

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048689**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.12.25

(21) Номер заявки
201791095

(22) Дата подачи заявки
2015.11.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **62/080,985; 62/166,572; 62/251,903**

(32) **2014.11.17; 2015.05.26; 2015.11.06**

(33) **US**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/US2015/061194**

(87) **WO 2016/081523 2016.05.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US); ЭИСАИ Ар
энд Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.
(JP)**

(72) Изобретатель:
**Кайльхак Хайке, Труитт Бретт (US),
Сузуки Юта, Мурасе Цукаса, Сиката
Футоси (JP)**

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

(56) COPELAND, R. A. et al., "EZH2 Inhibitor EPZ-6438 (E7438) in Non-Hodgkin Lymphoma: Pre-Clinical Models and Early Clinical Observations" [retrieved from internet on 14/01/2015] <URL: <http://www.epizyme.com/wp-content/uploads/2014/08/ASH-Lymphoma-Conference-Copeland-FINAL.pdf>>, published on 12 August 2014 [Slide 1, Title: Slide 10; Slide 12; Slide 13]

WO-A1-2014100080

WO-A2-2014062720

WO-A1-2013155464

WO-A1-2013138361

KNUTSON, S. K. et al., "Selective Inhibition of EZH2 by EPZ-6438 Leads to Potent Antitumor Activity in EZH2-Mutant Non-Hodgkin Lymphoma", *Molecular Cancer Therapeutics*. 2014, vol. 13, no. 4, pages 842-854 [Abstract; Pages 843-851, materials and methods; Page 848-849, Oral administration of EPZ-6438 leads to target inhibition in EZH2-mutant xenograft models in mice; Page 853, final paragraph]

SANDEEP, N. et al., "Immediate Drug Release Dosage Form: A Review", *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013, vol. 3, no. 2, pages 155-161 [Page 157, "Super Disintegrants"]

WO-A1-2015195848

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор(ы) гистонметилтрансферазы EZH2 человека, и способам терапии рака с применением ингибитора(ов) EZH2.

B1**048689****048689****B1**

Родственные заявки

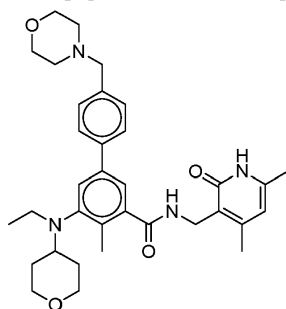
Настоящая заявка заявляет приоритет и преимущество согласно заявкам на выдачу патентов США № 62/080985, поданной 17 ноября 2014 г., 62/166572, поданной 26 мая 2015 г., и 62/251903, поданной 6 ноября 2015 г., содержание каждой из которых включено в данный документ в полном объеме с помощью ссылки.

Предпосылки создания изобретения

EZH2, гистонметилтрансфераза, ассоциирован с различными видами рака. В частности, мутации и/или повышенная активность EZH2 были обнаружены при ряде видов рака, таких как лимфомы, лейкозы и рак молочной железы. Существует постоянная потребность в новых средствах в качестве ингибиторов EZH2 для применения при лечении рака.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27). Способ включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



(I),

где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения указанному субъекту. Все используемые в данном документе выражения "соединение формулы (I)", "соединение 1" и "EPZ-6438" относятся к одному и тому же соединению и могут использоваться взаимозаменяемо.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл после для каждого 1 мг EPZ-6438).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения C_{max} , биоэквивалентного среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с

терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает медианное значение T_{max} , составляющее от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч.

В настоящем изобретении также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту.

Дополнительно, в настоящем изобретении также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения субъекту.

В еще одном аспекте настоящего изобретения также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438).

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения C_{max} , биоэквивалентного среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает медианное значение T_{max} , составляющее от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч.

Еще настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту.

В настоящем изобретении также предусматривают лекарственную форму для перорального применения для лечения рака (например, солидной опухоли, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), содержащую терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения субъекту-человеку.

В другом аспекте в данном документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл после для каждого 1 мг EPZ-6438).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения C_{max} , биоэквивалентного среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

Также в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту-человеку.

Настоящее изобретение также относится к твердому фармацевтическому составу, содержащему терапевтическое средство и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, где терапевтическое средство представляет собой соединение 1, его соль и их комбинацию, и концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна приблизительно 35-65 вес.% соединения 1. В определенных вариантах осуществления концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна приблизительно 1-99, 10-90, 20-80, 30-70 или 35-65 вес.% соединения 1. В определенных вариантах осуществления концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна приблизительно 50, 55 или 60 вес.% соединения 1. В одном варианте осуществления фармацевтический состав представлен в твердой стандартной лекарственной форме. В одном варианте осуществления фармацевтический состав представляет собой стандартный лекарственный состав для перорального применения. В одном варианте осуществления фармацевтический состав представлен в виде таблетки.

Настоящее изобретение также относится к твердому фармацевтическому составу, содержащему терапевтическое средство (например, соединение 1 или его соль или их комбинацию) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, кроскармеллозы натрия или гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и их комбинации. В одном варианте осуществления вспомогательные средства выбраны из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы или кроскармеллозы натрия и их комбинации. В одном варианте осуществления вспомогательные средства выбраны из натрия крахмалгликолята или кармеллозы и их комбинации. В одном варианте осуществления твердый фармацевтический состав дополнительно включает лактозу, гидроксипропилцеллюлозу или стеарат магния или их комбинацию.

Настоящее изобретение также относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство и средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства, где терапевтическое средство выбрано из соединения 1, его соли и их комбинации.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического состава или композиции, раскрытых в данном документе.

Способ включает:

а) смешивание терапевтического средства, разбавителя, разрыхлителя и необязательно смазывающего вещества с образованием первой смеси, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из соединения 1, его соли и их комбинации.

Способ необязательно включает одну или несколько следующих стадий:

b) добавления водного раствора, или органического раствора на основе растворителя (например, IPA, EtOH и т.д.), или смеси органического/водного растворов (например, 1:1 EtOH:вода), содержащих связующее вещество для первой смеси с образованием второй смеси;

c) гранулирования второй смеси с образованием влажного гранулированного материала;

d) высушивания влажного гранулированного материала с образованием сухого гранулированного материала;

e) грохочения сухого гранулированного материала с получением отсортированного по размеру гранулированного материала;

f) смешивания отсортированного по размеру гранулированного материала со смазывающим веществом и вторым разрыхлителем с образованием третьей смеси;

g) прессования третьей смеси с образованием таблеток; и

h) нанесения покрывающей суспензии на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического состава, раскрытого в данном документе.

Способ включает:

a) смешивание терапевтического средства, разбавителя и разрыхлителя с образованием первой смеси, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из соединения 1, его соли и их комбинации.

Способ необязательно включает одну или несколько следующих стадий:

b) гранулирования первой смеси до сухого гранулированного материала;

c) грохочения сухого гранулированного материала;

f) смешивания отсортированного по размеру гранулированного материала со смазывающим веществом и вторым разрыхлителем с образованием третьей смеси;

g) прессования третьей смеси с образованием таблеток; и

h) нанесения покрывающей суспензии на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием.

Несмотря на то, что способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на выдачу патентов, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены с помощью ссылки. Ссылки, приводимые в данном документе, не признаются известным уровнем техники для заявляемого изобретения. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Любой из вышеприведенных аспектов и вариантов осуществления может быть объединен с любым другим аспектом или вариантом осуществления.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующих подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1A и 1B представляют собой графики средней концентрации EPZ-6438 в плазме крови в зависимости от временных профилей после введения EPZ-6438 дважды в день: (A) на 1 день и (B) на 15 день.

Фиг. 2 представляет собой график среднего значения молярного соотношения воздействия метаболита-к-исходному соединению (ER-897387/EPZ-6438) после введения единичной дозы (1 день) и многократных доз (15 день) дважды в день.

Фиг. 3A представляет собой график максимального изменения опухоли в зависимости от дозы, и в противовес фиг. 3B представляет собой график максимального изменения опухоли в зависимости от установившегося состояния (15 день).

Фиг. 4 представляет собой графическое изображение, на котором показан средний процентное количество положительно окрашенных в отношении H3K27Me3 клеток в образцах, полученных при биопсии кожи (C1D1=1 цикл, 1 день, исходный уровень перед введением доз; C2D1=2 цикл, 1 день).

Фиг. 5 представляет собой график процентного изменения от исходного уровня количества положительно окрашенных в отношении H3K27Me3 клеток при биопсии кожи в зависимости от дозы EPZ-6438.

Фиг. 6 представляет собой график максимального процентного изменения опухоли в зависимости от процентного изменения от исходного уровня количества положительно окрашенных H3K27Me3 клеток при биопсии кожи.

Фиг. 7 представляет собой график, на котором показана корреляцию между процентным изменением от исходного уровня количества положительно окрашенных в отношении H3K27Me3 клеток в образцах, полученных при биопсии кожи, и воздействием EPZ-6438. (Линия представляет собой соответствие с моделью ингибирующей PK/PD).

Фиг. 8 представляет собой блок-схему варианта осуществления способа получения таблеток с пленочным покрытием, содержащих EPZ-6438.

Фиг. 9 представляет собой график, на котором показаны профили растворения таблеток, содержа-

ших 50 мг, 100 мг и 200 мг EPZ-6438 ($n=6$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), ацетатный буфер с pH 4,5, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 10 представляет собой график, на котором показаны профили растворения таблеток, содержащих 50 мг, 100 мг и 200 мг EPZ-6438 ($n=6$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), 0,1 н. HCl, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 11 представляет собой график, на котором показаны профили растворения различных составов с EPZ-6438 ($n=2$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), 0,1 н. HCl, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 12 представляет собой график, на котором показаны профили растворения различных составов с EPZ-6438 ($n=2$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), 0,1 н. HCl, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 13 представляет собой график, на котором показаны профили растворения различных составов с EPZ-6438 ($n=2$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), ацетатный буфер с pH 4,5, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 14 представляет собой график, на котором показаны профили растворения различных составов с EPZ-6438 ($n=2$, средняя величина), способ с использованием лопастной мешалки (аппарата 2 из USP <711>), ацетатный буфер с pH 4,5, 900 мл, 50 об./мин.

Фиг. 15А представляет собой серию графиков средней концентрации EPZ-6438 в плазме крови в зависимости от временных профилей после введения EPZ-6438 дважды в день, на 1 день и 15 день.

Фиг. 15В представляет собой серию фотографий, на которых продемонстрирована фармакодинамика EPZ-6438 в коже.

Фиг. 15С представляет собой график, на котором продемонстрирована корреляция между ингибированием метилирования гистона и воздействием EPZ-6438.

Фиг. 16А-16F представляют собой серии графиков или изображений из анализа с помощью усовершенствованной техники обработки изображения триметилирования H3K27 в коже от субъектов, которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостат.

Подробное описание изобретения

Гистонметилтрансферазы (HMT) играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов. В частности, HMT участвуют в регуляции клеточного деления и клеточной дифференцировки. HMT опосредуют метилирование гистонов, ассоциированных с определенными генами. В зависимости от аминокислотных остатков, которые метилированы, событие метилирования может сигнализировать либо о событии сайленсинга, либо о событии активации ассоциированного гена. Примеры маркера сайленсинга включают триметилирование H3K27; тогда как, триметилирование H3K4 приводит к сигналу активации гена. Многие регуляторы контрольных точек клеточного цикла и гены-онкосупрессоры существуют в "бивалентном" состоянии, при котором они содержат как активирующие модификации гистонов (например, H3K27me3), так и подавляющие модификации гистонов (например, H3K4me3). Гены в бивалентном состоянии готовы подвергаться либо активации, либо подавлению в зависимости от внешних факторов. EZH2 регулирует бивалентные гены, участвующие в дифференцировке и созревании В-клеток, в том числе CDKN1, PRDM1 и IRF4.

EZH2 представляет собой гистонметилтрансферазу, которая является каталитической субъединицей комплекса PRC2, который катализирует моно-, ди- и триметилирование лизина 27 гистона H3 (H3-K27). Триметилирование гистона H3-K27 представляет собой механизм подавления транскрипции конкретных генов, которые приближены к сайту модификации гистона. Как известно, данное триметилирование является раковым маркером с измененной экспрессией при раке, таком как рак предстательной железы (см., например, публикацию заявки на выдачу патента США № 2003/0175736; полное содержание которой включено в данный документ с помощью ссылки). При помощи других исследований получили подтверждение функциональной связи между нарушенной регуляцией экспрессии EZH2, транскрипционной репрессией и неопластической трансформацией. Varambally et al. (2002) *Nature* 419 (6907): 624-9, Kleer et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (20):11606-11.

Активность метилирования EZH2 играет важную роль в регуляции и активации В-клеток в герминативном центре. Уровни белка EZH2 повышаются вслед за активацией В-клеток. После активации В-клетки находятся в герминативном центре лимфоидных органов, где происходит соматическая сверхмутация, процесс, ассоциированный с репрессией антиапоптозных генов и регуляторов контрольных точек. События метилирования EZH2 целенаправленно воздействуют на гены, которые задействованы в пролиферации, дифференцировке и созревании В-клеток, в том числе CDKN1A (роль в клеточной пролиферации), PRDM1 (роль в дифференцировке В-клеток) и IRF4 (роль в дифференцировке В-клеток).

После созревания и выхода В-клеток из герминативного центра, происходит снижение уровней EZH2 в В-клетках. Однако присутствие и активность EZH2 после созревания В-клеток ассоциированы с несколькими видами лимфом, включая В-клеточную лимфому, происходящую из герминативного центра, в том числе. Аберрантная активация EZH2 обнаружена при трех распространенных подтипах лимфом, происходящих из герминативных клеток: фолликулярной лимфоме (FL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, сходной с В-клеточной лимфомой, происходящей из герминативного центра

(GCB DLBCL), и лимфоме Беркитта. Аберрантная активация EZH2 также обнаружена при первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (PMBCL).

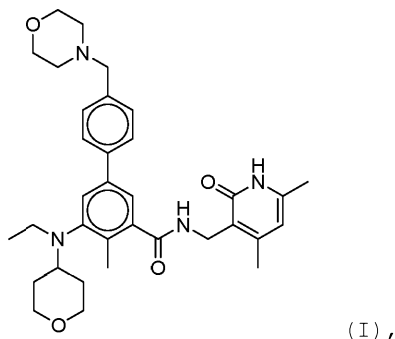
Генетические изменения в гене EZH2 ассоциированы с измененными паттернами метилирования гистонов. Например, определенные точечные мутации в EZH2 ассоциированы с измененным метилированием H3K4 при DLBCL; кроме того, хромосомная транслокация и слияние, SSX:SS18, ассоциированы с измененным метилированием H3K27 при синовиальной саркоме. Мутации EZH2, приводящие к конверсии аминокислоты Y641 (соответствующей Y646, каталитический домен) любой из F, N, H, S или C, приводят к гипертриметилированию H3K27 и запускают лимфомагенез.

Дополнительные генетические изменения, которые влияют на метилирование H3K27, включают мутации в SET-домене EZH2, сверхэкспрессию EZH2, сверхэкспрессию других субъединиц PRC2, потерю функциональных мутаций гистонацетилтрансфераз (HAT) и потерю функции MLL2. Клетки, которые являются гетерозиготными по мутации Y646 EZH2, приводят к гипертриметилированию H3K27 относительно клеток, которые являются гомозиготными дикого типа (WT) по белку EZH2, или клеток, которые являются гомозиготными по мутации Y646.

EPZ-6438 (соединение 1) представляет собой низкомолекулярный ингибитор EZH2, каталитической субъединицы участвующего в репрессии транскрипции комплекса 2, который метилирует H3K27. Гипертриметилирование H3K27 (H3K27Me3) является онкогенным при различных злокачественных новообразованиях, включая подгруппы неходжкинской лимфомы (NHL) с мутантным EZH2. Ингибирование H3K27Me3 с помощью EPZ-6438 приводит к уничтожению клеток лимфомы с мутантом EZH2, а другие ингибиторы EZH2 проявляют активность в моделях NHL с мутантом EZH2 и EZH2 WT. Кроме того, опухоли без INI1, субъединицы ремоделирующего хроматин комплекса SWI/SNF, оказались зависимыми от EZH2. Показано, что EPZ-6438 индуцирует апоптоз и дифференцировку в *in vitro* моделях злокачественной рабдоидной опухоли (MRT) с удаленным INI1 и у мышей, несущих ксенотрансплантаты MRT.

Данное изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении того, что с помощью ингибиторов энхансера гомолога 2 белка Zeste (EZH2) можно эффективно лечить рак(виды рака), например рак(виды рака), который(ые) характеризуется(ются) аберрантным метилированием H3-K27.

Аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или облегчению способа лечения рака (например, солидной опухоли, В-клеточной лимфомы или рака с аберрантным метилированием H3-K27). Способ включает пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения указанному субъекту.

Все используемые в данном документе выражения "соединение формулы (I)", "соединение 1" и "EPZ-6438" относятся к одному и тому же соединению и могут использоваться взаимозаменяемо.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с аберрантным метилированием H3-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с аберрантным метилированием

НЗ-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $C_{\max}$, биоэквивалентное среднему значению $C_{\max}$, составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с аберрантным метилированием НЗ-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $C_{\max}$, биоэквивалентного среднему значению $C_{\max}$, составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предусматривают способ лечения рака (например, солидной опухоли на поздней стадии, В-клеточной лимфомы или рака с аберрантным метилированием НЗ-K27), включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает медианное значение $T_{\max}$, составляющее от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч.

В настоящем изобретении также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту.

Дополнительно, в настоящем изобретении также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения субъекту.

В еще одном аспекте настоящего изобретения также предусматривают способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438).

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение $C_{\max}$, биоэквивалентное среднему значению $C_{\max}$, составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $C_{\max}$, биоэквивалентного среднему значению $C_{\max}$, составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 или его мутанта, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает медианное значение $T_{\max}$, составляющее от приблизительно

1 ч до приблизительно 2 ч.

Еще настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, лекарственной формы с терапевтически эффективным количеством EPZ-6438, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту.

В настоящем изобретении также предусматривают лекарственную форму для перорального применения для лечения рака (например, солидной опухоли, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27), содержащую терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 337 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл (например, от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл или от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл), после введения субъекту-человеку.

В другом аспекте в данном документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентного среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 4 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 (например, от приблизительно 7 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 8 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, от приблизительно 9 нг·ч/мл до приблизительно 12 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438 или от приблизительно 9,7 нг·ч/мл до приблизительно 11,8 нг·ч/мл для каждого 1 мг EPZ-6438).

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 102 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл (например, от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл или от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл).

В еще одном аспекте в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу для обеспечения среднего значения C_{max} , биоэквивалентного среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 1,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438, например от приблизительно 2,2 нг/мл до приблизительно 2,6 нг/мл для каждого 1 мг EPZ-6438.

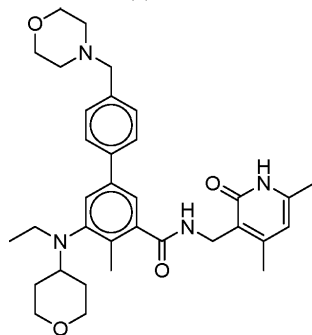
Также в настоящем документе предусмотрена лекарственная форма для перорального применения для лечения солидной опухоли на поздней стадии или В-клеточной лимфомы, содержащая терапевтически эффективное количество EPZ-6438 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, где указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, составляющее по меньшей мере приблизительно 1170 нг·ч/мл, например по меньшей мере приблизительно 4421 нг·ч/мл, после введения субъекту-человеку.

Выражение "биоэквивалентный" или "биоэквивалентность" является специальным термином, и предполагают, что его уточняют в соответствии с Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 34th Edition, которое опубликовано Министерством здравоохранения и социальных служб США и общеизвестно как "Оранжевая книга". Биоэквивалентность различных составов одного и того же лекарственного вещества предполагает эквивалентность в отношении скорости и степени абсорбции лекарственного средства. Степень и скорость абсорбции испытуемого состава сравнивают с эталонным составом, чтобы определить, являются ли эти два состава биоэквивалентными. Стандартное исследование биоэквивалентности проводят перекрестным путем при помощи всестороннего тестирования, которое предусматривает введение единичных доз испытуемого и эталонного лекарственных средств нескольким добровольцам, обычно от 12 до 24 здоровым нормальным взрослым людям, а затем измерение уровня лекарственного средства в крови или плазме крови с течением времени. Подробные инструкции для установления биоэквивалентности состава эталонному составу были опубликованы службой дженериковых лекарственных средств FDA, отделением по биоэквивалентности.

Две лекарственные формы, скорость и степень абсорбции которых отличаются на -20%/+25% или менее, обычно считаются "биоэквивалентными". Другой подход для вычисления средней биоэквива-

лентности предполагает расчет 90%-ного доверительного интервала для соотношения средних величин (средние геометрические популяции) измерений для испытуемого и эталонного продуктов. Для установления ВЕ, рассчитанный доверительный интервал должен находиться в пределах, как правило, 80-125% для соотношения средних величин продукта. В дополнение к этому общему подходу для установления биоэквивалентности могут быть пригодны другие подходы, в том числе: (1) логарифмическое преобразование фармакокинетических данных, (2) способы оценки эффектов последовательности и (3) способы оценки "выпадающих" данных. Например, в вышеуказанном (1) доверительный интервал должен находиться в пределах, как правило, 80-125% для разницы в среднем значении логарифмически преобразованного параметра РК.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему терапевтическое средство и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, где терапевтическое средство представляет собой соединение 1



("соединение 1")

или его соль или их комбинацию, и концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна приблизительно 35-65 вес.% соединения 1.

Настоящее изобретение относится к составу с немедленным высвобождением, содержащему соединение 1 или его соль. В вариантах осуществления состав с немедленным высвобождением высвобождает терапевтическое средство в течение короткого периода времени (например, не менее 80% терапевтического средства, включенного в состав, высвобождается за 60 мин). В определенных вариантах осуществления состав с немедленным высвобождением высвобождает по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства за 60 мин в среде, имеющей значение pH в диапазоне от 1 до 6,8 (например, pH 1,2). В определенных вариантах осуществления состав с немедленным высвобождением высвобождает по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства за 45 мин в среде, имеющей значение pH в диапазоне от 1 до 6,8 (например, pH 1,2). В определенных вариантах осуществления состав с немедленным высвобождением представлен в виде таблетки.

Состав по настоящему изобретению, когда это применимо, может включать один или несколько из приведенных ниже признаков.

Например, концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна от приблизительно 40 вес.% до приблизительно 60 вес.% соединения 1.

Например, концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна от приблизительно 45 вес.% до приблизительно 55 вес.% соединения 1.

Например, концентрация терапевтического средства в составе эквивалентна от приблизительно 47 вес.% до приблизительно 50 вес.% соединения 1.

Например, терапевтическое средство представляет собой соль соединения 1, например бромистоводородную (HBr) соль, такую как монобромистоводородная соль.

Например, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств включают разбавитель(и), разрыхлитель(и) и связующее(ие) вещество(а).

Например, состав содержит от приблизительно 10 вес.% до приблизительно 20 вес.% разбавителя, например приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 вес.%.

Например, общая концентрация терапевтического средства и разбавителя составляет приблизительно 60-80 вес.%, например приблизительно 65, 67,5, 70, 72,5, 75 или 80 вес.%.

Например, разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

Например, состав содержит от приблизительно 15 вес.% до приблизительно 25 вес.% разрыхлителя, например приблизительно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 вес.%.

Например, разрыхлитель содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолат или их комбинацию.

Например, состав содержит от приблизительно 1 вес.% до приблизительно 10 вес.% связующего вещества, например приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 вес.%.

Например, связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

Например, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств дополни-

тельно содержат смазывающее вещество.

Например, состав содержит от приблизительно 0,5 вес.% до приблизительно 5 вес.% смазывающего вещества, например приблизительно 0,5, 0,7, 0,9, 1, 2, 3, 4 или 5 вес.%.

Например, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Например, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств дополнительно содержат покрывающую композицию.

Например, состав содержит от приблизительно 1 вес.% до приблизительно 10 вес.% покрывающей композиции, например приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 вес.%.

Например, покрывающая композиция представляет собой водорастворимую покрывающую композицию с немедленным высвобождением.

Например, покрывающая композиция содержит гипромеллозу.

Например, покрывающая композиция дополнительно содержит тальк и макрогол.

Например, покрывающая композиция дополнительно содержит окрашивающее вещество, например диоксид титана, оксид железа (III) или оба.

Например, покрывающая композиция содержит одно или несколько из: поливинилового спирта, гипромеллозы, талька и макрогола. Например, покрывающая композиция дополнительно содержит диоксид титана и/или оксид железа (III). Например, покрывающая композиция представляет собой Opadry 03F45063 RED.

Например, состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 40-60 вес.% соединения 1, приблизительно 10-20 вес.% разбавителя, приблизительно 15-25 вес.% разрыхлителя, приблизительно 1-10 вес.% связующего вещества, приблизительно 0,5-5 вес.% смазывающего вещества и приблизительно 1-10 вес.% покрывающей композиции. Например, состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 40-60 вес.% соединения 1, приблизительно 12-18 вес.% разбавителя, приблизительно 18-23 вес.% разрыхлителя, приблизительно 2-6 вес.% связующего вещества, приблизительно 1-3 вес.% смазывающего вещества и приблизительно 2-6 вес.% покрывающей композиции.

Например, состав состоит из терапевтического средства, моногидрата лактозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолята, гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния. Например, состав состоит из количества терапевтического средства, эквивалентного приблизительно 35-65 вес.%, или 40-60 вес.%, или 45-55 вес.% соединения 1, приблизительно 10-20 вес.% моногидрата лактозы, приблизительно 11-19 вес.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, приблизительно 3-7 вес.% натрия крахмалгликолята, приблизительно 1-10 вес.% гидроксипропилцеллюлозы и приблизительно 0,5-5 вес.% стеарата магния. Например, состав состоит из количества терапевтического средства, эквивалентного приблизительно 50 вес.% соединения 1, приблизительно 17 вес.% моногидрата лактозы, приблизительно 15 вес.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, приблизительно 5 вес.% натрия крахмалгликолята, приблизительно 4 вес.% гидроксипропилцеллюлозы и приблизительно 2 вес.% стеарата магния.

Например, состав состоит из терапевтического средства, моногидрата лактозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолята, гидроксипропилцеллюлозы, стеарата магния и покрывающей композиции. Например, состав состоит из количества терапевтического средства, эквивалентного приблизительно 40-60 вес.% соединения 1, приблизительно 10-20 вес.% моногидрата лактозы, приблизительно 11-19 вес.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, приблизительно 3-7 вес.% натрия крахмалгликолята, приблизительно 1-10 вес.% гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 0,5-5 вес.% стеарата магния и приблизительно 1-10 вес.% покрывающей композиции. Например, состав состоит из количества терапевтического средства, эквивалентного приблизительно 47-48 вес.% соединения 1, приблизительно 16 вес.% моногидрата лактозы, приблизительно 14-15 вес.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, приблизительно 5 вес.% натрия крахмалгликолята, приблизительно 4 вес.% гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 2 вес.% стеарата магния и приблизительно 4 вес.% покрывающей композиции.

Например, состав представляет собой лекарственный состав для перорального применения, содержащий количество терапевтического средства, эквивалентное от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 10 мг до приблизительно 800 мг, или от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 10 мг до приблизительно 400 мг соединения 1 на стандартную дозу. Например, лекарственный состав для перорального применения представлен в виде таблетки. Например, таблетка содержит количество терапевтического средства, эквивалентное от приблизительно 25 мг до приблизительно 400 мг соединения 1. Например, таблетка содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг соединения 1.

Например, состав представляет собой твердый состав. Например, состав практически не содержит воды. В данном контексте "практически" не содержит воды означает, что содержание воды в составе на момент упаковки составляет менее 7, менее 5, менее 1% или менее 0,5% от общего веса состава. В одном

варианте количество воды составляет от 0,1 до 5% (например, 0,1-1% или 0,1-0,5%) от общего веса состава. В одном варианте осуществления количество воды в составе по настоящему изобретению, изготовленного при помощи способа покрытия напылением, составляет менее 0,5%.

Настоящее изобретение относится к составу для перорального применения (например, в виде таблетки), который представляет собой стабильный состав. Например, в стабильном составе по настоящему изобретению сохраняется количество активного соединения (например, соединения 1 или его соли) в составе в течение периода времени (например, 3, 12, 18 и 24 месяцев), которое составляет по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% количества активного соединения, первоначально присутствующего в составе. Условия хранения могут быть 2-8°C или 25°C и 60% относительной влажности, или 25°C и 75% относительной влажности, или 40°C и 75% относительной влажности.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему терапевтическое средство (например, соединение 1 или его соль или их комбинацию) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, кроскармеллозы натрия или гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и их комбинации. В одном варианте осуществления вспомогательные средства выбраны из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы или кроскармеллозы натрия и их комбинации. В одном варианте осуществления вспомогательные средства выбраны из натрия крахмалгликолята или кармеллозы и их комбинации. В одном варианте осуществления фармацевтический состав дополнительно включает лактозу, гидроксипропилцеллюлозу или стеарат магния или их комбинацию.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 25-75 вес.% соединения 1 и приблизительно 5-35 вес.% вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, кроскармеллозы натрия или гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и их комбинации. В одном варианте осуществления фармацевтический состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 40-60 вес.% соединения 1, приблизительно 10-30 вес.% вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, кроскармеллозы натрия или гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и их комбинации, приблизительно 10-20 вес.% разбавителя, приблизительно 2-6 вес.% связующего вещества и приблизительно 1-3 вес.% смазывающего вещества.

В одном варианте осуществления фармацевтический состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 50 вес.% соединения 1, приблизительно 20 вес.% вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы, кальциевой соли кармеллозы, кроскармеллозы натрия или гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и их комбинации, приблизительно 10-20 вес.% разбавителя, приблизительно 2-6 вес.% связующего вещества и приблизительно 1-3 вес.% смазывающего вещества. В одном варианте осуществления состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное приблизительно 50 вес.% соединения 1, приблизительно 20 вес.% вспомогательных средств, выбранных из натрия крахмалгликолята, кармеллозы и их комбинации, приблизительно 10-20 вес.% моногидрата лактозы, приблизительно 2-6 вес.% гидроксипропилцеллюлозы и приблизительно 1-3 вес.% стеарата магния.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция состава по настоящему изобретению представлена в табл. 3 примера 2.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция состава по настоящему изобретению представлена в табл. 5-6 примера 3, как, например, составы № 1-5.

В одном варианте осуществления состав представляет собой твердый состав. В одном варианте осуществления состав может быть в форме порошка, гранулы, порошка для приготовления раствора, принимаемого внутрь, пастилки или таблетки. В одном варианте осуществления стандартная доза представляет собой порошок или таблетку. В одном варианте осуществления таблетка находится в блистерной упаковке или узкой пластинке. Например, блистерная упаковка или узкая пластинка могут быть изготовлены из материала, который непроницаем для водяного пара и кислорода. В одном варианте осуществления блистерная упаковка состоит из металлической фольги. В одном варианте осуществления блистерная упаковка представляет собой блистерную упаковку фольга/фольга. В одном варианте осуществления контейнер для блистерной упаковки продувают инертным газом, таким как азот или аргон. В одном варианте осуществления контейнер дополнительно включает обезвоживающее вещество, такое как молекулярное сито. В одном варианте осуществления стандартная доза находится в бутылке из полиэтилена высокой плотности, имеющей герметичную крышку. В одном варианте осуществления бутылка дополнительно содержит обезвоживающее вещество. В одном варианте осуществления бутылка дополнительно содержит поглотитель кислорода и/или молекулярное сито. В одном варианте осуществления бутылка является практически непроницаемой для кислорода и водяного пара (например, намного более непроницаемой, чем бутылка из HDPE), такой как бутылка OxyGuard.

Настоящее изобретение также относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство и средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического

средства, где терапевтическое средство выбрано из соединения 1, его соли и их комбинации.

Например, средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства обеспечивает высвобождение, составляющее по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства за 60 мин. Например, средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства обеспечивает высвобождение, составляющее по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства за 45 мин. Например, средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства обеспечивает высвобождение, составляющее по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства за 30 мин. Например, средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства обеспечивает скорость растворения, составляющую по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 70% в среде растворения (pH 1,2, 900 мл, $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$) в течение 60, 45 или 30 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37. Например, средство для достижения немедленного высвобождения терапевтического средства обеспечивает скорость растворения, составляющую по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 75%, или по меньшей мере приблизительно 70%, или по меньшей мере приблизительно 60% в среде растворения (ацетатный буфер с pH 4,5, 900 мл, $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$) в течение 60, 45 или 30 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтических состава или композиции, раскрытых в данном документе.

Способ включает:

a) смешивание терапевтического средства, разбавителя, разрыхлителя и необязательно смазывающего вещества с образованием первой смеси, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из соединения 1, его соли и их комбинации.

Способ необязательно включает одну или несколько следующих стадий:

b) добавления водного раствора, или органического раствора на основе растворителя (например, IPA, EtOH и т.д.), или смеси органического/водного растворов (например, 1:1 EtOH:вода), содержащих связующее вещество для первой смеси с образованием второй смеси;

c) гранулирования второй смеси с образованием влажного гранулированного материала;

d) высушивания влажного гранулированного материала с образованием сухого гранулированного материала;

e) грохочения сухого гранулированного материала с получением отсортированного по размеру гранулированного материала;

f) смешивания отсортированного по размеру гранулированного материала со смазывающим веществом и вторым разрыхлителем с образованием третьей смеси;

g) прессования третьей смеси с образованием таблеток; и

h) нанесения покрывающей суспензии на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического состава, раскрытого в данном документе.

Способ включает:

a) смешивание терапевтического средства, разбавителя и разрыхлителя с образованием первой смеси, где терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из соединения 1, его соли и их комбинации.

Способ необязательно включает одну или несколько следующих стадий:

b) гранулирования первой смеси до сухого гранулированного материала;

c) грохочения сухого гранулированного материала;

f) смешивания отсортированного по размеру гранулированного материала со смазывающим веществом и вторым разрыхлителем с образованием третьей смеси;

g) прессования третьей смеси с образованием таблеток; и

h) нанесения покрывающей суспензии на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием.

Способ по настоящему изобретению, когда это применимо, может включать один или несколько из приведенных ниже признаков.

Например, способ не включает стадию e) грохочения.

Например, способ не включает стадию h) нанесения покрытия.

Например, способ не включает стадию f) смешивания со смазывающим веществом и вторым разрыхлителем.

Например, способ не включает стадию g) прессования.

Например, разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

Например, разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

Например, связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

Например, смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Например, второй разрыхлитель содержит гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолят или их комбинацию.

Например, покрывающая суспензия содержит гипромеллозу.

Например, покрывающая суспензия дополнительно содержит воду, тальк и/или макрогол.

Например, покрывающая суспензия дополнительно содержит одно или несколько окрашивающих веществ.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ получения состава по настоящему изобретению представлен на фиг. 8. Как показано на фиг. 8, лекарственное вещество (например, соединение 1, его соль или их комбинацию), моногидрат лактозы и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения загружают в мешалку с большим сдвиговым усилием и смешивают (стадия 1: смешивание). Затем гидроксипропилцеллюлозу растворяют в очищенной воде, а затем раствор добавляют в мешалку и смесь гранулируют с получением влажных гранул (стадия 2: гранулирование). Влажные гранулы затем сушат с использованием сушилки с псевдоожиженным слоем с получением сухих гранул (стадия 3: высушивание). После этого высушенные гранулы сортируют по размеру с помощью сита (стадия 4: сортировка по размеру). Затем отсортированные по размеру гранулы, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолят и стеарат магния перемешивают вместе и смазывают в смесителе опрокидывающегося типа (стадия 5: смазывание). Количество гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолята и стеарата магния, используемых на стадии 5, корректируют в соответствии с выходом отсортированных по размеру гранул. Например, при более высоком выходе отсортированных по размеру гранул, используют большее количество разрыхлителя и смазывающего вещества. После этого гранулы со смазывающим веществом прессуют в таблетки с использованием таблетировающей машины (стадия 6: таблетирование). Покрывающую суспензию, которую получают путем смешивания OPADRY 03F45063 RED с очищенной водой, затем распыляют на таблетки с использованием машины для дражирования (стадия 7: покрытие пленкой) с получением таблеток с пленочным покрытием.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в одном варианте осуществления указанный рак представляет собой распространенный, трудно поддающийся лечению или устойчивый к лечению рак. При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в одном варианте осуществления указанный рак представляет собой IN11-дефицитную опухоль.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в одном варианте осуществления субъектом является человек.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, когда это применимо, рак представляет собой солидную опухоль. Примеры описанной в данном документе солидной опухоли включают без ограничения колоректальную аденокарциному, холангиокарциному, аденокарциному поджелудочной железы, саркому Юинга, синовиальную саркому, альвеолярную саркому, альвеолярную саркому мягких тканей, аденокарциному предстательной железы, рабдоидную саркому, злокачественную рабдоидную опухоль и уротелиальную карциному.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, когда это применимо, рак представляет собой В-клеточную лимфому. Примеры В-клеточной лимфомы, описанной в данной документе, включают без ограничения диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и лимфому маргинальной зоны.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, когда это применимо, рак представляет собой рак с аберрантным метилированием H3-K27.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в течение по меньшей мере 7, 14, 21, 28, 35, 42, 47, 56 или 64 дней. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой непрерывное введение в режиме без "отдыха от лекарственного средства". Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, в течение 28 дней 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления соединения вводят в режиме с "отдыхом от лекарственного средства". Например, соединение форму-

лы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, например, в течение 21 дня 28-дневного цикла с 7-дневным "отдыхом от лекарственного средства" за один цикл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная единичная доза находится в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 1600 мг.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, единичная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100, 200, 400, 800 или 1600 мг.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 400 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентное среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 7798 нг·ч/мл, например от приблизительно 1720 нг·ч/мл до приблизительно 3899 нг·ч/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 800 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентное среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 7798 нг·ч/мл до приблизительно 9441 нг·ч/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 1600 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение $AUC_{(0-12)}$, биоэквивалентное среднему значению $AUC_{(0-12)}$, составляющему от приблизительно 15596 нг·ч/мл до приблизительно 18882 нг·ч/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 400 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 1730 нг/мл, например от приблизительно 476 нг/мл до приблизительно 865 нг/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 800 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 1730 нг/мл до приблизительно 2063 нг/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество представляет собой единичную дозу, составляющую 1600 мг, где указанная единичная доза обеспечивает среднее значение C_{max} , биоэквивалентное среднему значению C_{max} , составляющему от приблизительно 3460 нг/мл до приблизительно 4125 нг/мл.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанное введение предусматривает введение лекарственной формы субъекту перорально, дважды в день или трижды в день.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная единичная доза обеспечивает медианное значение T_{max} , составляющее от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав содержит количество терапевтического средства, эквивалентное от приблизительно 25 мг до приблизительно 400 мг (например, эквивалентное от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг) EPZ-6438 на стандартную дозу.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав обеспечивает скорость растворения, составляющую по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 70% в среде растворения (pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) в течение 60 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в

USP37.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав обеспечивает скорость растворения, составляющую по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 70% в среде растворения (pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) в течение 45 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав обеспечивает скорость растворения, составляющую по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 70% в среде растворения (pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) в течение 30 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37. При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав обеспечивает скорость растворения по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 75%, или по меньшей мере приблизительно 70%, или по меньшей мере приблизительно 60% в среде растворения (ацетатный буфер с pH 4,5, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) в течение 60 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2 (аппарата с лопастной мешалкой, скорость лопастной мешалки: 50 об./мин) в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37.

При применении любого способа или состава (например, лекарственной формы для перорального применения), описанного в данном документе, в определенных вариантах осуществления указанная лекарственная форма для перорального применения или состав в качестве фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства содержит натрия крахмалгликолят или кармеллозу или их комбинацию.

Другие соединения, подходящие для способов по настоящему изобретению, описаны в публикации США 20120264734, содержание которой включено в данный документ с помощью ссылки. Дополнительно, соединение 1 пригодно для введения в качестве части комбинированной терапии с одним или несколькими другими терапевтическими средствами или способами лечения и пригодно для введения совместно, последовательно или попеременно.

В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей от примерно 100 мг до примерно 3200 мг ежедневно, как, например, от приблизительно 100 мг BID до приблизительно 1600 мг BID (например, 100 мг BID, 200 мг BID, 400 мг BID, 800 мг BID или 1600 мг BID), для лечения рака (например, солидной опухоли, В-клеточной лимфомы или рака с aberrантным метилированием H3-K27).

В одном варианте осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе, составляющей от примерно 100 мг до примерно 3200 мг ежедневно, как, например, от приблизительно 100 мг BID до приблизительно 1600 мг BID (например, 100 мг BID, 200 мг BID, 400 мг BID, 800 мг BID или 1600 мг BID), для лечения INI1-дефицитной опухоли.

В одном варианте осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации (либо одновременно, либо последовательно) со средством согласно стандарту лечения, например одним или несколькими компонентами из R-CHOP, ингибитора BCL или ингибитора BCR. Например, соединение 1 (или EPZ-6438) или его фармацевтически приемлемая соль обладает либо аддитивными, либо синергетическими эффектами при объединении с лекарственными средствами, которые целенаправленно воздействуют на пути BCR/PI3K в клеточных линиях, включающих клеточные линии лимфомы, происходящей из герминативного центра, либо с мутантным EZH2, либо с EZH2 WT. Не наблюдалось никакого эффекта в клеточных линиях лимфомы ABC при воздействии на них комбинации EPZ-6438 и лекарственных средств, которые целенаправленно воздействуют на пути BCR/PI3K. Важно отметить, что EPZ-6438, объединенный с лекарственным средством, которое целенаправленно воздействует на пути BCR/PI3K, проявляет синергический эффект в клеточных линиях В-клеточной лимфомы, происходящей из герминативного центра (лимфомы GCB), независимо от того, содержат ли клеточные линии лимфомы GCB EZH2 WT или мутантный белок EZH2.

Другие варианты осуществления или примеры комбинированной терапии описаны в одной из заявок, находящихся одновременно на рассмотрении патентного ведомства, т.е. международной заявке №

PCT/US2014/069167, которая заявляет приоритет и преимущество согласно USSN 61/913063, поданной 6 декабря 2013 г., USSN 61/934338, поданной 31 января 2014 г., и USSN 61/992881, поданной 13 мая 2014 г., содержание каждой из которых включено в данный документ в полном объеме с помощью ссылки.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение само по себе, т.е. свободное основание или "голую" молекулу. В другом варианте осуществления соединения представляет собой его соль, например моно-HCl или три-HCl соль, моно-HBr или три-HBr соль голой молекулы.

Применение единственного числа в данном документе должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если не указано иное или явно не противоречит контексту. Например, термин "разрыхлитель" относится к одному или нескольким разрыхлителям, включенным в состав, описанный в данном документе, или пригодным для использования в нем. Аналогично термин "терапевтическое средство" относится к одному или нескольким терапевтическим средствам, включенным в состав, описанный в данном документе, или пригодным для использования в нем. Например, состав, описанный в данном документе, может включать исключительно соединение 1 в качестве терапевтического средства или активного ингредиента или включать смесь соединения 1 и другого соединения (например, HBr соли соединения 1 или другого противоракового лекарственного средства). Термины "содержащий", "имеющий", "включающий" и "содержащий в себе" должны толковаться как открытые термины (т.е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное. Дополнительно, в случаях, когда термин "содержащий" или другой неограничивающий термин используется в варианте осуществления, следует понимать, что один и тот же вариант осуществления может быть более узко заявлен с использованием промежуточного термина "состоящий, по сути, из" или закрытого термина "состоящий из".

Концентрация терапевтического средства в составе выражается как эквивалентная определенному количеству соединения.

1. Используемый в данном документе, термин "эквивалентное" количество или весовой процент относится к количественному содержанию лекарственного вещества, которое корректируют в соответствии с поправочным коэффициентом эффективности, значением, полученным для содержания по результатам анализа, полученному для соединения 1.

Способы определения эквивалентного количества хорошо известны в уровне техники (см., например, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>).

Термин "приблизительно", "примерно" или "примерный" при использовании в связи с числовым значением означает включение набора или диапазона значений. Например, "приблизительно X" включает диапазон значений, которые составляют ± 10 , ± 5 , ± 2 , ± 1 , $\pm 0,5$, $\pm 0,2$ или $\pm 0,1\%$ от X, где X представляет собой числовое значение. В дополнение, "приблизительно X" может также включать диапазон $X \pm 0,5$, $X \pm 0,4$, $X \pm 0,3$, $X \pm 0,2$ или $X \pm 0,1$, где X представляет собой числовое значение. В одном варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону значений, которые на 5% больше или меньше указанного значения. В другом варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону значений, которые на 2% больше или меньше указанного значения. В другом варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону значений, которые на 1% больше или меньше указанного значения.

В настоящем описании для удобства в некоторых случаях структурная формула соединения представляет собой определенный изомер, однако настоящее изобретение включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры, основанные на асимметрическом атоме углерода, стерео-изомеры, таутомеры и т.п. Кроме того, может присутствовать полиморфизм кристаллов для соединений, представленных формулой. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или их ангидрид или гидрат включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, в объем настоящего изобретения включен так называемый метаболит, который получают путем разрушения *in vivo* соединения по настоящему изобретению.

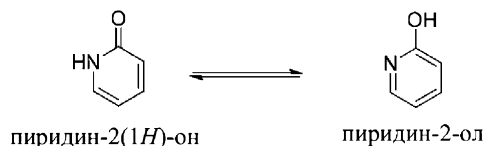
Кроме того, структуры и другие соединения, описанные в настоящем изобретении, включают все их атропоизомеры. "Атропоизомеры" представляют собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропоизомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропоизомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в области методик хроматографии, оказалось возможным в некоторых случаях разделять смеси двух атропоизомеров.

"Таутомер" представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и являются легко переходящими из одной изомерной формы в другую. Это преобразование приводит к формальной миграции атома водорода с последующим поворотом смежных сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесия таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя и pH.

Понятие о таутомерах, которые являются взаимопревращающимися при видах таутомеризации, называется таутомерией.

Из различных типов таутомерии, которые возможны, в большинстве случаев наблюдают два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате реакции альдегидной группы ($-\text{CHO}$) в цепочной молекуле сахара с одной из гидроксо-групп ($-\text{OH}$) в той же молекуле для придания ей циклической (кольцеобразной) формы, какой характеризуется глюкоза.

Обычными таутомерными парами являются: кетон-енольная, амид-нитрильная, лактам-лактимная таутомерия, таутомерия амид-имидной кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеиновых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), амин-енаминная и енамин-енаминная таутомерия. Примером кето-енольного равновесия является равновесие между пиридин-2(1H)-онами и соответствующими пиридин-2-олами, как показано ниже.



Следует понимать, что соединения, используемые в составе по настоящему изобретению, могут быть показаны в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то все таутомерные формы подлежат включению в объем настоящего изобретения, при этом названия соединений не исключают какую-либо таутомерную форму.

Термин "кристаллические полиморфы", "полиморфы" или "кристаллические формы" означает кристаллические структуры, при которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться с образованием различных типов кристаллической решетки, все из которых имеют одинаковый элементарный состав. Разные кристаллические формы, как правило, характеризуются разными XRPD-диаграммами, спектром инфракрасного излучения, значениями температуры плавления, значениями плотности, формами кристаллов, оптическими и электрическими свойствами, стабильностью и растворимостью. Перекристаллизация растворителя, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут обуславливать преобладание одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений можно получать путем кристаллизации в разных условиях.

Соединения по настоящему изобретению могут быть в кристаллической, полукристаллической, некристаллической, аморфной, мезоморфной и т.п. формах.

Соединения по настоящему изобретению включают в себя собственно соединения, а также их N-оксиды, соли, их сольваты и их пролекарства, в соответствующих случаях. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) на замещенном пуриновом или 7-деазапуринном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуро-нат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат. Подобным образом, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатной) на замещенном пуриновом или 7-деазапуринном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция, а также катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные пуриновые или 7-деазапуринные соединения также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота. Примеры пролекарств включают сложные эфиры и другие фармацевтически приемлемые производные, которые, при введении субъекту, способны обеспечивать активные замещенные пуриновые или 7-деазапуринные соединения.

Кроме того, соединения или кристаллические формы по настоящему изобретению, например соли соединений или кристаллические формы, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и тригидраты и т.д. Неограниченные примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

"Сольват" означает формы присоединения растворителя, которые включают либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, за счет чего образуется сольват. Если растворителем является вода, то образованный сольват представляет собой гидрат; а если растворителем является спирт, то образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние, как H_2O . Полугидраты образуются путем объединения одной молекулы воды с более чем одной молекулами вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние, как H_2O .

Предусматривают, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые имеют одно и то же

атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Используемый в данном документе "субъект" является взаимозаменяемым с "субъектом, нуждающимся в этом", оба из которых относятся к субъекту, имеющему расстройство, в котором играет роль EZH2-опосредованное метилирование белка, или к субъекту, характеризующемуся повышенным риском развития такого расстройства, по сравнению с популяцией в целом. "Субъект" включает млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, человеком или подходящим отличным от человека млекопитающим, таким как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может быть птицей или домашней птицей. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. Субъект, нуждающийся в этом, может быть тем, у кого ранее диагностировали рак или предраковое состояние или которого идентифицировали как имеющего рак или предраковое состояние. Субъект, нуждающийся в этом, может быть также тем, у кого имеется рак или предраковое состояние (например, кто страдает от рака или предракового состояния). Как альтернатива, субъект, нуждающийся в этом, может быть тем, у кого имеется повышенный риск развития такого расстройства, по сравнению с популяцией в целом (т.е. субъектом, который предрасположен к развитию такого расстройства, по сравнению с популяцией в целом). Субъект, нуждающийся в этом, может характеризоваться предраковым состоянием. Субъект, нуждающийся в этом, имеет INI1-дефицитную опухоль.

INI1 представляет собой регуляторный комплекс, который противодействует ферментативной функции EZH2. В связи с рядом генетических изменений INI1 теряет свою регуляторную функцию. В результате активность EZH2 неправильно регулируется, что является причиной того, что EZH2 играет ведущую онкогенную роль в ряде генетически определенных видов рака, которые включают синовиальные саркомы и злокачественные рабдоидные опухоли.

Синовиальная саркома является злокачественной опухолью мягких тканей и является одной из наиболее распространенных опухолей мягких тканей у подростков и пациентов юношеского возраста. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составляет примерно 30 лет.

Злокачественные рабдоидные опухоли, или MRT, являются редкой и смертельной формой детского рака, которая вызвана специфическими генетическими изменениями, которые приводят к неправильно регулируемой функции EZH2. MRT, как правило, присутствует в почках или головном мозге и у детей младше двух лет.

Субъект, нуждающийся в этом, может иметь трудно поддающийся лечению или устойчивый к лечению рак (т.е. рак, который не поддается или еще не поддавался лечению). Субъект может быть устойчивым к лечению в начале лечения или может стать устойчивым к лечению в течение лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в этом, наблюдается повторное проявление рака после ремиссии в период после самой последней терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получал все известные эффективные виды терапии для лечения рака и все они были неудовлетворительными. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получал по меньшей мере один вид предшествующей терапии. В предпочтительном варианте осуществления субъект имеет рак или характеризуется раковым состоянием.

Используемый в данном документе термин "осуществление лечения" или "лечить" описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата, с целью облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства или устранения заболевания, состояния или расстройства. Термин "лечить" также может включать лечение клетки *in vitro* или животной модели.

Соединение по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват, могут или можно также использовать для предотвращения связанного заболевания, состояния или расстройства или для идентификации подходящих кандидатов для этих целей. Используемый в данном документе термин "предотвращение", "предотвращать" или "защита от" описывает уменьшение или устранение момента проявления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или расстройства.

Описанные в настоящем документе способы и применения могут включать стадии выявления в образце от субъекта, нуждающегося в этом, наличия или отсутствия одной или нескольких мутаций EZH2 до и/или после введения субъекту соединения или композиции, описанных в данном документе. Под "образцом" подразумевают любой биологический образец, полученный от субъекта, который включает без ограничения клетки, образцы тканей, жидкости организма (в том числе без ограничения слезы, кровь, плазму крови, сыворотку крови, мочу, слюну и семенную жидкость), опухолевые клетки и опухолевые ткани.

Предпочтительно, образец выбран из костного мозга, клеток периферической крови, крови, плазмы крови и сыворотки крови. Образцы могут быть получены от субъекта во время лечения или тестирования. Альтернативно, образцы могут быть получены врачом согласно стандартной в уровне техники практике.

Как сообщалось, точечные мутации гена EZH2 в единичном остатке аминокислоты (например,

Y641, A677 и A687) EZH2 связаны с лимфомой. Больше примеров мутантов EZH2, и способов обнаружения мутации, и способов лечения связанных с мутацией расстройств описано, например, в публикации заявки на выдачу патента США № 20130040906, полное содержание которой включено в данный документ с помощью ссылки в полном объеме.

Специалист в данной области может обратиться к общим текстам ссылок за подробными описаниями известных методик, которые обсуждались в данном документе, или аналогичных методик. Эти тексты включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Разумеется, на эти тексты можно также ссылаться при создании или применении аспекта настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько активных соединений (например, соединение 1 или его соль) в комбинации по меньшей мере с одним из фармацевтически приемлемых вспомогательного средства или носителя.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть нефасованной или в виде стандартной лекарственной формы. Используемый в данном документе термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из различных форм, в том числе, например, пакет для IV вливания, таблетку, одноцилиндровый насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество, и оно варьирует в зависимости от конкретного рассматриваемого лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что иногда необходимо вносить общепринятые изменения относительно дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от пути введения. Предусмотрен ряд путей, в том числе пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, распыляемые растворы, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми требуемыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями.

В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой лекарственную форму для перорального применения. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку.

Используемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, с медицинской точки зрения, являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" означает вспомогательное средство, пригодное при получении фармацевтической композиции, которое в целом является безопасным, нетоксичным, а также не является нежелательным ни с биологической, ни с другой точки зрения, и включает вспомогательное средство, приемлемое для применения в области ветеринарии, а также применения в фармацевтическом производстве для человека. Используемое в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения "фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" включает как одно, так и более одного таких вспомогательных средств. Например, фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, используемое для состава по настоящему изобретению, может представлять собой разбавитель или инертный носитель, смазывающее вещество, связующее вещество или их комбинацию. Фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, используемое для состава по настоящему изобретению, может дополнительно включать наполнитель, противомикробное средство, антиоксидант, средство против слеживания, покрывающее средство или их смесь.

Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных средств включают без ограничения связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, противомикробные средства, антиоксиданты и покрывающие средства.

Иллюстративные связующие вещества включают без ограничения кукурузный крахмал, картофельный крахмал, другие виды крахмала, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиара-

бик, ксантан, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакант в порошке, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон (например, повидон, кросповидон, коповидон и т.п.), метилцеллюлозу, Methocel, прежелатинизированный крахмал (например, STARCH 1500® и STARCH 1500 LM®, продаваемые Colorcon, Ltd.), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу (FMC Corporation, Маркус Хук, Пенсильвания, США), Emdex, Plasdone или их смеси, наполнители: тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу в порошке, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстрозу, фруктозу, мед, ангидрид лактозы, моногидрат лактозы, лактозу и аспартам, лактозу и целлюлозу, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гуаровую камедь, мелассу, сахарозу или их смеси.

Иллюстративные разрыхлители включают без ограничения: агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмалгликолят (такой как Explotab), картофельный или тапиоковый крахмал, другие виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, глины, другие альгины, другие виды целлюлозы, камеди (такие как геллановая), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, полипласдон или их смеси.

Иллюстративные смазывающие вещества включают без ограничения: стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, компритол, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия (такой как Pruv), жирнокислотное смазывающее вещество растительного происхождения, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, силиконовый силикагель (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Балтимор, Мэриленд, США), коагулированный аэрозоль синтетического кремнезема (Deaussa Co., Плейно, Техас, США), пирогенный диоксид кремния (CAB-O-SIL, Cabot Co., Бостон, Массачусетс, США) или их смеси.

Иллюстративные средства против слеживания включают без ограничения: силикат кальция, силикат магния, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, тальк или их смеси.

Иллюстративные противомикробные средства включают без ограничения: бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бутилпарабен, цетилпиридиния хлорид, крезол, хлоробутанол, дегидроуксусную кислоту, этилпарабен, метилпарабен, фенол, фенилэтиловый спирт, феноксизетанол, фенилртутьацетат, нитрат фенилртути, сорбат калия, пропилпарабен, бензоат натрия, дегидроацетат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимерсол, тимо или их смеси.

Иллюстративные антиоксиданты включают без ограничения: аскорбиновую кислоту, ВНА, ВНТ, EDTA или их смеси.

Иллюстративные покрывающие средства включают без ограничения: карбоксиметилцеллюлозу натрия, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлозу, желатин, фармацевтическую глазурь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилацетата фталат, шеллак, сахарозу, диоксид титана, карнаубский воск, микрокристаллический воск, геллановую камедь, мальтодекстрин, метакрилаты, микрокристаллическую целлюлозу и каррагенан или их смеси.

Состав, описанный в данном документе, может также включать другие вспомогательные средства и их разновидности, в том числе без ограничения Pluronic®, полуксамеры (такие как Lutrol® и полуксамер 188), аскорбиновую кислоту, глутатион, ингибиторы протеазы (например, ингибитор трипсина соевых бобов, органические кислоты), снижающие pH средства, крема и лосьоны (такие как мальтодекстрин и каррагенаны); материалы для жевательных таблеток (такие как декстроза, фруктоза, моногидрат лактозы, лактоза и аспартам, лактоза и целлюлоза, мальтодекстрин, мальтоза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза и гуаровая камедь, кристаллический сорбит); вещества, используемые в формах для парентерального применения (такие как маннит и повидон); пластификаторы (такие как дибутилсебагинат, пластификаторы для покрытий, фталат поливинилацетата); порошкообразные смазывающие вещества (такие как бегенат глицерил); сферические капсулы для покрытия (такие как сахарные сферы); средства для окутывания (такие как бегенат глицерил и микрокристаллическая целлюлоза); суспендирующие/желирующие средства (такие как каррагенан, геллановая камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, натрия крахмалгликолят, ксантановая камедь); подсластители (такие как аспартам, аспартам и лактоза, декстроза, фруктоза, мед, мальтодекстрин, мальтоза, маннит, меласса, кристаллический сорбит, специальный раствор сорбита, сахароза); средства для влажного гранулирования (такие как карбонат кальция, безводная лактоза, моногидрат лактозы, мальтодекстрин, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, крахмал), карамель, карбоксиметилцеллюлозу натрия, вишневою кремообразную вкусоароматическую добавку и вишневою вкусоароматическую добавку, безводную лимонную ки-

слоту, лимонную кислоту, кондитерский сахар, D&C Red № 33, алюминиевый лак D&C Yellow #10, ди-натрия эдетат, 15% этиловый спирт, алюминиевый лак FD&C Yellow № 6, алюминиевый лак FD&C Blue #1, FD&C Blue № 1, алюминиевый лак FD&C blue № 2, FD&C Green № 3, FD&C Red № 40, алюми-ниевый лак FD&C Yellow № 6, FD&C Yellow № 6, FD&C Yellow № 10, глицерина пальмитостерат, глице-рилмоностеарат, индигокармин, лецитин, маннит, метил- и пропилпарабены, моноглицеризинат аммо-ния, природную и искусственную апельсиновую вкусоароматическую добавку, фармацевтическую гла-зурь, полоксамер 188, полидекстрозу, полисорбат 20, полисорбат 80, поливидон, прежелатинизирован-ный кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, красную окись железа, сахарин натрия, кар-боксиметилэфир натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, фосфат натрия, клубничную вкусоароматиче-скую добавку, синтетическую черную окись железа, синтетическую красную окись железа, диоксид ти-тана и белый воск.

В определенных вариантах осуществления состав по настоящему изобретению представляет собой твердую лекарственную форму для перорального применения, которая необязательно может быть обра-ботана системами покрытия (например Opadry® fx система покрытия пленкой) для покрытия, например, Opadry® синим (OY-LS-20921), Opadry® белым (YS-2-7063), Opadry® белым (YS-1-7040) и черным кра-сителем (S-1-8106).

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения или предупреждения идентифициро-ванного заболевания или состояния или для проявления выявляемого терапевтического или ингибирую-щего эффекта. Эффект может быть выявлен с помощью любого известного в уровне техники аналитиче-ского способа. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и выраженности состояния и выбранного для введения терапев-тического средства.

Терапевтически эффективные количества для конкретной ситуации можно определять с помощью проведения стандартного эксперимента, находящегося в рамках квалификации клинициста, и на его ус-мотрение. В предпочтительном аспекте подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой рак. В другом аспекте подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой рас-стройство, связанное с клеточной пролиферацией.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие активные соединения, могут быть получены общеизвестным образом, например с помощью традиционных способов смешива-ния, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсу-лирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традицион-ным образом с помощью одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные средства и/или вспомогательные вещества, способствующие преобразованию активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтических целях. Разумеется, соответ-ствующий состав зависит от выбранного пути введения.

Особенно преимущественным является составление композиций для перорального применения в виде лекарственной стандартной формы для простоты введения и однородности дозирования. Исполь-зуемая в данном документе лекарственная стандартная форма относится к физически дискретным еди-ницам, подходящим для однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапев-тического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для лекарст-венных стандартных форм по настоящему изобретению определяется и непосредственно зависит от ха-рактерных особенностей активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого не-обходимо достичь.

При терапевтических применениях дозы фармацевтических композиций, используемых в соответ-ствии с настоящим изобретением, варьируют в зависимости от средства, возраста, массы и клинического состояния пациента, получающего лечение, и опыта и решения клинициста или практикующего врача, назначающих терапию, наряду с другими факторами, влияющими на выбор дозы. Как правило, доза должна быть достаточной для получения результата в виде замедления, а предпочтительно регрессии, роста опухолей, а также предпочтительно обеспечения полной регрессии рака. Эффективным количест-вом фармацевтического средства является количество, которое обеспечивает объективно идентифици-руемое улучшение, определяемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Напри-мер, регрессия опухоли у пациента может быть измерена в отношении диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли указывает на регрессию. На регрессию также указывает неспособность опухолей воз-никать повторно после прекращения лечения. Используемый в данном документе термин "эффективный способ установления доз" относится к количеству активного соединения для получения требуемого био-логического эффекта у субъекта или клетки.

Фармацевтические композиции могут содержаться в емкости, упаковке или дозаторе вместе с инст-рукциями по введению.

Соединения в составе по настоящему изобретению способны дополнительно образовывать соли.

Все эти формы также охватываются объемом заявленного изобретения.

Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным соединениям по настоящему изобретению, при этом исходное соединение модифицировано путем образования его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочи, или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли, исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксизтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонатной, угольной, лимонной, эдетовой, этионовой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсилловой, азотной, щавелевой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, ортофосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, слабой уксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот и часто встречающихся аминокислот, например глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т.д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2,2,2]-окта-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т.п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо замещается на ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия, либо взаимодействует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. Понятно, что в солевой форме соотношение соединения к катионной или анионной соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в данном документе, тех же солей.

Соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства, вводят перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления соединения вводят перорально. Специалисту в данной области будут понятны преимущества определенных путей введения.

Схему приема с использованием соединений выбирают в соответствии с рядом факторов, включающих тип, вид, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента и конкретное используемое соединение или его соль. Рядовой врач или ветеринар может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Методики составления и введения раскрытых соединений по настоящему изобретению можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения, и их фармацевтически приемлемые соли, применяют в качестве фармацевтических препаратов в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. В таких фармацевтических композициях соединения будут присутствовать в количествах, достаточных для получения требуемой величины дозировки в диапазоне, описанном в данном документе.

Используемые в данном документе все процентные значения и соотношения указаны по весу, если не указано иное. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при применении на практике настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. Основываясь на настоящем раскрытии, специалист в данной области может идентифицировать и использовать другие компоненты и методологию, пригодные при осуществлении настоящего изобретения на практике.

Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, то используемый в данном документе термин "или" следует понимать как включающий.

Если из контекста явно не следует иное, то все числовые значения, предусмотренные в данном документе, модифицируются термином "приблизительно".

Перечень сокращений, используемых в данном раскрытии и фигурах, представлен ниже.

АЕ: побочный эффект.

AUC: площадь под кривой "концентрация в плазме крови-время".

$AUC_{(0-x)}$: площадь под кривой "концентрация в плазме крови-время" от момента времени ноль до x часов после введения дозы.

$AUC_{(0-t)}$: площадь под кривой "концентрация в плазме крови-время" от момента времени ноль до момента времени последней количественно определяемой концентрации.

$AUC_{(0-inf)}$: площадь под кривой "концентрация в плазме крови-время" от момента времени ноль до бесконечности.

ANCOVA: анализ ковариансы.

BID: дважды в день.

CI: доверительный интервал.

C_{max} : максимальная концентрация лекарственного средства.

Cx: концентрация в плазме крови через x часов после введения дозы.

CV: коэффициент вариаций.

DLT: дозолimitирующая токсичность.

MTD: максимально переносимая доза.

PO: перорально.

PD: фармакодинамика.

PK: фармакокинетический (фармакокинетика).

$T_{1/2}$: конечный элиминационный период полувыведения.

T_{max} : время достижения максимальной (пиковой) концентрации после введения лекарственного средства.

Примеры

Пример 1. Исследование PK/PD.

Фазу 1 исследования, впервые проводимого на человеке, проводили с использованием ингибитора гистонметилтрансферазы энхансера гомолога 2 белка Zeste (EZH2) EPZ-6438 в качестве единственного средства для пациентов с солидными опухолями ("ST") на поздней стадии или В-клеточной лимфомой.

На 1 фазе проводили эскалацию дозы для определения безопасности максимальной переносимой дозы (MTD), PK, PD и предварительной противоопухолевой активности у пациентов ("pts") с В-клеточной лимфомой или солидными опухолями на поздней стадии.

Способы. EPZ-6438 непрерывно вводили PO BID когортам из 3-6 pts вплоть до максимально допустимой дозы, составляющей 1600 мг BID. Собирали образцы крови для PK анализа и образцы, полученные при биопсии кожи, для PD анализа. Образцы для PD анализа окрашивали H3K27me3-специфическим антителом и определяли процентное изменение от исходного уровня количества H3K27Me3-положительных клеток. Анализировали соотношение PK/PD. Оценки опухолей проводили каждые 8 недель.

По состоянию на 14 августа 2014 г. 21 пациент был зарегистрирован и получал лечение 5 уровнями доз, составляющими 100, 200, 400, 800 и 1600 мг BID. Диагнозы В-клеточной NHL включали фолликулярную лимфому (FL, $n=4$), DLBCL ($n=4$, в том числе 1 пациента ("pt") с первичной медиастинальной лимфомой [PMBL] и лимфомой маргинальной зоны ($n=1$)). В число pts с ST входил 1 pt с MRT. 11 pts (7 с ST, 4 с В-клеточной NHL) имели по меньшей мере 1 задокументированную послелечебную оценку и поддавались оценке в отношении эффективности. Средний возраст составлял 59 лет (диапазон 23-83 года). Сообщалось об 1 DLT в виде тромбоцитопении при 1600 мг BID. Часто встречающимися АЕ независимо от причинно-следственной связи были астения (8 pts), анемия (4 pts), снижение аппетита и диареи (3 pts), легочная эмболия, бессонница, мышечные спазмы, тромбоцитопения, тошнота и рвота (по 2 pts). 5/21 pts испытывали АЕ степени 3/4. PK EPZ-6438 характеризовалась быстрой абсорбцией ($T_{max}=1-2$ ч.), дозозависимым повышением при воздействии и быстрым удалением (период полувыведения~4 ч.). Более низкое воздействие EPZ-6438 при многократном введении доз было ассоциировано с более высоким воздействием метаболита. Наблюдали зависимое от воздействия снижение количества H3K27Me3-положительных клеток в коже. Частичные ответы проявлялись у 2 из 4 поддающихся оценке pts с NHL (1 с трансформированной DLBCL, 100 мг BID, и 1 с PMBL, 200 мг BID) и у 1 pt с MRT с дефицитом INI1 (800 мг BID). Дальнейшее расширение когорты продолжалось.

Из исследования видно, что EPZ-6438 хорошо переносится вплоть до 1600 мг BID с предварительным доказательством активности при NHL и MRT и связанным с воздействием ингибированием H3K27Me3. MTD не достигали. Эти данные говорят в пользу продолжения разработки EPZ-6438 при В-клеточной лимфоме и INI1-дефицитных опухолях во 2 фазе исследований.

Фармакокинетика.

Фармакокинетику EPZ-6438 и его основного дезэтилового метаболита, ER-897387, характеризовали после однократного (1 день) и многократного (15 день) введения субъектам с солидными опухолями на

поздней стадии или В-клеточной лимфомой в исследовании с эскалацией дозы. Вводимые дозы составляли 100 мг BID в составе в виде суспензии (n=3) или таблетки (n=3) и 200, 400, 800 и 1600 мг в составе в виде таблетки. На 1 день, EPZ-6438 быстро абсорбировался с максимальной концентрацией EPZ-6438 в плазме крови, наблюдаемой примерно через 1-2 ч после введения дозы (табл. 1). Значения концентрации в плазме крови снижались двухфазным образом с количественно определяемыми уровнями как EPZ-6438, так и его метаболита, ER-897387, измеряемыми вплоть до 12 ч после введения дозы (фиг. 1). Среднее значение конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$ EPZ-6438 составляло примерно 3-6 ч. Воздействие EPZ-6438 было несколько выше, чем пропорциональное дозе, сильно изменяющееся (% CV=32%-95%) и сопоставимое между составами в виде таблетки и суспензии. Преобразование EPZ-6438 в ER-897387 варьировало от примерно 39 до 104% и от 58 до 156% относительно $C_{\max}$ и $AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ в 1 день соответственно.

После многократного введения доз (15 день) среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($t_{\max}$) составляло 1-2 ч. Конечный период полувыведения оставался неизменным на 15 день ($t_{1/2}$ =примерно 3-6 ч) в диапазоне доз. После многократного введения доз наблюдалось зависимое от дозы уменьшение воздействия EPZ-6438. Коэффициент накопления EPZ-6438 ($R=AUC_{D15}/AUC_{D1}$) составлял примерно 74% и 44% соответственно после введения дозы, составляющей 100 мг и 1600 мг.

Значения максимальной концентрации ER-897387 наблюдали через 0,5-2 ч. после введения дозы, а его удаление соответствовало таковому для EPZ-6438 ($t_{1/2}$ =3-6 ч). Количество образованного метаболита увеличивалось после многократного введения доз (фиг. 2). Увеличение воздействия ER-897387 на 15 день коррелировало с уменьшением воздействия EPZ-6438, что указывает на индукцию метаболизма.

Таблица 1

Среднее значение (стандартное отклонение) фармакокинетических параметров для EPZ-6438 и ER-897387 после однократного введения EPZ-6438 (1 день) дважды в день

Доза (мг)	n	EPZ-6438						ER-897387			
		$t_{1/2}$ (ч.)	$T_{\max}^{\#}$ (ч.)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$C_{\max}$ на 1 мг (нг/мл)	$AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ (ч.*нг/мл)	$AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ на 1 мг (ч.*нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч.)	$T_{\max}^{\#}$ (ч.)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ (ч.*нг/мл)
100 (S)	3	4,14 (0,803)	0,50 (0,50-1,0)	188 (136)	1,7	467 (446)	4,7	4,72 (0,350)	0,50 (0,50-1,0)	93,9 (1,46)	326 (21,5)
100 (T)	3	2,73 (0,275)	1,0 (1,0-2,0)	102 (80,0)	1,0	337 (247)	3,4	3,00 (0,422)	1,0 (1,0-2,0)	102 (37,5)	447 (178)
200	3	3,42 (0,631)	1,0 (0,50-1,0)	363 (155)	1,8	1247 (623)	6,2	3,23 (0,655)	1,0 (1,0-1,0)	267 (47,8)	1077 (224)
400	3	2,88 (0,294)	2,0 (2,0-4,0)	476 (258)	1,2	1720 (550)	4,3	3,75 (0,714)	2,0 (2,0-4,0)	384 (80,9)	2003 (595)
800	6	3,81 (0,92)	2,0 (1,0-2,0)	1730 (564)	2,2	7788 (3357)	9,7	5,36 (1,54)	2,0 (2,0-2,0)	793 (222)	4854 (908)
1600	6*	3,67 (1,09)	2,0 (1,0-2,0)	4125 (1925)	2,6	18882 (6387)	11,8	6,1 (1,10)	2,0 (2,0-8,0)	1318 (516)	9465 (2986)

*n=5 для $t_{1/2}$;

#статистический показатель для $T_{\max}$ выражали как среднее значение с диапазоном мин.-макс.

Таблица 2

Среднее значение (стандартное отклонение) фармакокинетических параметров для EPZ-6438 и ER-897387 после многократного введения доз EPZ-6438 (15 день) дважды в день

Доза (мг)	n	EPZ-6438					ER-897387				
		$C_{\max}$ (нг/мл)	$t_{\max}^{\#}$ (ч.)	$AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ (нг·ч./мл)	$t_{1/2}$ (ч.)	$C_{\max}$ (нг/мл)	$t_{\max}^{\#}$ (ч.)	$AUC_{(0-12 \text{ ч.})}$ (нг·ч./мл)	$t_{1/2}$ (ч.)		
100 (S)	3	156 (174)	1,0 (0,50-2,0)	416 (380)	5,65 (0,75-6)	123 (18,8)	1,0 (0,5-2,0)	445 (15,5)	4,92 (0,38-7)		
100 (T)	3	62,2 (60,8)	2,0 (1,0-2,0)	252 (183)	3,20 (1,09)	81,4 (38,1)	2,0 (1,0-2,0)	446 (164)	4,06 (1,60)		
200 (T)	3	355 (154)	1,0 (0,5-2,0)	976 (375)	3,82 (1,75)	358 (199)	2,0 (1,0-2,0)	1227 (686)	3,92 (1,49)		
400 (T)	3	416 (99,9)	1,0 (1,0-2,0)	1475 (797)	3,05 (0,07-09)	574 (211)	2,0 (1,0-4,0)	2723 (641)	4,25 (0,45-9)		
800 (T)	6	957 (396)	1,0 (1,0-4,0)	4553 (1636)	4,08 (0,93-6)	1288 (352)	3,0 (2,0-4,0)	8050 (1896)	4,05 (0,77-6)		
1600 (T)	6	2007 (1038)	2,0 (1,0-4,0)	7667 (3065)	3,42 (0,47-9)	2787 (322)	2,0 (2,0-2,0)	17580 (2098)	4,47 (0,89-3)		

Фармакодинамика.

Не наблюдали прямой корреляции между процентом максимального изменения опухоли и дозой EPZ-6438 (фиг. 3). Максимальные изменения опухоли -78% и -87% наблюдали соответственно в группах с дозами, составляющими 100 мг и 200 мг. Более высокое воздействие EPZ-6438 не было ассоциировано с усиленным уменьшением опухоли.

Образцы, полученные при биопсии кожи, собирали перед введением доз (1 цикл, 1 день) и перед

введением доз перед 2 циклом, 1 днем для иммуногистохимического анализа. Образцы кожи окрашивали НЗК27Ме3-специфическим антителом и определяли процентное изменение от исходного уровня количества НЗК27Ме3-положительных клеток в эпидермисе. Наблюдали последовательное уменьшение количества положительно окрашенных в отношении НЗК27Ме3 клеток во 2 цикле, на 1 день введения дозы EPZ-6438, что подтверждает ингибирование триметилирования лизина 27 в гистоне H3 в коже (фиг. 4). Эффект зависел от дозы (фиг. 5) и не коррелировал с максимальным изменением опухоли (фиг. 6).

Снижение триметилирования лизина 27 в гистоне H3 коррелировало с воздействием EPZ-6438 (фиг. 7). Для описания этой взаимосвязи подгоняли модель ингибирующей $E_{\max}$ PK/PD.

$$E = E_0 - \frac{I_{\max} * AUC}{IC_{50} + AUC}$$

Модель параметризовали с точки зрения максимального ингибирования ($I_{\max}$) и воздействия, ассоциированного с 50% максимального ингибирования (IC_{50}). Модельные оцененные $I_{\max}$ = -44,4% и IC_{50} = 487 нг·ч/мл. Модельное прогнозируемое воздействие EPZ-6438, ассоциированное с 90% максимального ингибирования (IC_{90}), составляет 4421 нг·ч/мл. Эта оценка сравнима с воздействием EPZ-6438, поддерживаемым после введения дозы, составляющей 800 мг (среднее значение на 15 день AUC = 4553 нг·ч/мл).

Из результатов видно, что:

EPZ-6438 быстро абсорбируется и удаляется ($t_{1/2}$ ~3-6 ч); воздействие EPZ-6438 больше, чем пропорциональное дозе и сильно изменяющееся (% CV=32%-95%);

EPZ-6438 интенсивно подвергается метаболизму (AUC метаболит/исходное соединение = 58-156%); значительное снижение воздействия EPZ-6438 при многократном введении доз ассоциировано с увеличением образования метаболита;

не наблюдали прямой корреляции между максимальным уменьшением размера опухоли и EPZ-6438 или воздействием; наибольшее уменьшение размера опухоли наблюдали при самых низких дозах (100 и 200 мг);

наблюдали корреляцию между биологической активностью в коже и воздействием EPZ-6438;

модельное прогнозируемое воздействие, которое приводит к почти максимальному ингибированию (90%), наблюдали при воздействии EPZ-6438, поддерживаемом при дозе, составляющей 800 мг.

Пример 2. Таблетки с пленочным покрытием.

Составы EPZ-6438 получали в соответствии со способами, описанными в данном документе. В табл. 3 ниже представлены компоненты и их количества для таблеток с дозировкой 50 мг, 100 мг и 200 мг.

Таблица 3
Компоненты и композиции для таблеток с пленочным покрытием, содержащих EPZ-6438

Компонент	Композиция			Спецификация
	50 мг	100 мг	200 мг	
<u>Центральная таблетка</u>	мг	мг	мг	
(Внутренняя фаза)				
Лекарственное	57,1	114,1	228,3	Внутренняя
вещество EPZ-6438 ^a (эквивалентное свободной форме)	(50,0)	(100,0)	(200,0)	
Моногидрат лактозы ^b	17,0	34,1	68,1	NF
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	10,0	20,0	40,0	NF
Гидроксипропилцеллюлоза	4,0	8,0	16,0	NF
Очищенная вода ^c	q. s.	q. s.	q. s.	USP
(Внешняя фаза)				
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения ^d	5,0	10,0	20,0	NF
Натрия крахмалгликолят (тип А) ^d	5,0	10,0	20,0	NF
Стеарат магния ^d	1,9	3,8	7,6	NF
Промежуточный вес	100,0	200,0	400,0	-
<u>Пленочное покрытие</u>				
Opadry 03F45063 RED	4,5	8,0	12,5	Внутренняя
Очищенная вода ^c	q. s.	q. s.	q. s.	USP
Общий вес	104,5	208,0	412,5	-

NF = Национальный формуляр (США);

USP = фармакопея США;

q.s. = сколько необходимо;

а: количество лекарственного вещества EPZ-6438 корректируют в соответствии с поправочным ко-

эффективностью, производным значением для содержания по результатам анализа в свободной форме;

b: количество моногидрата лактозы в составе корректируют в зависимости от количества лекарственного вещества EPZ-6438 для поддержания постоянного веса центральных таблеток;

c: удаляется во время сушки;

d: корректируют в соответствии с выходом отсортированных по размеру гранул.

Испытания на растворение проводили с таблетками, содержащими НВг соединения 1 с дозировкой, эквивалентной 50, 100 и 200 мг EPZ-6438, при помощи промышленного стандартного аппарата в стандартных условиях теста. На фиг. 9 и 10 предусмотрены профили растворения в различных условиях.

Пример 3. Получение составов № 1-5 и сравнительных образцов 1-8.

Компоненты, используемые для получения образцов, перечислены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Список компонентов

Компонент	Производитель	Степень чистоты/Наименование продукта
Лекарственное вещество EPZ-6438 (бромистоводородная соль)	Eisai	
Моногидрат лактозы	DMV-Fonterra Excipients	Фарматоза 200M
Гидроксипропилцеллюлоза	Nippon Soda	тип SL
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	Shin-Etsu Chemical	тип LH21
Натрия крахмалгликолят	JRS Pharma	Эксплотаб, тип А
Кальциевая соль кармеллозы	Gotoku Chemical	Е.С.Г-505
Частично прежелатинизированный крахмал	Asahi Kasei Chemicals	тип PC-10
Кроскармеллоза натрия	DSP Gokyo food & Chemical	Ac-Di-Sol
Кросповидон	International Specialty Products	тип XL10
Кармеллоза	Gotoku Chemical	тип NS-300
Микрокристаллическая целлюлоза	Asahi Kasei Chemicals	тип UF702
Легкая безводная кремниевая кислота	Nippon Aerosil	Аэросил 200
Кукурузный крахмал	Nihon Shokuhin Kako	
Алюмометасиликат магния	Fuji chemical industry Co., Ltd.	Неусилин US2
Сухой сополимер метакриловой кислоты LD	Evonik Industries	Эудрагит L100-55
Оксипропилированный крахмал	Frued	HPS-101 (W)
Стеарат магния	Mallinckrodt Japan	

В табл. 5 и табл. 6 ниже перечислены компоненты составов № 1-5 (обозначенные как "Пр. 1"- "Пр. 5" в табл. 5-6) и сравнительные примеры 1~8 (обозначенные как "Ср. пр. 1"- "Ср. пр. 8" в табл. 5-6), а также количество каждого компонента в каждом образце составов.

Таблица 5
(партия из 50 таблеток)

Компонент		Состав (мг/таблетка)					
		Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Ср. пр. 1	Ср. пр. 2
Внутри гранул	Лекарственное вещество EPZ-6438 (бромистоводородная соль) ^а	231,7	231,7	231,7	231,7	231,7	231,7
	Моногидрат лактозы	64,7	64,7	64,7	64,7	64,7	64,7
	Гидроксипропилцеллюлоза	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
	Натрия крахмалгликолят	40,0					
	Кальциевая соль кармеллозы		40,0				
	Кроскармеллоза натрия			40,0			
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения				40,0		
	Частично прежелатинизированный крахмал					40,0	
	Кросповидон						40,0
Снаружи гранул	Натрия крахмалгликолят	40,0					
	Кальциевая соль кармеллозы		40,0				
	Кроскармеллоза натрия			40,0			
	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения				40,0		
	Частично прежелатинизированный крахмал					40,0	
	Кросповидон						40,0
	Стеарат магния	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6
Общий вес		400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0

а: как % (чистота в виде свободного основания) составляет 86,3%. Эквивалентно 200 мг свободного основания EPZ-6438.

Таблица 6
(партия из 12,5 таблетки)

Компонент		Состав (мг/таблетка)						
		Пр. 5	Ср. пр. 3	Ср. пр. 4	Ср. пр. 5	Ср. пр. 6	Ср. пр. 7	Ср. пр. 8
Внутри гранул	Лекарственное вещество EPZ-6438 (бромистоводородная соль) ^а	231,7	231,7	231,7	231,7	231,7	231,7	231,7
	Моногидрат лактозы	64,7	64,7	64,7	64,7	64,7	64,7	64,7
	Гидроксипропилцеллюлоза	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
	Кармеллоза	40,0						
	Микрокристаллическая целлюлоза		40,0					
	Легкая безводная кремниевая кислота			10,0				
	Кукурузный крахмал				40,0			
	Алюмометасиликат магния					40,0		
	Сухой сополимер метакриловой кислоты LD						40,0	
	Оксипропилированный крахмал							40,0
Снаруж и гранул	Кармеллоза	40,0						
	Микрокристаллическая целлюлоза		40,0					
	Легкая безводная кремниевая кислота			10,0				
	Кукурузный крахмал				40,0			
	Алюмометасиликат магния					40,0		
	Сухой						40,0	
	сополимер метакриловой кислоты LD							
	Оксипропилированный крахмал							40,0
	Стеарат магния	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6
Общий вес		400,0	400,0	340,0	400,0	400,0	400,0	400,0

а: как % (чистота в виде свободного основания) составляет 86,3%. Эквивалентно 200 мг свободного основания EPZ-6438.

Состав № 1 получали согласно изложенному далее способу. Другие образцы получали с применением способа, сходного с таковым для состава № 1, за исключением масштаба влажного гранулирования и/или различных компонентов и их количеств. Способ влажного гранулирования образцов, показанных в табл. 5, выполняли в масштабе 50 таблеток. Способ гранулирования образцов, показанных в табл. 6, выполняли в масштабе 12,5 таблетки. Навеску компонентов рассчитывали на основании масштаба влажного гранулирования и состава, показанного в табл. 5 и 6.

Получение состава № 1.

11,59 г лекарственного вещества EPZ-6438, 3,23 г моногидрата лактозы, 0,80 г гидроксипропилцеллюлозы и 2,00 г натрия крахмалгликолята смешивали с помощью ступки и пестика. Смесь подвергали влажному гранулированию с применением ступки и пестика с постепенным добавлением соответствующего

шего количества очищенной воды. Влажные гранулы высушивали с помощью термостата, установленного на 70°C. Высушенные гранулы пропускали через сито с отверстиями, составляющими 710 мкм. К просеянному гранулам добавляли 40,0 мг натрия крахмалгликолята и 7,6 мг стеарата магния на 352,4 мг просеянных гранул и компоненты смазывали посредством встряхивания в стеклянном флаконе. Смазанные гранулы, эквивалентные одной таблетке, прессовали при 1450 кгс с использованием таблеточной машины с одним пуансоном, оснащенной пуансоном с диаметром, составляющим 10,0 мм, и получали таблетку, содержащую 200 мг лекарственного вещества EPZ-6438 в виде свободного основания.

Пример 4. Испытания на растворение.

Испытание на растворение выполняли с использованием аппарата 2 (способ с использованием лопастной мешалки) в соответствии с разделом <711> "Растворение" в USP, 37-е издание. 0,1 моль/л раствор HCl и 50 ммоль/л ацетатный буфер с pH 4,5 выбирали в качестве среды растворения и их получали в соответствии с USP, 37-е издание. Условия испытания на растворение сведены в табл. 7. Образцы периодически собирали из сосудов в заданное время после начала испытания на растворение и фильтровали через фильтр UNE-1400 с отверстиями, составляющими приблизительно 20 мкм. Стандартный раствор получали с примерной концентрацией, соответствующей 100% растворению, путем растворения лекарственного вещества EPZ-6438 в среде растворения. Абсорбцию отфильтрованных образцов и стандартного раствора измеряли с помощью спектрофотометра и скорости растворения рассчитывали на основе абсорбции и концентрации стандартного раствора.

Таблица 7

Параметр	Условие
Среда растворения	0,1 моль/л раствор HCl или 50 ммоль/л ацетатный буфер с pH 4,5
Количество среды	900 мл
Температура среды	37°C
Скорость лопастной мешалки	50 об./мин.
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин.
Фильтр для предварительной обработки	UNE-1400 или эквивалент (Dainippon Seiki, отверстия, составляющие примерно 20 мкм)
Длина волны при измерении	324 нм
Эталонная длина волны	650 нм
Длина светового пути	10 мм

Результаты испытания на растворение.

Испытание на растворение выполняли с использованием 2 сосудов на каждый образец, а средняя скорость растворения показана в табл. 8-9 и на фиг. 11-14. Результаты испытания на растворение в 0,1 моль/л растворе HCl показаны в табл. 8 и на фиг. 11-12. Результаты испытания на растворение в ацетатном буфере с pH 4,5 показаны в табл. 9 и на фиг. 13-14.

Таблица 8

	Растворимость в 0,1 моль/л HCl (%)							
	0 мин.	5 мин.	10 мин.	15 мин.	20 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Пр. 1	0,0	25,9	46,8	65,7	89,3	103,1	104,6	105,3
Пр. 2	0,0	19,9	42,2	65,4	85,9	103,9	104,5	104,9
Пр. 3	0,0	42,0	92,7	104,6	104,5	104,1	103,9	104,3
Пр. 4	0,0	12,8	35,6	61,9	92,3	102,3	102,2	102,4
Пр. 5	0,0	36,6	66,4	93,5	100,8	101,8	101,8	102,0
Ср. пр. 1	0,0	10,6	20,5	29,7	38,3	53,1	71,6	87,0
Ср. пр. 2	0,0	21,4	36,4	48,5	58,3	72,5	89,4	99,1
Ср. пр. 3	0,0	11,2	17,4	21,7	25,7	31,8	38,8	44,3
Ср. пр. 4	0,0	13,8	21,3	26,9	31,7	39,0	47,8	54,9
Ср. пр. 5	0,0	12,1	23,9	35,2	44,4	60,3	78,3	91,7
Ср. пр. 6	0,0	13,6	25,9	37,0	46,3	61,4	79,0	96,0
Ср. пр. 7	0,0	11,6	18,4	23,2	27,0	33,6	41,3	47,5
Ср. пр. 8	0,0	13,4	24,6	34,0	42,3	56,5	76,8	92,9

Таблица 9

	Растворимость в ацетате с pH 4,5 (%)							
	0 мин.	5 мин.	10 мин.	15 мин.	20 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Пр. 1	0,0	31,6	65,3	74,4	77,9	81,1	86,7	89,9
Пр. 2	0,0	9,4	13,6	28,3	40,3	47,7	53,5	57,0
Пр. 3	0,0	8,0	12,9	25,2	36,4	44,0	49,7	53,5
Пр. 4	0,0	13,7	19,5	25,7	29,2	33,3	37,7	41,2
Пр. 5	0,0	30,2	55,3	66,8	72,5	80,1	84,1	85,0
Ср. пр. 1	0,0	5,4	9,8	13,4	16,7	21,7	29,5	38,4
Ср. пр. 2	0,0	7,1	10,5	13,4	16,1	22,4	31,6	36,5
Ср. пр. 3	0,0	1,9	3,3	4,2	5,1	6,4	8,2	9,4
Ср. пр. 4	0,0	1,9	3,3	4,5	5,5	7,2	9,4	11,1
Ср. пр. 5	0,0	2,4	3,8	4,9	5,8	7,5	9,4	11,1
Ср. пр. 6	0,0	1,3	2,5	3,4	4,2	5,7	7,5	9,1
Ср. пр. 7	0,0	1,6	2,8	4,0	4,9	6,6	8,6	10,2
Ср. пр. 8	0,0	11,7	24,6	34,3	41,5	48,7	55,1	59,7

Составы № 1-5 быстро растворялись в 0,1 моль/л растворе HCl, а средняя скорость растворения достигала более 80% в течение 30 мин. Кроме того, средняя скорость растворения в ацетатном буфере с pH 4,5 составов № 1-4 достигала 40% или выше в течение 30 мин. В частности, составы № 1 и 5 растворялись на 80% или более в течение 30 мин в ацетатном буфере с pH 4,5.

Все публикации и патентные документы, приведенные в данном документе, включены в данный документ с помощью ссылки, как если бы каждая(каждый) из такой публикации или такого документа была(был) конкретно и отдельно указана(указан) как включенная(включенный) с помощью ссылки. Упоминание публикаций и патентных документов не подразумевается в качестве признания того, что любое такое упоминание имеет отношение к известному уровню техники, также не представляет собой любое признание в отношении их содержания или даты. Настоящее изобретение ныне описано посредством письменного описания, специалисту в данной области будет понятно, что настоящее изобретение на практике может быть реализовано в различных вариантах осуществления и что вышеизложенные описание и нижеизложенные примеры приведены в целях иллюстрации, а не ограничения прилагаемой формулы изобретения.

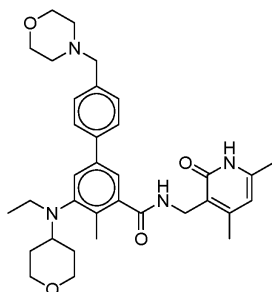
Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его идеи или основных характеристик. Поэтому вышеизложенные варианты осуществления нужно рассматривать скорее как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем настоящего изобретения задан прилагаемой формулой изобретения, а

не вышеизложенным описанием, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон соответствия формулы изобретения, предназначены для включения в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердый фармацевтический состав, содержащий терапевтическое средство и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, где терапевтическое средство представляет собой

N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид



("соединение 1"),

где состав содержит, в каждом случае относительно общего веса твердого фармацевтического состава:

соединение 1 в количестве 40-60 вес.% или фармацевтически приемлемую соль соединения 1 в количестве, эквивалентном 40-60 вес.% соединения 1, или комбинацию соединения 1 и фармацевтически приемлемой соли соединения 1, где комбинация присутствует в количестве, эквивалентном 40-60 вес.% соединения 1;

разбавитель в количестве 10-20 вес.%, содержащий моногидрат лактозы;

разрыхлитель в количестве 15-25 вес.%, содержащий гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолят или их комбинацию;

связующее вещество в количестве 1-10 вес.%, содержащее гидроксипропилцеллюлозы; и

смазывающее вещество в количестве 0,5-5 вес.%, содержащий стеарат магния.

2. Твердый фармацевтический состав по п.1, где состав содержит:

55±0,55 вес.% бромистоводородной соли соединения 1;

16±0,8 вес.% моногидрата лактозы;

15±0,75 вес.% гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения;

5±0,5 вес.% натрия крахмалгликолята;

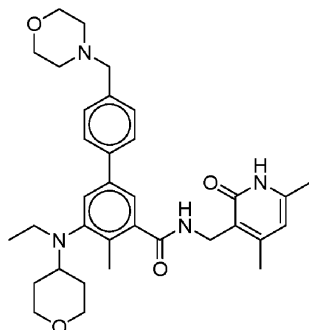
4±0,2 вес.% гидроксипропилцеллюлозы;

2±0,2 вес.% стеарата магния; и

3±0,06 вес.% покрывающей композиции, где покрывающая композиция содержит гипромеллозу, тальк, макрогол, диоксид титана и оксид железа (III).

3. Твердый фармацевтический состав, содержащий терапевтическое средство и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, где терапевтическое средство представляет собой

N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид



("соединение 1"),

где состав содержит, в каждом случае относительно общего веса твердого фармацевтического состава:

соединение 1 в количестве 40-60 вес.% или фармацевтически приемлемую соль соединения 1 в количестве, эквивалентном 40-60 вес.% соединения 1, или комбинацию соединения 1 и фармацевтически приемлемой соли соединения 1, где комбинация присутствует в количестве, эквивалентном 40-60 вес.% соединения 1;

моногидрат лактозы в количестве 10-20 вес.%;

гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве 11-19 вес.%;
 натрия крахмалгликолят в количестве 3-7 вес.%;
 гидроксипропилцеллюлозу в количестве 1-10 вес.%;
 стеарат магния в количестве 0,5-5 вес.%; и
 покрывающую композицию в количестве 1-10 вес.%.
 4. Твердый фармацевтический состав по п.1 или 3, где соединение 1 присутствует в виде бромистоводородной соли соединения 1 в количестве, эквивалентном 40-60 вес.% соединения 1.

5. Твердый фармацевтический состав по любому из пп.1-3, где состав содержит 4 вес.% гидроксипропилцеллюлозы.

6. Твердый фармацевтический состав по любому из пп.1-3, где состав содержит 4 вес.% гидроксипропилцеллюлозы и 2 вес.% стеарата магния.

7. Твердый фармацевтический состав по п.3, где покрывающая композиция содержит гипромеллозу, тальк, макрогол, диоксид титана и оксид железа (III).

8. Твердый фармацевтический состав по любому из пп.1-7, где состав представлен в виде таблетки.

9. Твердый фармацевтический состав по п.8, где таблетка содержит эквивалент 100, 200 или 400 мг соединения 1.

10. Твердый фармацевтический состав по любому из пп.1-9, где по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства сконфигурировано, чтобы высвободиться за 60 мин; или где по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства сконфигурировано, чтобы высвободиться за 45 мин; или

где по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% терапевтического средства сконфигурировано, чтобы высвободиться за 30 мин; или

где фармацевтический состав имеет скорость растворения, составляющую по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70% в среде растворения при pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 60 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2, представляющего собой аппарат с лопастной мешалкой, со скоростью лопастной мешалки 50 об./мин в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37; или

фармацевтический состав имеет скорость растворения, составляющую по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70% в среде растворения при pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 45 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2, представляющего собой аппарат с лопастной мешалкой, со скоростью лопастной мешалки 50 об./мин в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37; или

где фармацевтический состав имеет скорость растворения, составляющую по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70% в среде растворения (pH 1,2, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) в течение 30 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2, представляющего собой аппарат с лопастной мешалкой, со скоростью лопастной мешалки 50 об./мин в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37.

11. Твердый фармацевтический состав по п.10, где фармацевтический состав имеет скорость растворения, составляющую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% в среде растворения при pH 4,5 ацетатного буфера, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, в течение 60 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2, представляющего собой аппарат с лопастной мешалкой, со скоростью лопастной мешалки 50 об./мин в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37; или

где фармацевтический состав имеет скорость растворения, составляющую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 75%; или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 60% в среде растворения при pH 4,5 ацетатного буфера, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, в течение 30 мин с момента начала исследования растворения с использованием аппарата 2, представляющего собой аппарат с лопастной мешалкой, со скоростью лопастной мешалки 50 об./мин в соответствии с процедурой для лекарственной формы с немедленным высвобождением в разделе 6.10 "Испытание на растворение" в JP16 или <711> "Растворение" в USP37.

12. Способ получения твердого фармацевтического состава по любому из пп.1-11, при этом способ включает:

а) смешивание терапевтического средства, моногидрата лактозы и гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения с образованием первой смеси, где терапевтическое средство представляет собой бромистоводородную соль N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиды и необязательно одну или несколько стадий, выбранных из:

b) добавления водного раствора, раствора, содержащего органический растворитель, или смеси раствора, содержащего органический растворитель/водного раствора, содержащих гидроксипропилцеллюлозу, к первой смеси с образованием второй смеси;

c) гранулирования второй смеси с образованием влажного гранулированного материала;

d) высушивания влажного гранулированного материала с образованием сухого гранулированного материала;

e) грохочения сухого гранулированного материала с получением отсортированного по размеру гранулированного материала;

f) смешивания отсортированного по размеру гранулированного материала со стеаратом магния, гидроксипропилцеллюлозой с низкой степенью замещения и натрия крахмалгликолятом с образованием третьей смеси;

g) прессования третьей смеси с образованием таблеток; и

h) нанесения покрывающей композиции на таблетки с получением таблеток с пленочным покрытием, где покрывающая композиция содержит гипромеллозу, тальк, макрогол, диоксид титана и оксид железа (III).

13. Применение твердого фармацевтического состава по любому из пп.1-11 для лечения рака.

14. Применение по п.13, где рак представляет собой:

(i) распространенный, трудно поддающийся лечению или устойчивый к лечению рак;

(ii) INI1-дефицитную опухоль;

(iii) солидную опухоль, например, колоректальную аденокарциному, холангиокарциному, аденокарциному поджелудочной железы, саркому Юинга, синовиальную саркому, альвеолярную саркому, альвеолярную саркому мягких тканей, аденокарциному предстательной железы, рабдоидную саркому, злокачественную рабдоидную опухоль и уротелиальную карциному;

(iv) В-клеточную лимфому, например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и лимфому маргинальной зоны;

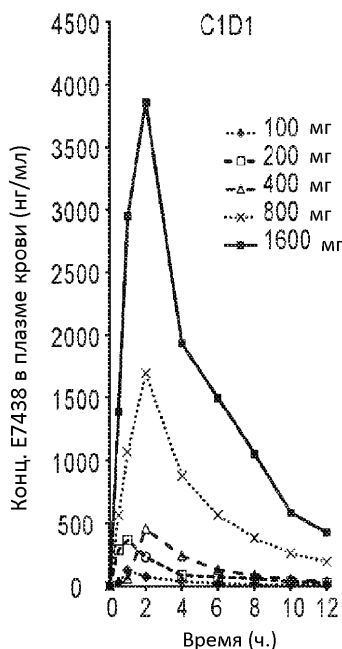
(v) фолликулярную лимфому; или

(vi) рак с aberrантным метилированием H3-K27.

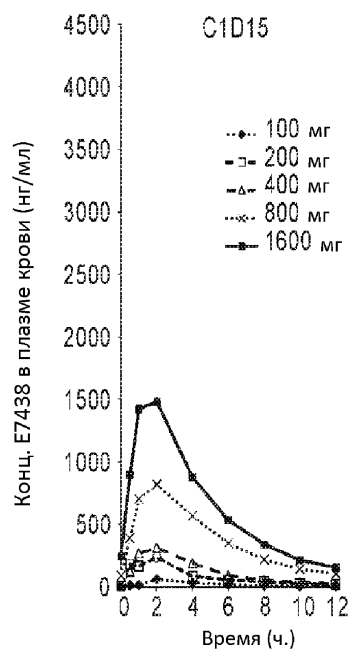
15. Применение по п.13, где рак представляет собой INI1-дефицитную опухоль.

16. Применение по п.13, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

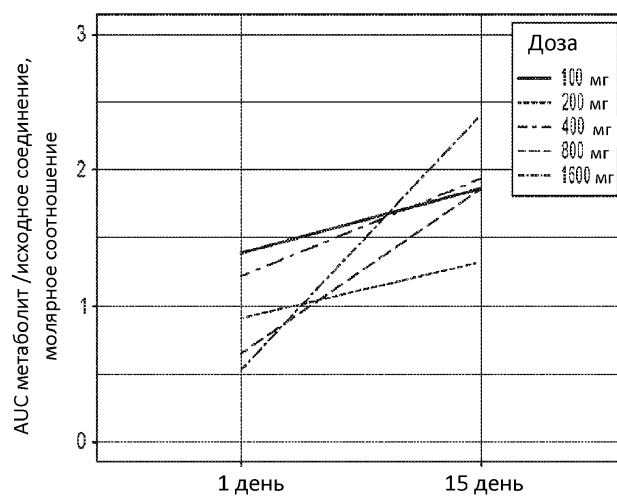
17. Применение по п.13, где рак представляет собой фолликулярную лимфому.



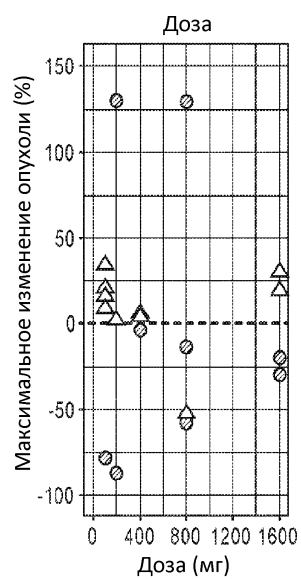
Фиг. 1А



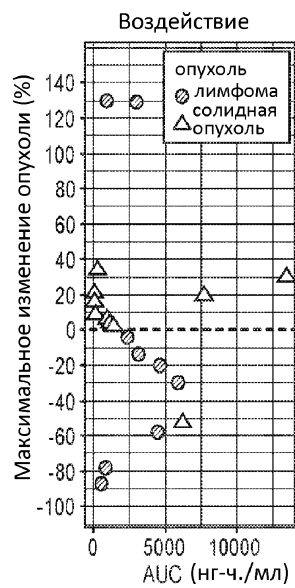
Фиг. 1В



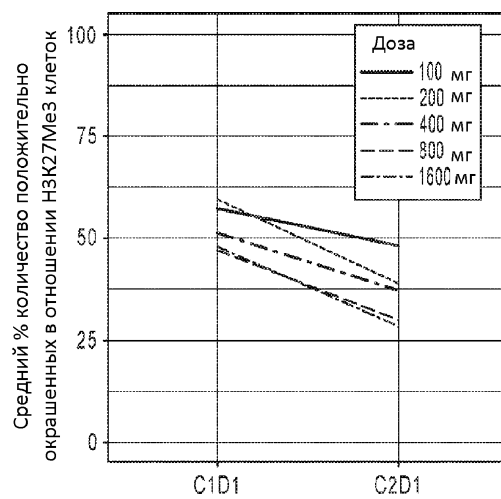
Фиг. 2



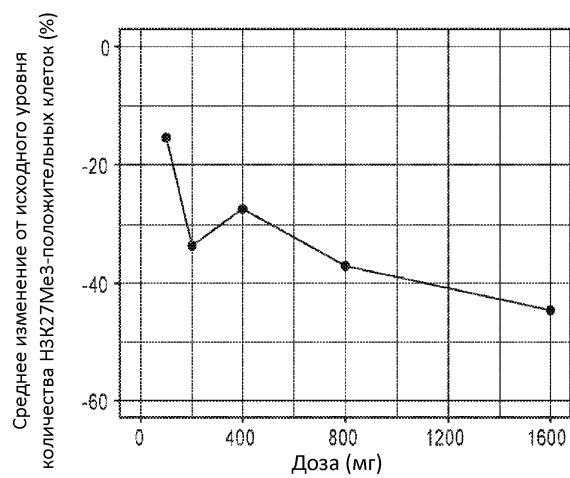
Фиг. 3А



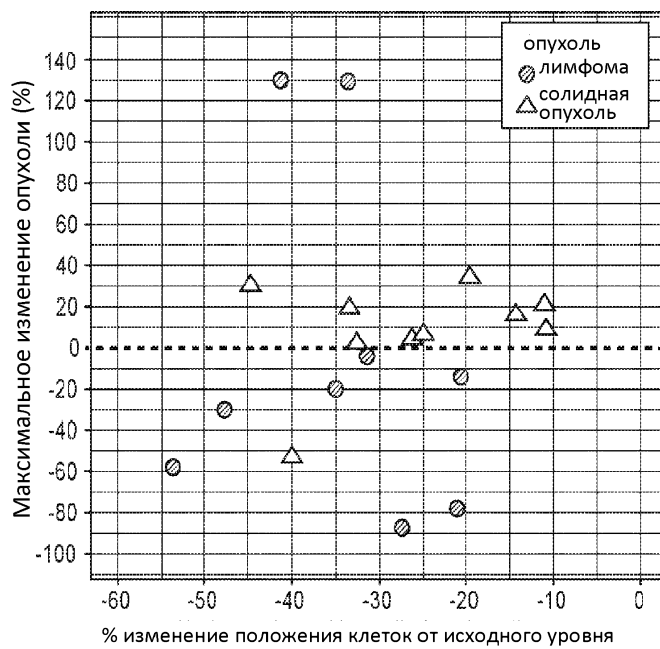
Фиг. 3В



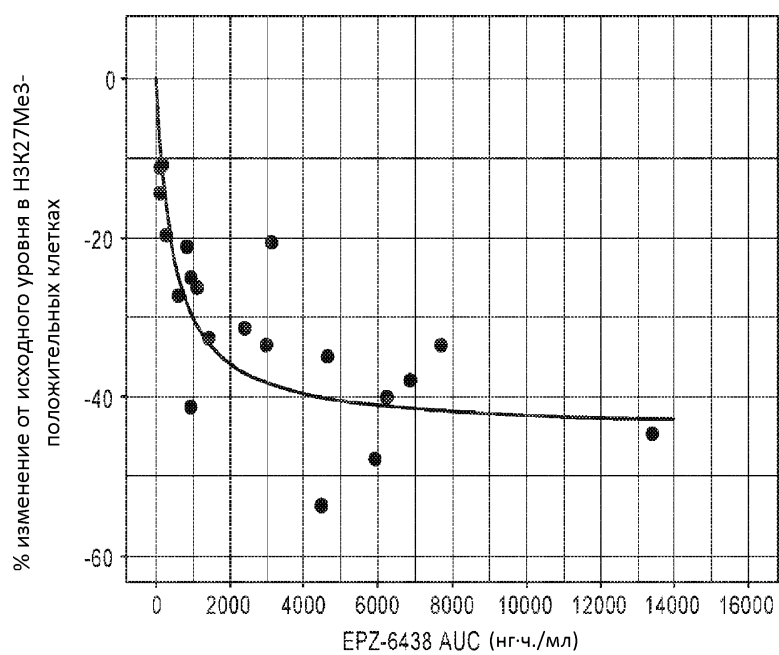
Фиг. 4



Фиг. 5



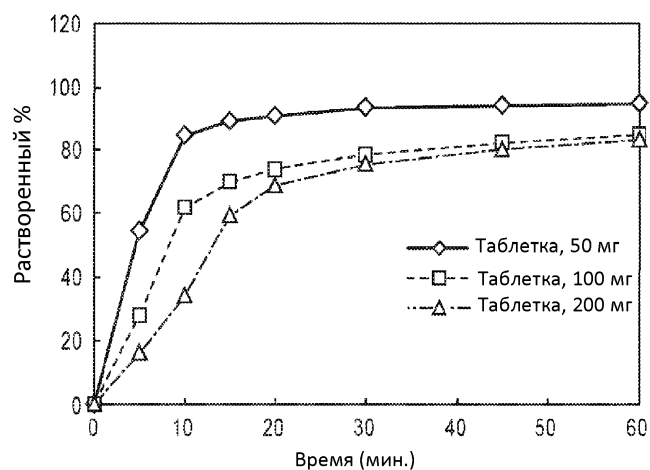
Фиг. 6



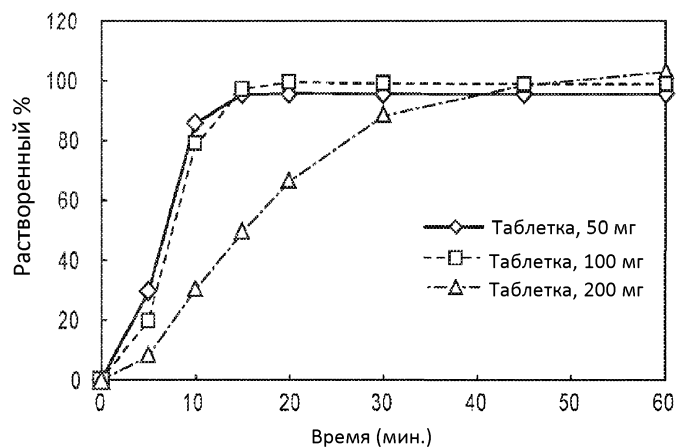
ФИГ. 7

Компонент		Стадия получения
Стадия 1	Лекарственное вещество EPZ-6438 Моногидрат лактозы Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	Смешивание
Стадия 2	Очищенная вода Гидроксипропилцеллюлоза	Гранулирование
Стадия 3		Высушивание
Стадия 4		Сортировка по размеру
Стадия 5	Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения Натрия крахмалгликолят Стеарат магния	Смазывание
Стадия 6		Таблетирование
Стадия 7	Опадры 03F45063 RED Очищенная вода	Покрывание пленкой

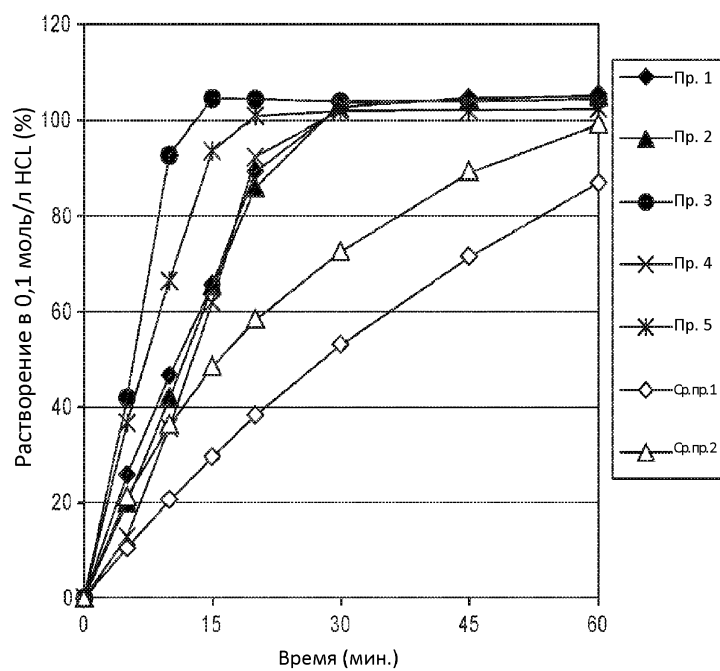
Фиг. 8



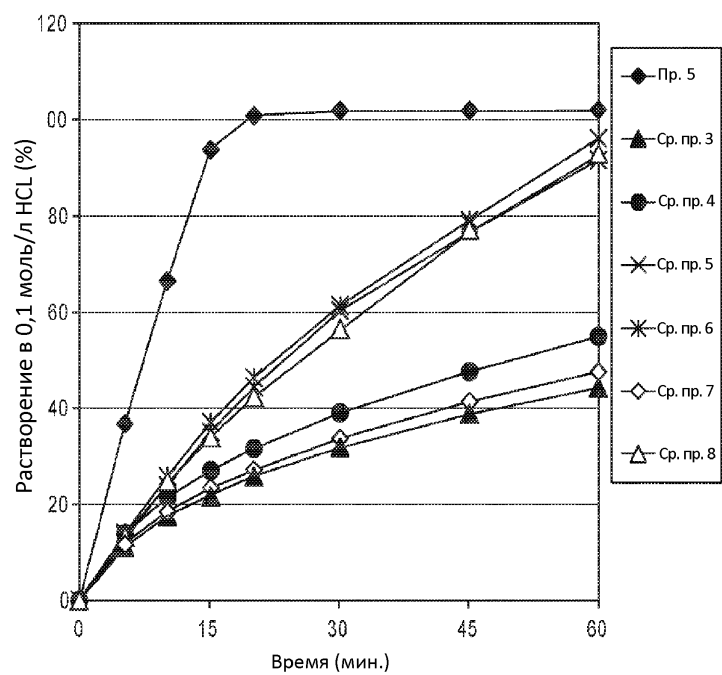
Фиг. 9



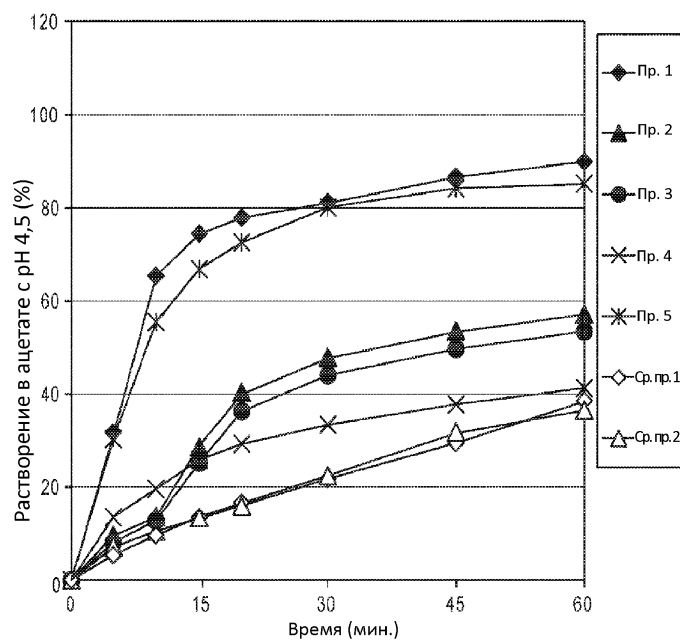
Фиг. 10



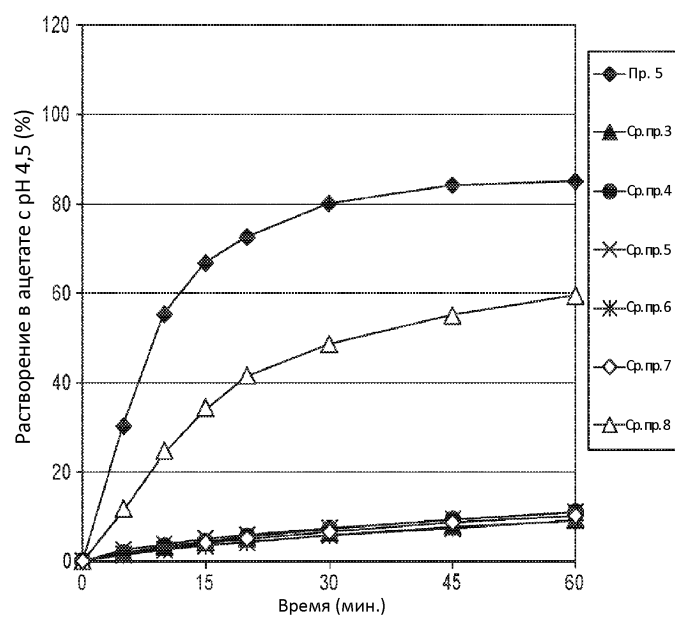
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13

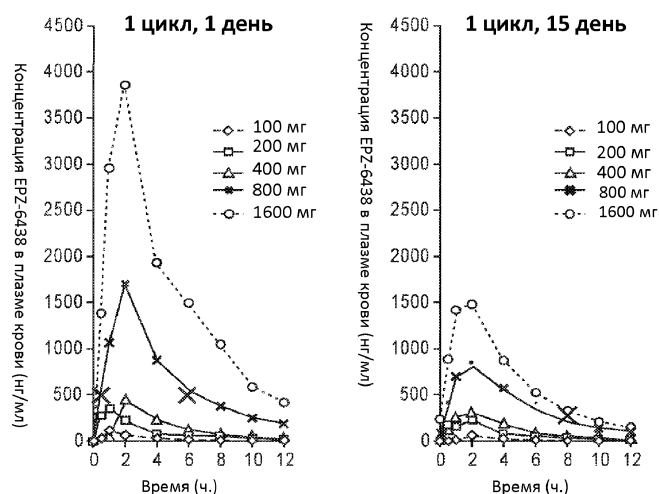


Фиг. 14

Фармакокинетика EPZ-6438

- EPZ-6438 быстро абсорбируется и удаляется ($t_{1/2} \sim 3-6$ часов)
- Воздействие EPZ-6438 выше, чем пропорциональное дозе, сильно варьирующееся (% CV: 32-95%)
- Уменьшение воздействия EPZ-6438 при многократном введении доз ассоциировано с увеличением образования метаболита

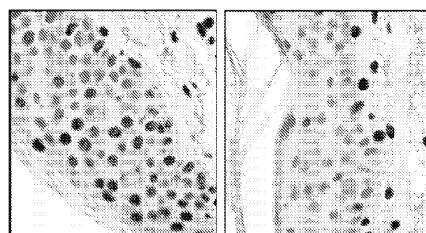
CV, коэффициент вариаций



Фиг. 15А

Фармакодинамика EPZ-6438 в коже

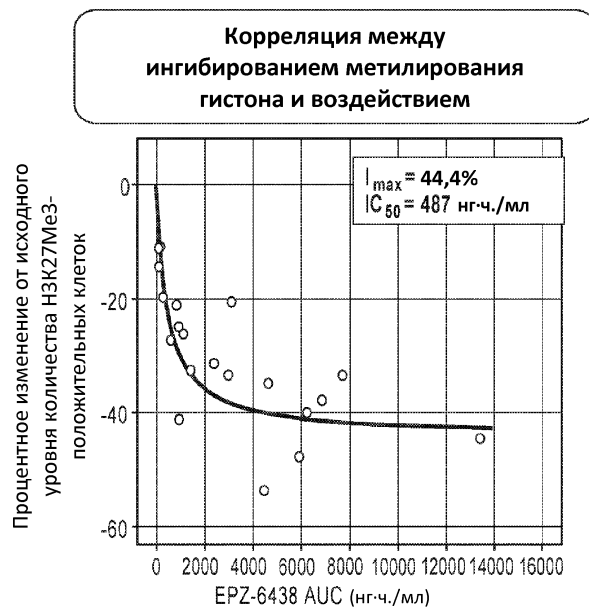
Пример биологической активности
(ингибирование гистона с H3K27Me3,
показанное с помощью IHC)

Исходный
уровень

2 цикл, 1 день

Фиг. 15В

Фармакодинамика EPZ-6438 в коже



Максимальное ингибирование ($IC_{50} = 4421 \text{ нг·ч./мл}$) является прогнозируемым при воздействии, наблюдаемом для дозы, составляющей 800 мг ($AUC_{15 \text{ день}} = 4553 \text{ нг·ч./мл}$)

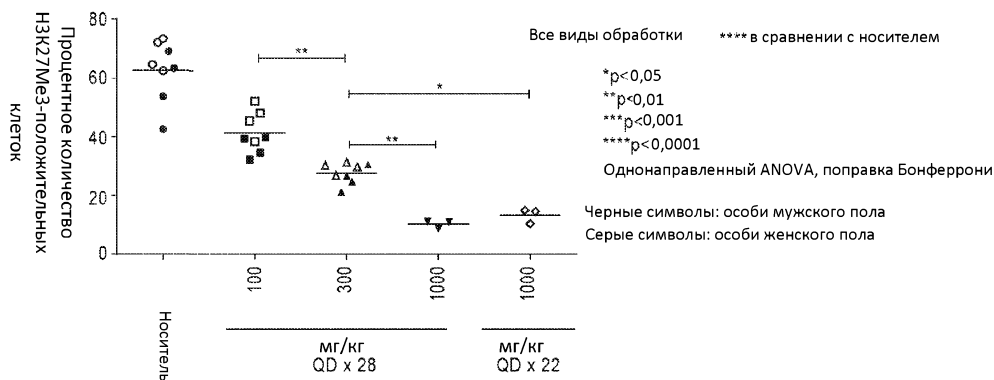
Фиг. 15С

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения
триметилирования H3K27 в коже субъектов,
которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

Результаты

Доклиническое PD исследование H3K27me3

Ингибирование EZH2 приводит к уменьшению содержания H3K27me3 в эпидермисе кожи
крыс, обработанных с помощью повышающихся доз таземетостата в течение 28 дней.

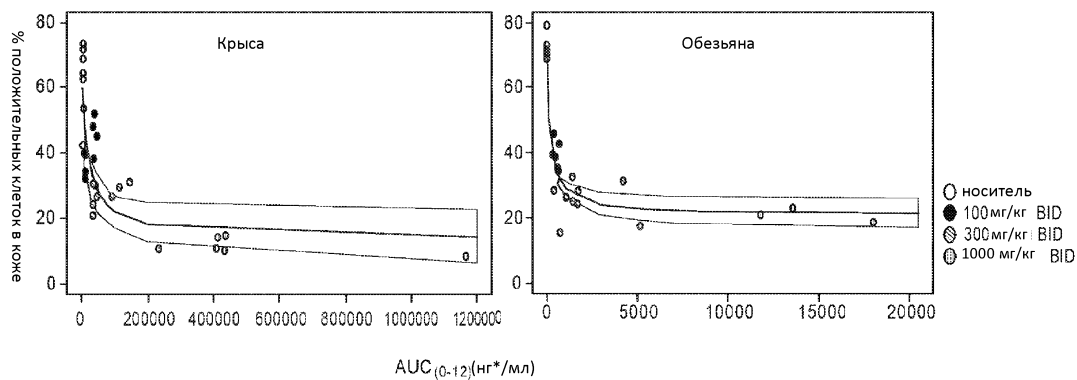


Фиг. 16А

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения
триметилирования НЗК27 в коже субъектов,
которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

Результаты

Отношение между системным воздействием в установившемся состоянии и меткой
НЗК27me3 в эпидермисе кожи доклинических видов.



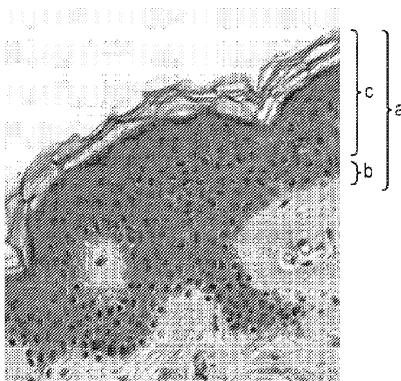
Фиг. 16В

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения
триметилирования НЗК27 в коже субъектов,
которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

Результаты

Обзор эпидермальных слоев человека

Изображение окрашенной Н&Е кожи, выделяющее множество
слоев/оболочек: (а) весь эпидермальный слой, (b) базальный,
одноклеточный слой в основании эпидермиса, и (С) шиповидный слой.



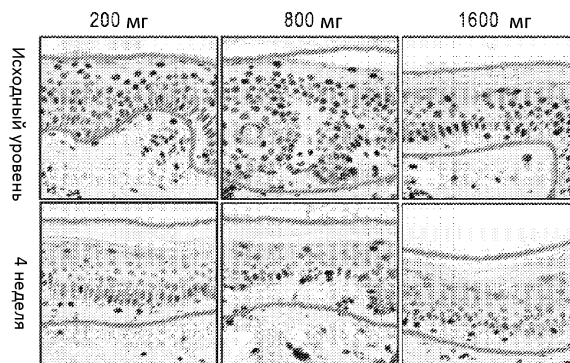
Фиг. 16С

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения
триметилирования H3K27 в коже субъектов,
которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

Результаты

Клиническая PD H3K27me3

Из результатов биопсии кожи на исходном уровне видно единообразие ядер
H3K27me3 всего эпидермиса. После введения доз в образцах, собранных через
четыре недели, видно сниженное окрашивание в шиповидном слое, в то время как
базальный слой оказывается минимально подвергнутым воздействию.



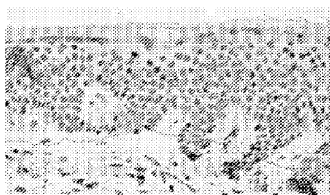
Фиг. 16D

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения
триметилирования H3K27 в коже субъектов,
которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

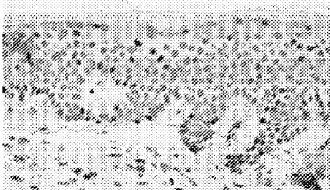
Результаты

Анализ с помощью обработки изображения

При помощи анализа с помощью обработки изображения идентифицировали H3K27me3-положительные (темно-синий контур) и H3K27me3-отрицательные (голубой контур) ядра в эпидермальной области кожи человека.



Ядра, обозначенные зеленым, представляют собой базальные
клетки, отделенные от шиповидного слоя (красный).



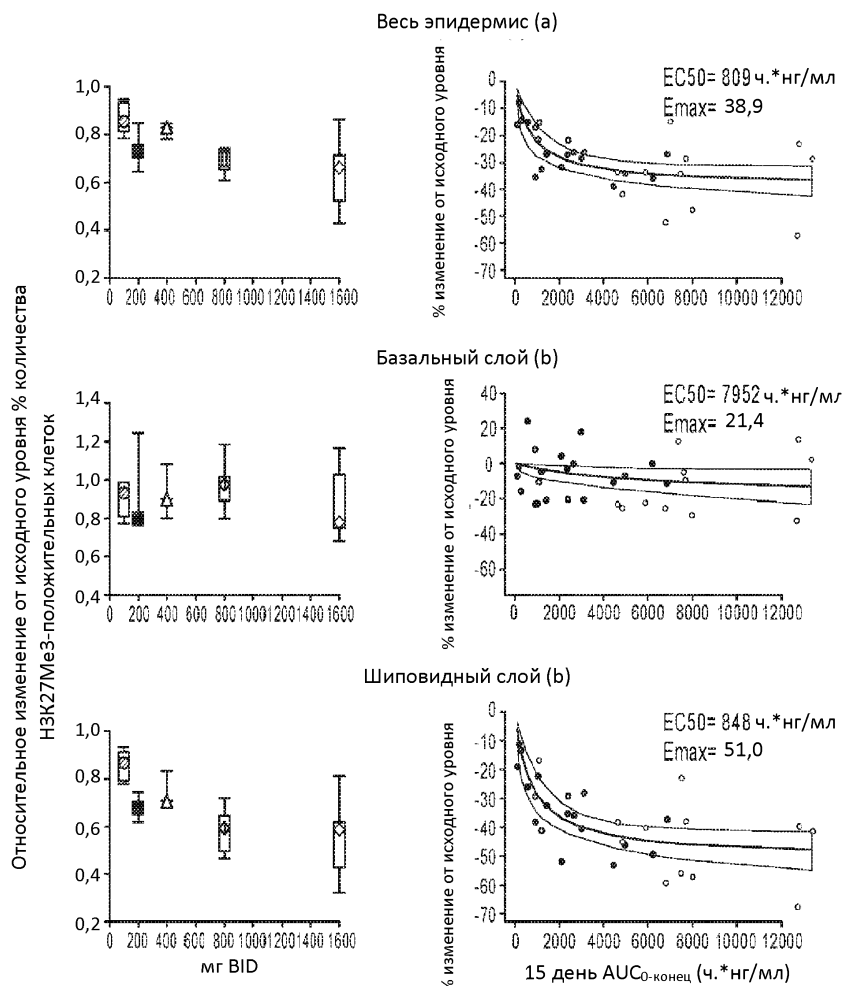
Фиг. 16E

Анализ с помощью усовершенствованной техники обработки изображения триметилирования H3K27 в коже субъектов, которым вводили дозы ингибитора EZH2, таземетостата

Результаты

Анализ отношения PK/PD у человека

Относительное изменение от исходного уровня при сравнении как доз на 28 день (слева), так и AUC (справа) проявлялось в улучшенной корреляции H3K27me3 в шиповидном слое по сравнению с эпидермисом.



Фиг. 16F

