, если по мнению исследователя субъект мог получить пользу от участия в фазе OLE. Субъекты, которые не завершили фазу рандомизированного лечения, но которым исследователь рекомендовал продолжить лечение с применением

палтусотина, могли быть допущены к участию в фазе OLE.

[00355] Для тех, кто перешел на OLE, начальная доза на фазе OLE была выбрана исследователем на основании частоты случаев неотложного лечения и переносимости исследуемого лекарственного средства, при этом введение указанной дозы начиналось на день 57 (таблица F).

Таблица F. Корректировка дозы во время фазы открытого дополнительного исследования

Критерии симптомов карциноидного синдрома	Критерии переносимости	Корректировка дозы
На день 56: в течение предыдущей недели неотложное лечение не начиналось и не требовалось После дня 56: <2 случаев неотложного лечения, начатого или необходимого во время запланированного интервала посещений	Приемлемая переносимость текущей дозы	Без изменения дозы
На день 56: ≥ 1 случая неотложного лечения, начатого или необходимого в течение предыдущей недели После дня 56: ≥ 2 случаев неотложного лечения**, начатого или необходимого во время запланированного интервала посещений	Допустимая переносимость 40 мг Допустимая переносимость 80 мг	40 мг → 80 мг 80 мг → 120 мг*
В любое время	Неприемлемая переносимость доз 80 или 120 мг	80 мг → 40 мг или 120 мг → 80 мг

*Начальную дозу после увеличения дозы на 40 мг до 80 мг или на 80 мг до 120 мг следовало вводить в центре клинических исследований.

**Второе неотложное лечение проводили после выполнения критериев прекращения для первоначального неотложного лечения с применением октреотида короткого действия (таблица D).

Неотложное лечение обострившихся на фоне лечения симптомов карциноидного синдрома

[00356] Дифеноксилат или лоперамид можно было применять при необходимости для улучшения контроля симптомов в любое время в ходе исследования, за исключением случаев, когда в неотложной терапии использовали октреотид короткого действия. Возможные схемы лечения обострившихся на фоне лечения симптомов карциноидного синдрома, возникающих во время исследования, приведены в таблице С. Перед отбором образцов биомаркеров не следовало применять октреотид короткого действия в течение по меньшей мере 12 часов.

[00357] Если субъект проявлял симптомы карциноидного синдрома, которые соответствовали критериям протокола для неотложной терапии с применением октреотида короткого действия, в зависимости от симптоматики соответствующую дозу

можно было увеличить на 40 мг 1 раз/сутки до максимальной дозы 80 или 120 мг 1 раз/сутки один раз в течение первых 28 дней. Повышение дозы не допускалось после дня 28 в течение оставшихся 4 недель фазы исследования в параллельных группах. В таблице Е обобщены данные по корректировке дозы во время рандомизированной части исследования в параллельных группах.

Завершение и досрочное прекращение исследования

[00358] Завершение и досрочное прекращение (ET) исследования каждое определяли отдельно для фазы рандомизированного лечения и фазы OLE. Завершение фазы рандомизированного лечения и фазы OLE данного исследования требовало, чтобы субъект совершил заключительный визит в рамках каждой фазы (визит окончания исследования [EOS] для фазы рандомизированного лечения и фазы OLE). Субъекты, которые не завершили фазу рандомизированного лечения, могли быть допущены к участию в фазе OLE по просьбе исследователя и после обсуждения с медицинским наблюдателем. Субъекты, досрочно прекратившие участие в фазе рандомизированного лечения или фазе OLE данного исследования, должны были получать стандартное лечение, рекомендованное исследователем, и им был назначен визит досрочного прекращения.

Окончание фазы рандомизированного лечения и окончание лечения

[00359] Осуществление последнего запланированного введения дозы в фазе рандомизированного лечения определялось как окончание фазы рандомизированного лечения (EOR), а осуществление последнего запланированного введения дозы в фазе OLE определялось как окончание лечения (EOT).

Окончание исследования

[00360] Визит окончания исследования (визит последующего наблюдения) был проведен с целью сбора данных о безопасности через 28 дней после введения последней дозы палтусотина.

[00361] Визит окончания исследования состоялся через 28 дней после введения последней дозы в фазе рандомизированного лечения для тех, кто не участвовал в фазе OLE. Для субъектов, завершивших фазу OLE, визит окончания исследования состоялся на неделе 62.

Цели и конечные точки исследования

[00362] Оценка безопасности и переносимости палтусотина в дозах 40, 80 и 120 мг 1 раз/сутки. Конечные точки включали частоту возникновения TEAES (нежелательные явления, возникшие в ходе лечения), в том числе серьезных TEAES и TEAES, приведших к прекращению лечения; изменение параметров безопасности от исходного уровня до EOR: клинические лабораторные тесты, результаты физического обследования, основные показатели жизнедеятельности, ЭКГ с 12 отведениями и 24-часовой непрерывный мониторинг сердца (только для субъектов, получавших дозу 120 мг).

[00363] Оценка фармакокинетики 40, 80 и 120 мг палтусотина. Конечные точки включали минимальные остаточные уровни в равновесном состоянии при каждой дозе

при EOR.

Поисковые показатели эффективности для фазы рандомизированного лечения

[00364] Определение частоты положительного ответа на лечение для различных когорт пациентов. Конечные точки включали долю субъектов с клиническим ответом на дозу в течение последней недели фазы рандомизированного лечения:

У субъектов, соответствующих критериям включения в исследование только на основании диареи: имели в среднем менее четырех актов дефекации в сутки; демонстрировали >20% снижение среднесуточного количества актов дефекации по сравнению с исходным уровнем.

У субъектов, соответствующих критериям включения только на основании приливов: демонстрировали >30% снижение среднесуточного количества эпизодов приливов по сравнению с исходным уровнем.

У субъектов, которые соответствовали критериям включения как на основании диареи, так и на основании приливов: имели в среднем менее четырех актов дефекации в сутки; демонстрировали >20% снижение среднесуточного количества актов дефекации по сравнению с исходным уровнем; демонстрировали любое снижение среднесуточного количества эпизодов приливов относительно исходного уровня.

[00365] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на частоту VMs/сутки. Конечные точки включали изменение среднесуточного количества актов VMs: от базового периода скрининга до последней недели фазы рандомизированного лечения.

[00366] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на частоту эпизодов приливов в сутки. Конечные точки включали изменение среднесуточного количества эпизодов приливов: от базового периода скрининга до последней недели фазы рандомизированного лечения

[00367] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на биохимические маркеры карциноидного синдрома. Конечные точки включали изменение от исходного уровня до EOR: 5-НИАА в плазме; панкреастатин в плазме; хромогранин А в сыворотке; серотонин в сыворотке. У некоторых субъектов плазму для определения панкреастатина не отбирали и не анализировали.

[00368] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на применение определенного протоколом неотложного лечения с помощью инъекций октреотида короткого действия. Конечные точки включали изменение применения октреотида короткого действия: изменение доли дней приема октреотида короткого действия в скрининговый период после соблюдения субъектом критериев включения в исследование до доли дней приема октреотида короткого действия в последнюю неделю фазы рандомизированного лечения; изменение среднесуточной дозы октреотида короткого действия в скрининговый период после соблюдения субъектом критериев включения в исследование до среднесуточной дозы октреотида короткого действия в течение последней недели фазы рандомизированного лечения.

[00369] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на недержание кала.

Конечные точки включали изменение среднесуточного количества эпизодов недержания кала (определяемых как непреднамеренные акты дефекации, включая твердый стул, жидкий стул или слизь): от базового периода скрининга до последней недели периода рандомизированного лечения.

[00370] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на выраженность боли в животе. Конечные точки включали изменение самой сильной боли в животе за последние 24 часа (с применением шкалы NRS от 0 до 10): от среднего значения в базовый период скрининга до среднего значения на последней неделе фазы рандомизированного лечения; от максимального балла в течение базового периода в скрининговый период до максимального балла в течение последней недели фазы рандомизированного лечения.

[00371] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на консистенцию стула. Конечные точки включали изменение «наихудшего» (максимального) балла стула за последние 24 часа (Бристольская шкала): от среднего значения в базовый период скрининга до среднего значения на последней неделе фазы рандомизированного лечения; от максимального балла в течение базового периода в скрининговый период до максимального балла в течение последней недели фазы рандомизированного лечения.

[00372] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на качество жизни, связанное с состоянием здоровья: изменение от исходного уровня до EOR в: баллах согласно EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-GI.NET21; EQ-5D-5L; FACT-CSI.

[00373] Оценка тяжести и изменения карциноидных симптомов, воспринимаемых субъектом. Конечные точки включали: изменение от исходного уровня до EOR согласно PGI-S (Общая оценка пациентом состояния); PGI-C (Общая оценка пациентом изменения состояния) при EOR.

[00374] Оценка предпочтения в отношении лечения. Конечные точки включали изменение предпочтения в отношении лечения от исходного уровня до EOR.

[00375] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на неотложные позывы к дефекации. Конечные точки включали изменение среднесуточного количества эпизодов позывов (определяемых как акты BMs, которые заставляют субъектов спешить в туалет): от базового периода скрининга до последней недели фазы рандомизированного лечения

Фаза открытого дополнительного исследования (OLE)

[00376] Оценка безопасности и переносимости палтусотина. Конечные точки включали частоту TEAES, в том числе серьезных TEAES и TEAES, приведших к прекращению лечения; изменение параметров безопасности от EOR до EOT: клинические лабораторные тесты, результаты физического обследования, основные показатели жизнедеятельности и ЭКГ в 12 отведениях

[00377] Оценка фармакокинетики 40, 80 и 120 мг палтусотина. Конечные точки включали остаточные уровни в равновесном состоянии при каждой дозе при EOT.

[00378] Оценка влияние палтусотина на прогрессирование опухоли. Конечные

точки включали прогрессирование NET при EOT на основе визуализирующей оценки с 6-месячным интервалом при приеме палтусотина.

[00379] Оценка стойкости эффекта палтусотина. Конечные точки включали: а) долю субъектов с клиническим ответом на дозу в течение последней недели фазы OLE: i) у субъектов, соответствующих критериям включения в исследование только на основании диареи: имели в среднем менее четырех актов дефекации в сутки и демонстрировали >20% снижение среднесуточного количества актов дефекации по сравнению с исходным уровнем. ii) у субъектов, которые соответствовали критериям включения только на основании приливов: демонстрировали >30% снижение среднесуточного количества эпизодов приливов по сравнению с исходным уровнем. iii) у субъектов, которые соответствовали критериям включения как на основании диареи, так и на основании приливов: имели в среднем менее четырех актов дефекации в сутки и демонстрировали >20% снижение среднесуточного количества актов дефекации по сравнению с исходным уровнем и демонстрировали любое снижение среднесуточного количества эпизодов приливов относительно исходного уровня. б) Изменение ежедневной частоты актов ВМ от среднего значения за последнюю неделю перед определением исходного уровня до среднего значения за последнюю неделю участия в фазе OLE. в) Изменение ежедневной частоты эпизодов приливов от среднего значения за последнюю неделю перед определением исходного уровня до среднего значения за последнюю неделю участия в фазе OLE. г) Изменение биохимических маркеров карциноидного синдрома от исходного уровня до EOT. е) Изменение от исходного уровня до EOT: баллов EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GI.NET21, EQ-5D-5L, FACT-CSI.

[00380] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на применение определенного протоколом неотложного лечения с помощью инъекций октреотида короткого действия. Конечные точки включали изменение количества дней, в которые осуществляли лечение с применением октреотида короткого действия: изменение доли дней приема октреотида короткого действия в последнюю неделю перед определением исходного уровня по сравнению с 1 неделей перед EOT; изменение среднесуточной дозы октреотида в течение последней недели перед определением исходного уровня по сравнению с 1 неделей перед EOT.

[00381] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на недержание кала. Конечные точки включали изменение среднесуточного количества эпизодов недержания кала, определяемых как непреднамеренные акты дефекации, включая твердый стул, жидкий стул или слизь): от последней недели перед определением исходного уровня до последней недели перед EOT.

[00382] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на выраженность боли в животе. Конечные точки включали изменение самой сильной боли в животе за последние 24 часа (с применением шкалы NRS от 0 до 10): от среднего значения на последней неделе перед определением исходного уровня до среднего значения на последней неделе OLE; от максимального балла в течение последней недели перед

определением исходного уровня до максимального балла на последней неделе OLE.

[00383] Оценка влияния лечения с применением палтусотина на неотложные позывы к дефекации. Конечные точки включали изменение среднесуточного количества эпизодов неотложных позывов (определяемых как акты BMs, которые заставляют субъектов спешить в туалет): от последней недели перед определением исходного уровня до последней недели перед ЕОТ.

Количество субъектов:

[00384] В исследование были включены примерно 30 субъектов (15 субъектов на группу). Субъекты, принимающие ингибиторы протонной помпы (PPIs) при скрининге, могли составлять до 6 субъектов, включенных в исследование.

Критерии включения

[00385] Готовность и способность предоставить письменное информированное согласие до проведения любых процедур, связанных исследованием. Готовность и способность соблюдать процедуры исследования, указанные в протоколе, включая по меньшей мере 70% соблюдение требований заполнять электронный дневник симптомов в течение 2-недельного периода перед визитом на день 1.

[00386] Субъекты мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 лет на момент скрининга.

[00387] Задокументированный карциноидный синдром, требующий медикаментозной терапии, включая по меньшей мере один случай повышенного уровня биомаркера в анамнезе. Субъекты, соответствующие критериям участия, попадали в одну из следующих категорий:

Не подвергавшиеся лечению с применением SRLs и имеющие активные симптомы (в среднем ≥ 4 BM/сутки или >2 эпизодов приливов в сутки в течение по меньшей мере 2 суток в течение 2 недель)

Субъекты, получавшие в данное время ланреотид, октреотид LAR или октреотид короткого действия (подкожный или пероральный), которые в данное время осуществляли симптоматический контроль (в среднем <4 BM/сутки с ≤ 5 BMs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки в течение 2-недельного периода) и готовы отказаться от своего лекарства. Субъект должен был продемонстрировать симптоматическое ухудшение после выведения препарата из организма.

[00388] Подающееся оценке лабораторно-инструментальное подтверждение местно-распространенной или метастатической гистопатологически подтвержденной высокодифференцированной NET. Опухоли должны быть 1-й или 2-й степени (Ki-67 $\leq 20\%$ или митотический индекс ≤ 20 митозов в 10 полях зрения под сильным увеличением, если индекс Ki-67 недоступен) в соответствии с классификацией нейроэндокринных новообразований Всемирной организации здравоохранения (Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):R211-R218). Опухоли 3-й степени не соответствуют критериям включения.

WHO 2017	Митозы/10 полей зрения под сильным увеличением (HPF)	Индекс Ki-67
Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NENs)		
Нейроэндокринная опухоль (NET) 1 степени	<2	<3
Нейроэндокринная опухоль (NET) 2 степени	2-20	3-20
Нейроэндокринная опухоль (NET) 3 степени	>20	>20

[00389] Отсутствие прогрессирования опухоли по мнению исследователя, задокументированное посредством стандартного наблюдения в течение последних 6 месяцев до начала дозирования исследуемого лекарственного средства.

[00390] Лабораторно-инструментальное подтверждение в анамнезе SSTR-положительного статуса опухоли с помощью ПЭТ или скинтиграфии рецепторов соматостатина.

[00391] Уровень 5-НИАА в плазме $\geq 2 \times \text{ВПН}$ во время скрининга для не подвергавшихся лечению субъектов без выведения SRLs.

[00392] Женщины, вступающие в гетеросексуальные контакты, должны быть не способными к деторождению или находиться в постменопаузе с аменореей не менее 1 года или должны согласиться использовать высокоэффективный метод контрацепции с начала скрининга до последнего визита в рамках исследования. В дополнение к перечисленным методам контрацепции партнер-мужчина должен использовать презерватив с начала скрининга до последнего визита в рамках исследования.

[00393] Если субъект мужского пола, субъект должен согласиться использовать презерватив при сексуальной активности или воздерживаться от половых контактов.

Критерии исключения

[00394] *Медицинский анамнез и лекарственные препараты:* Диарея, связанная с любым состоянием(ями), кроме карциноидного синдрома (включая, но не ограничиваясь ими, нарушение всасывания жира, нарушение всасывания желчных кислот, синдром короткого кишечника, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, инфекции, ВИПому, синдром Золлингера-Эллисона). Исключение составляли субъекты с предшествующей холецистэктомией или резекцией тонкой кишки при условии осуществления контроля диареи до выведения SRLs или если субъекты не принимали SRLs. Неконтролируемая/тяжелая диарея, связанная со значительным сокращением объема, обезвоживанием или гипотензией. По мнению исследователя для контроля симптомов карциноидного синдрома требовалась терапия второй линии (например, телотристан). Лечение с применением направленной против опухоли терапии <4 недель до скрининга или эмболизации печени, лучевая терапия, пептидная рецепторная радионуклидная терапия (PRRT) и/или циторедуктивное оперативное вмешательство <12 недель до скрининга. Оценка общего состояния по шкале Карновского <60%. Обширное хирургическое вмешательство в течение 8 недель до скрининга. Любое злокачественное новообразование за исключением соответствующей критериям включения NET, базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, которая считается клинически

излеченной, или карциномы шейки матки *in situ*. Ожидаемая продолжительность жизни <12 месяцев с момента скрининга. Сахарный диабет, который лечили инсулином менее чем за 6 недель до включения в исследование, или при изменении общей суточной дозы инсулина на >15% в течение 6 недель до скрининга. Плохо контролируемый сахарный диабет, определяемый как уровень гемоглобина A1c (HbA1c) $\geq 8,5\%$ (т.е. $\geq 69,5$ ммоль/моль) или расчетный уровень HbA1c на основе фруктозамина, если HbA1c не поддается оценке (например, из-за гемоглобинопатии). Текущее применение медицинских препаратов, которые являются сильными индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), в течение 2 недель до скрининга, поскольку они могут снижать системное воздействие палтусотина. Невозможность введения октреотида короткого действия (инъекции ацетата октреотида). Известная аллергия или гиперчувствительность к любому из исследуемых веществ или родственных соединений. Любые другие условия, которые по мнению исследователя могут помешать данному исследованию.

[00395] *Скрининговые тесты и оценки:* Активный COVID-19, подтвержденный или подозреваемый на основании ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2 и клинических симптомов. Интервал QT, скорректированный с применением формулы Фридеричиа (QTcF) >480 мсек (или QTcF >500 мсек при наличии полной блокады ножек пучка Гиса) или интервал PR >240 мсек во время скрининга на основе центрального показания в среднем 3 ЭКГ, каждая из которых разделена во времени примерно на 1 минуту после того, как субъект спокойно отдыхал в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 10 минут без значительной стимуляции (шум, телевизор и т. д.).

[00396] *Другие критерии:* Клинически значимое сопутствующее заболевание, в том числе, но не ограничиваясь ими, сердечно-сосудистое заболевание, расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², цирроз печени, исходный уровень АСТ и/или АЛТ >2×ВПН и/или общий билирубин >1,5×ВПН. К исследованию были допущены субъекты с ранее диагностированным синдромом Жильбера, который не сопровождался другими гепатобилиарными нарушениями и был связан с общим билирубином <3,5 мг/дл (<51,3 мкмоль/л).

Оценки, сообщаемые субъектом

[00397] Запланированные временные точки для всех оценок, сообщаемых субъектами, представлены в SOAs. При проведении указанных оценок во время одного и того же визита порядок был следующим: (1) электронный дневник симптомов, (2) общая оценка пациентом тяжести заболевания (PGI-S), (3) общая оценка пациентом изменения состояния (PGI-C), (4) Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L), (5) опросник для оценки качества жизни EORTC (Европейская организация исследования и лечения рака) QLQ - C30, (6) опросник для оценки качества жизни EORTC QLQ - GI.NET21, (7) функциональная оценка противоопухолевой терапии - показатель выраженности симптомов карциноидного синдрома (FACT - CSI) (Shaunfield S, Webster K A, Kaiser K, et al. (2021) Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Carcinoid Syndrome Symptom Index. *Neuroendocrinology* 111:850-862), и (8)

опросник о предпочтении в отношении лечения.

[00398] **Электронный дневник симптомов:** Субъектам было предложено заполнять электронный дневник симптомов, краткий дневник симптомов, ежедневно дома, начиная с первоначального скрининга и продолжая на протяжении всего скрининга, с недели 1 по неделю 12 (на протяжении фазы рандомизированного лечения и в начале фазы OLE), затем в течение остальной части фазы OLE дневник следовало заполнять ежедневно в течение 2 недель до визитов на неделе 18, 24, 36, 48 и 58 (или просто в течение недели 17-18, недели 23-24, недели 35-36, недели 47-48 и недели 57-58). Такой электронный дневник симптомов использовали для оценки понимания и соблюдения субъектом режима терапии, а также для измерения исходных симптомов в виде частоты актов дефекации (BMs) и частоты приливов, эпизодов неотложных позывов к дефекации и недержания кала, выраженности боли в животе и консистенции стула. Исходные симптомы в виде консистенции стула оценивались по Бристольской шкале, а боль в животе по шкале NRS.

[00399] Субъектам поручали заполнять дневник примерно в одно и то же время каждый вечер в течение указанных выше периодов. Сотрудники исследовательского центра проверяли соблюдение субъектом требований по самостоятельному заполнению электронного дневника, указанных в руководстве по ведению электронного дневника.

[00400] Субъектам было предложено фиксировать применение всех способов лечения симптомов, обострившихся на фоне лечения, в ежедневном электронном дневнике симптомов.

[00401] **Общие оценки пациентом изменения состояния и серьезности заболевания:** PGI-S позволяла оценивать восприятие субъектом общей тяжести заболевания путем применения 4-балльной вербальной рейтинговой шкалы (отсутствие симптомов, легкие симптомы, умеренные симптомы и тяжелые симптомы). PGI-C позволяла оценивать восприятие субъектом изменения тяжести заболевания путем применения 7-балльной вербальной рейтинговой шкалы (намного лучше, умеренно лучше, немного лучше, без изменений, немного хуже, умеренно хуже и намного хуже).

[00402] **EQ-5D-5L:** EQ-5D-5L (5 уровней тяжести EQ-5D), разработанный согласно Европейскому опроснику для оценки качества жизни (EuroQoL), представлял собой стандартизированный инструмент, который должен был заполнять субъект, для применения в качестве меры клинических результатов, применимой к широкому спектру состояний здоровья. Указанный опросник включал 5 категорий здоровья: мобильность, способность к самообслуживанию, способность выполнять обычные действия, боль и дискомфорт, а также беспокойство и депрессию. Основываясь на качественных и количественных исследованиях, проведенных группой EuroQoL, в каждой области существует 5 вариантов (уровней): «без проблем», «легкие проблемы», «умеренные проблемы», «серьезные проблемы» и «не поддающиеся решению/экстремальные проблемы». Используя наборы значений, ответы на все 5 категорий можно преобразовать в единый сводный показатель, индекс оценки общего состояния здоровья (диапазон: от 0

до 1). Более высокие значения индекса соответствовали лучшим состояниям здоровья.

[00403] **Опросник для оценки качества жизни EORTC QLQ - C30:** Опросник для оценки качества жизни EORTC QLQ - C30 использовали для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, у субъектов с раком. Опросник включал 28 вопросов для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, на каждый вопрос можно было ответить по шкале от 1 до 4. Более низкие баллы указывали на лучшее качество жизни. Имелось 2 дополнительных вопроса, 1 для оценки субъектами «общего состояния здоровья за последнюю неделю» и 1 для оценки субъектами «общего качества жизни за последнюю неделю». На каждый из указанных 2 вопросов можно было ответить по шкале от 1 до 7. Более высокие баллы указывали на лучшее качество жизни.

[00404] **Опросник по оценке качества жизни EORTC QLQ - GI.NET21:** Опросник для оценки качества жизни EORTC QLQ - GI.NET21 использовали для отслеживания симптомов у субъектов с нейроэндокринными карциноидами. Имелось примерно 21 вопроса, разделенных на категории «в течение последней недели» и «в течение последних 4 недель», которые использовали для отслеживания симптомов у субъектов. На каждый вопрос можно было отвечать по шкале от 1 до 4. Более низкие баллы указывали на лучшее качество жизни.

[00405] **FACT - CSI:** FACT-CSI представлял собой инструмент из 24 пунктов, который можно рассматривать как единый многомерный показатель симптомов, состоящий из следующих областей: физические симптомы, связанные с заболеванием, эмоциональные симптомы, связанные с заболеванием, побочные эффекты лечения и функциональное благополучие. Субъекты выбирали ответ на каждое утверждение по 5-балльной шкале Лайкерта в диапазоне от 0 (совсем нет) до 4 (очень плохо). Более низкий общий балл указывал на лучшее качество жизни (Shaunfield S, Webster K A, Kaiser K, et al. (2021) Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Carcinoid Syndrome Symptom Index. *Neuroendocrinology* 111:850-862).

[00406] **Опросник о предпочтении в отношении лечения:** Опросник о предпочтении в отношении лечения представлял собой один вопрос относительно предпочтительной для субъекта формы лечения, то есть ранее применявшиеся инъекции или пероральный исследуемый препарата (или без предпочтения).

[00407] Примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области техники, должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения карциноидного синдрома у человека, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной от примерно 40 мг/сутки до примерно 160 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

2. Способ по п. 1, в котором суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли содержит количество, эквивалентное примерно 40 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 70 мг/сутки, примерно 80 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки, примерно 100 мг/сутки, примерно 110 мг/сутки или примерно 120 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки или 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором лечение карциноидного синдрома у человека включает контроль симптомов карциноидного синдрома.

5. Способ по п. 4, в котором симптомы карциноидного синдрома включают степень тяжести диареи, частоту и интенсивность эпизодов приливов или их комбинации.

6. Способ по п. 5, в котором степень тяжести диареи включает количество актов дефекации в сутки, количество случаев водянистого стула, измеренного по Бристольской шкале кала, или и то и другое.

7. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором лечение карциноидного синдрома у человека включает снижение частоты появления обострившихся на фоне лечения симптомов карциноидного синдрома.

8. Способ по п. 7, в котором обострившиеся на фоне лечения симптомы включают ≥ 4 актов дефекации (BMs)/сутки в течение 2 последовательных дней или частоту приливов ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток.

9. Способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом фармацевтической композиции, содержащей 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил (соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль;

при этом человек с карциноидным синдромом ранее не подвергался лечению; или

при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина, и лечение с применением аналога соматостатина было прекращено и прошло достаточно времени для выведения аналога соматостатина из организма человека; и

при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной по меньшей мере примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

10. Способ по п. 9, в котором человек с карциноидным синдромом не подвергался лечению с применением терапии на основе аналога соматостатина и проявляет активную

симптоматику.

11. Способ по п. 10, в котором активная симптоматика включает в среднем ≥ 4 актов дефекации (BM)/сутки или >2 эпизодов приливов в течение по меньшей мере 2 суток в течение 2 недель.

12. Способ по п. 9, в котором карциноидный синдром у человека, который ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина, симптоматически контролировали с помощью аналога соматостатина.

13. Способ по п. 12, в котором «симптоматически контролируемый» включает в среднем <4 актов дефекации (BM)/сутки с ≤ 5 BMs в любой отдельный день и в среднем ≤ 2 эпизодов приливов/сутки в течение 2-недельного периода.

14. Способ по п. 12 или п. 13, в котором указанный аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

15. Способ по любому из п.п. 9-14, в котором лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки или 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

16. Способ по п. 15, в котором при наблюдении обострившихся на фоне лечения симптомов суточную дозу увеличивают на количество, эквивалентное примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

17. Способ по п. 16, в котором обострившиеся на фоне лечения симптомы включают ≥ 4 актов дефекации (BMs)/сутки в течение 2 последовательных дней или частоту приливов ≥ 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток.

18. Способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной от примерно 40 мг/сутки до примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А, при этом лечение карциноидного синдрома включает контроль симптомов карциноидного синдрома.

19. Способ по п. 18, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение частоты: ежедневных актов дефекации, эпизодов диареи, эпизодов недержания кала, покраснения кожи или их комбинации.

20. Способ по п. 18 или п. 19, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает лечение у человека диареи, эпизодов приливов или и то и другое.

21. Способ по п. 19 или п. 20, в котором указанная диарея представляет собой тяжелую диарею.

22. Способ по любому из п.п. 18-21, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение количества актов дефекации (BM) до менее чем 4 BM/сутки в течение 2 последовательных дней, снижение частоты приливов до менее чем 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток или и то и другое.

23. Способ по любому из п.п. 18-22, в котором суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли эквивалентна примерно 40 мг или примерно 80 мг

моногидрохлорида соединения А.

24. Способ по п. 23, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести диареи, эпизодов приливов или то и другое не уменьшается во время лечения с применением указанной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п. 23, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки.

26. Способ по п. 23, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

27. Способ лечения тяжелой диареи, эпизодов приливов или того и другого у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку, нуждающемуся в этом, начальной суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по п. 27, в котором начальная суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли эквивалентна примерно 40 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида соединения А.

29. Способ по п. 27 или п. 28, в котором начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести тяжелой диареи, эпизодов приливов или того и другого не уменьшается во время лечения с применением начальной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Способ по п. 27 или п. 28, в котором начальную суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки.

31. Способ по п. 27 или п. 28, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

32. Способ по любому из п.п. 27-31, в котором степень тяжести тяжелой диареи измеряют по количеству актов дефекации в сутки, количеству случаев водянистого стула, измеренному по Бристольской шкале кала, или по тому и другому.

33. Способ по любому из п.п. 27-31, в котором степень тяжести эпизодов приливов оценивают путем измерения уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в моче, уровней серотонина в плазме или по тому и другому.

34. Способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина; и

при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

35. Способ лечения карциноидного синдрома у человека с карциноидным синдромом, включающий пероральное введение человеку с карциноидным синдромом суточной дозы 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом человек с карциноидным синдромом ранее подвергался лечению с применением аналога соматостатина; и

при этом лечение начинают с суточной дозы, эквивалентной примерно 80 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

36. Способ по п. 34 или п. 35, в котором человек с карциноидным синдромом отвечал на лечение с применением аналога соматостатина и переносил такое лечение.

37. Способ по любому из п.п. 34-36, в котором симптомы карциноидного синдрома ранее контролировали с помощью терапии на основе октреотида или ланреотида.

38. Способ по любому из п.п. 34-37, в котором человек с карциноидным синдромом не поддается лечению с применением аналога соматостатина, при этом указанный аналог соматостатина представляет собой октреотид, ланреотид или пасиреотид.

39. Способ по любому из п.п. 34-38, в котором лечение карциноидного синдрома включает контроль симптомов карциноидного синдрома.

40. Способ по п. 39, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение частоты: ежедневных актов дефекации, эпизодов диареи, эпизодов недержания кала, покраснения кожи или их комбинации.

41. Способ по п. 39 или п. 40, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает лечение у человека диареи, эпизодов приливов или и то и другое.

42. Способ по п. 41, в котором указанная диарея представляет собой тяжелую диарею.

43. Способ по п. 42, в котором степень тяжести диареи включает количество актов дефекации в сутки, количество случаев водянистого стула, измеренного по Бристольской шкале кала, или и то и другое.

44. Способ по любому из п.п. 39-43, в котором контроль симптомов карциноидного синдрома включает снижение количества актов дефекации (ВМ) до менее чем 4 ВМ/сутки

в течение 2 последовательных дней, снижение частоты приливов до менее чем 3 эпизодов приливов/сутки в течение по меньшей мере 1 суток или и то и другое.

45. Способ по любому из п.п. 34-44, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки, если степень тяжести диареи, эпизодов приливов или то и другое не уменьшается во время лечения с применением указанной суточной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

46. Способ по любому из п.п. 34-44, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки.

47. Способ по любому из п.п. 34-44, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на величину приращения суточной дозы, эквивалентную примерно 40 мг/сутки, при этом лечение продолжают с применением суточного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентного примерно 80 мг или примерно 120 мг моногидрохлорида соединения А.

48. Способ по любому из п.п. 1-47, в котором концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в сыворотке человека до лечения с помощью соединения А составляет более примерно >280 мкмоль/л.

49. Способ по любому из п.п. 1-48, в котором лечение с помощью соединения А или его фармацевтически приемлемой соли прекращают, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

50. Способ по любому из п.п. 1-48, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли уменьшают, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Способ по любому из п.п. 1-48, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли уменьшают на количество, эквивалентное примерно 40 мг моногидрохлорида соединения А, если человек не переносит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Способ по любому из п.п. 1-51, в котором:

соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме одной или более таблеток, содержащих высушенную распылением твердую дисперсию моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила;

один или более дополнительных фармацевтически приемлемых ингредиентов; и необязательно один или более пленкообразователей.

53. Способ по п. 52, в котором высушенная распылением твердая дисперсия содержит:

(а) моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-

6-ил]-2-гидроксибензонитрила; и

(b) фармацевтически приемлемый полимер;

при этом моногидрохлорид 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

54. Способ по п. 52 или п. 53, в котором один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов выбраны из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению.

55. Способ по любому из п.п. 52-54, в котором один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов включают микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, прежелатинизированный крахмала, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

56. Способ по любому из п.п. 52-55, в котором каждая таблетка содержит от примерно 2% по массе до примерно 20% по массе моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила.

57. Способ по любому из п.п. 52-56, в котором каждая таблетка содержит примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 40 мг, примерно 60 мг или примерно 80 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила.

58. Способ по любому из п.п. 52-56, в котором каждая таблетка содержит примерно 10 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила.

59. Способ по любому из п.п. 52-56, в котором каждая таблетка содержит примерно 20 мг моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила.

60. Способ по любому из п.п. 52-59, в котором одну или более таблеток вводят по меньшей мере за 30 минут до еды.

61. Способ по любому из п.п. 52-59, в котором одну или более таблеток вводят по меньшей мере за 60 минут до еды.

62. Способ по любому из п.п. 52-61, в котором одну или более таблеток вводят со стаканом воды на голодный желудок по меньшей мере за 30 минут до еды.

63. Способ по любому из п.п. 52-62, в котором биодоступность моногидрохлорида 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила по существу не зависит от совместного введения ингибиторов протонной помпы, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или антацидов.

64. Способ по любому из п.п. 1-63, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль не вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

65. Способ по любому из п.п. 1-64, в котором если соединение А или его

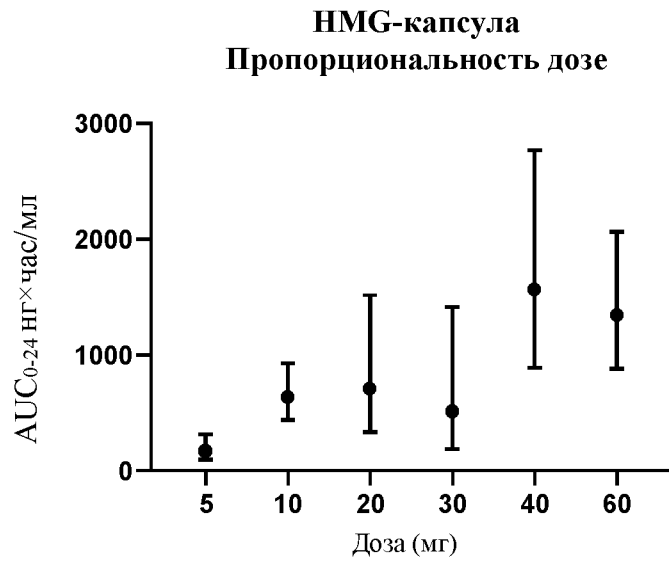
фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с лекарственным средством, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащую введению, увеличивают.

66. Способ по п. 65, в котором суточную дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли увеличивают на количество, эквивалентное примерно 10 мг/сутки, примерно 20 мг/сутки, примерно 30 мг/сутки или примерно 40 мг/сутки моногидрохлорида соединения А.

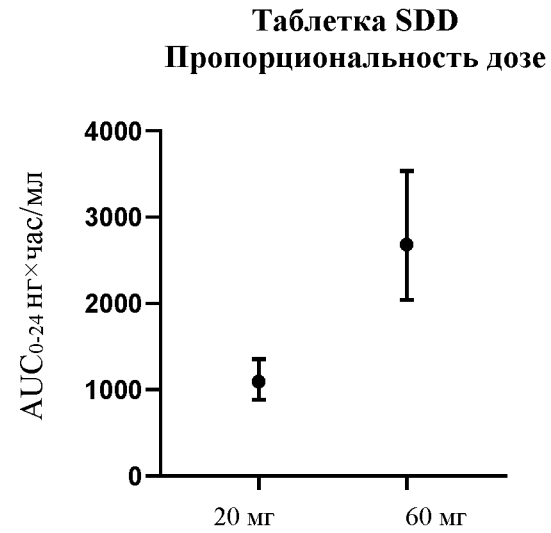
67. Способ по любому из п.п. 64-66, в котором лекарственное средство, которое изменяет рН в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включает ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов или антациды.

По доверенности

Фиг. 1

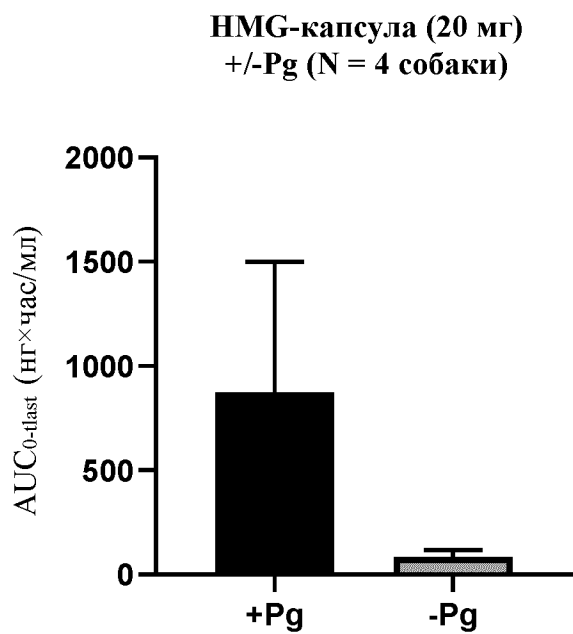


Примечание: субъекты воздерживались от приема пищи в течение ночи и 4 часа после введения дозы.
20 мг: N = 5; 5, 30, 40 и 60 мг: N = 6; 10 мг: N = 12
Первичные данные: CRN00808-01

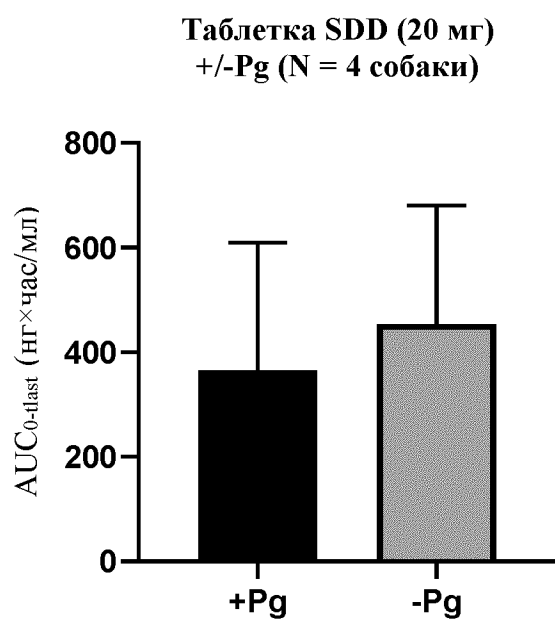


Примечание: субъекты воздерживались от приема пищи в течение ночи и 2 часа после введения дозы.
20 мг и 60 мг: N = 11
Первичные данные: CRN00808-07

Фиг. 2

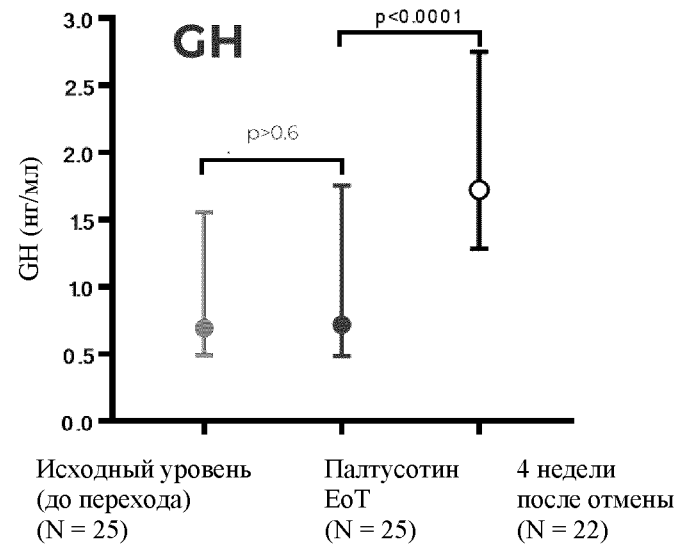
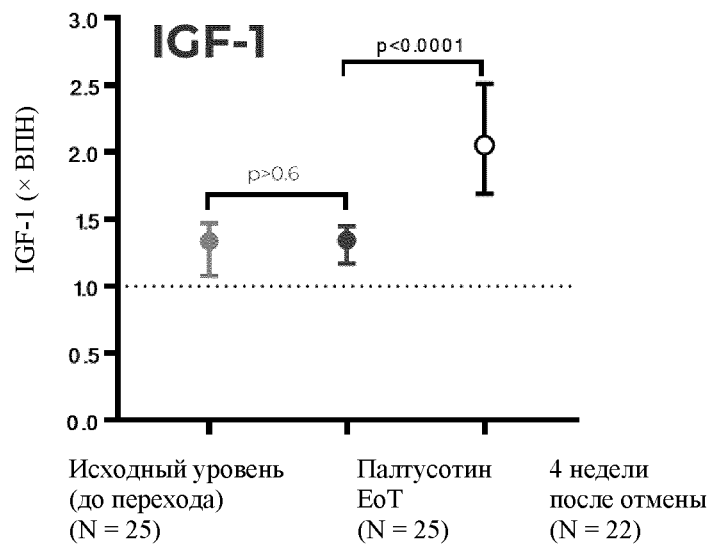


Pg = пентагастрин
Первичные данные: 411291-2017033001-ДПК (2017-ПК-074)



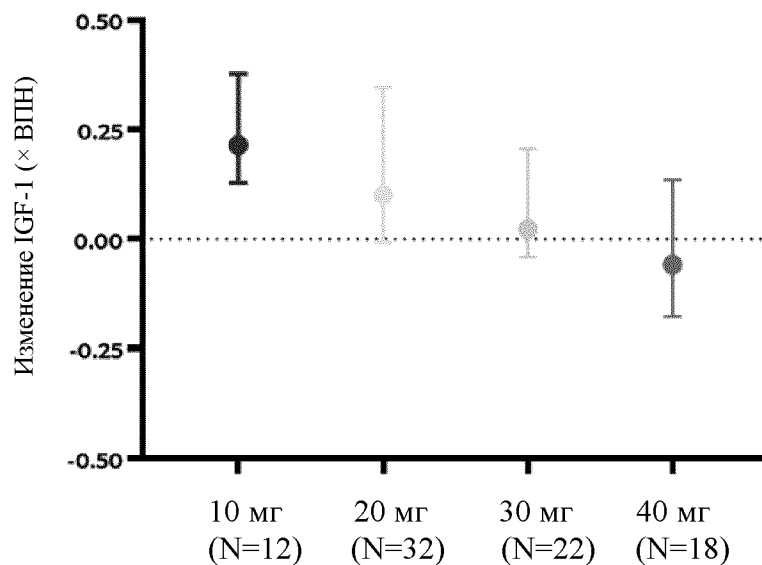
Pg = пентагастрин
Первичные данные: 409743-2019011101-ДПК (2019-ПК-026)

Фиг. 3

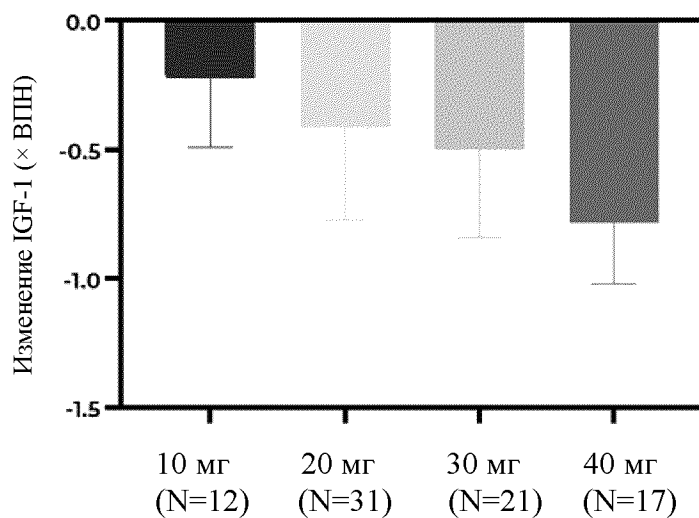


Фиг. 4

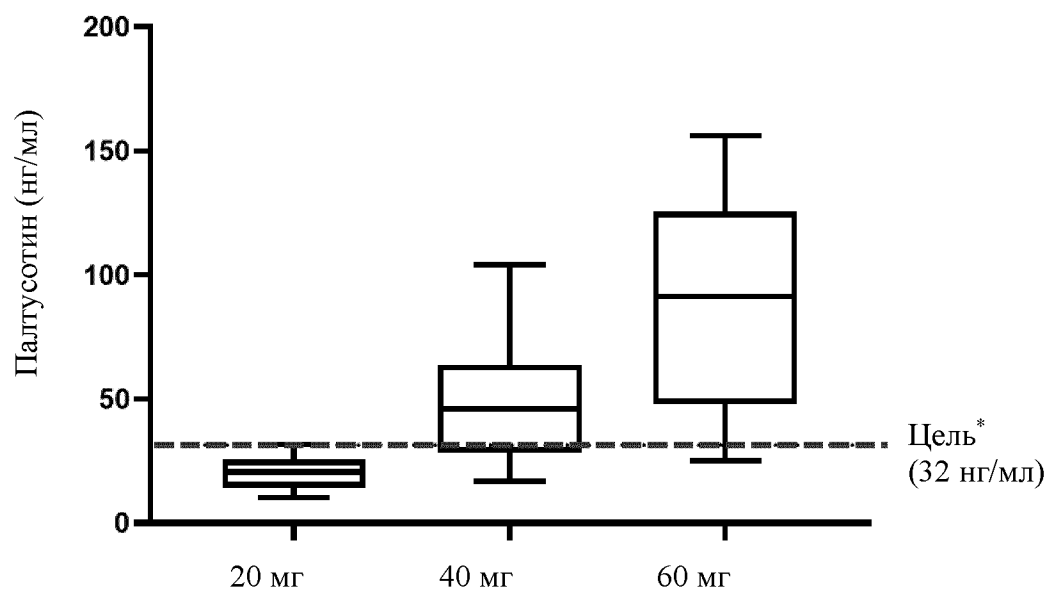
Переход от инъекционного SRL к палтусотину:
Изменение IGF-1 от исходного уровня к равновесному состоянию
при указанной дозе



Величина активности палтусотина:
Изменение IGF-1 от равновесного состояния до 4 недель
после выведения



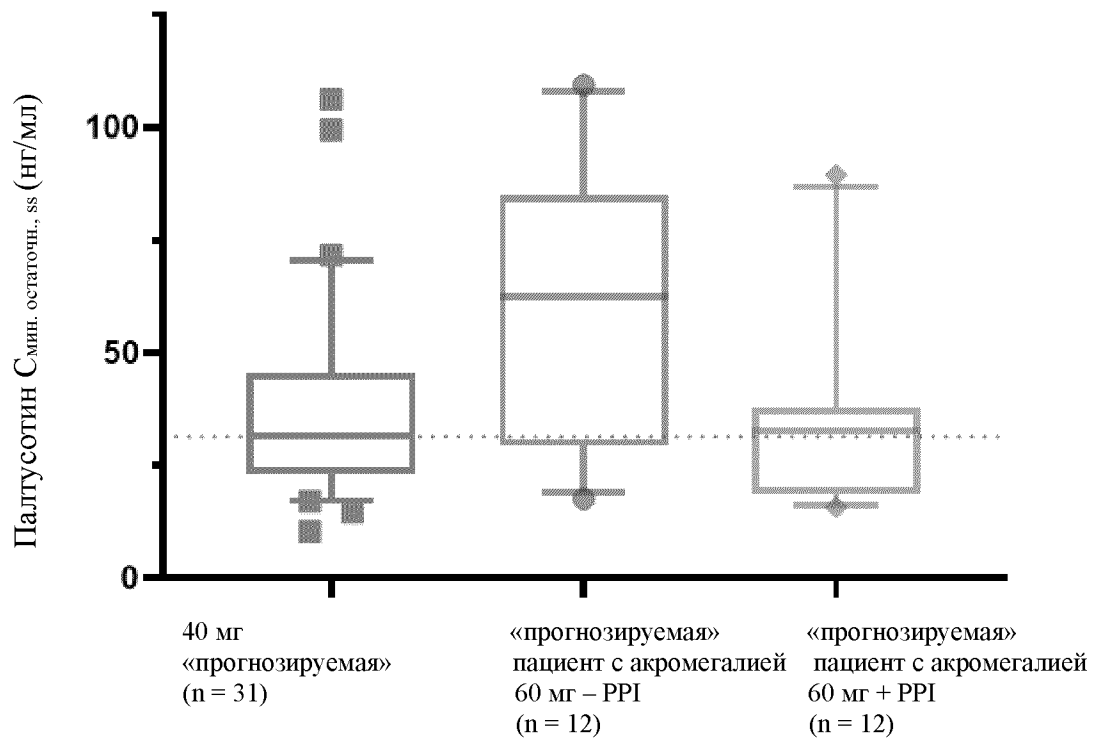
Фиг. 5



*Цель = Наблюдаемая средняя минимальная остаточная концентрация для супрессии IGF-1, сравниваемая с концентрацией LA-SRLs у пациентов с акромегалией

Фиг. 6

**Палтусотин $C_{\text{мин. остаточн., ss}}$
(Размах = 10-90 процентиль)**



....медианное значение прогнозируемой $C_{\text{мин. остаточн., ss}}$ у пациентов с акромегалией, принимавших НМГ-капсулу 40 мг через 2 часа после введения дозы натошак