



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126402** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 9/00**

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

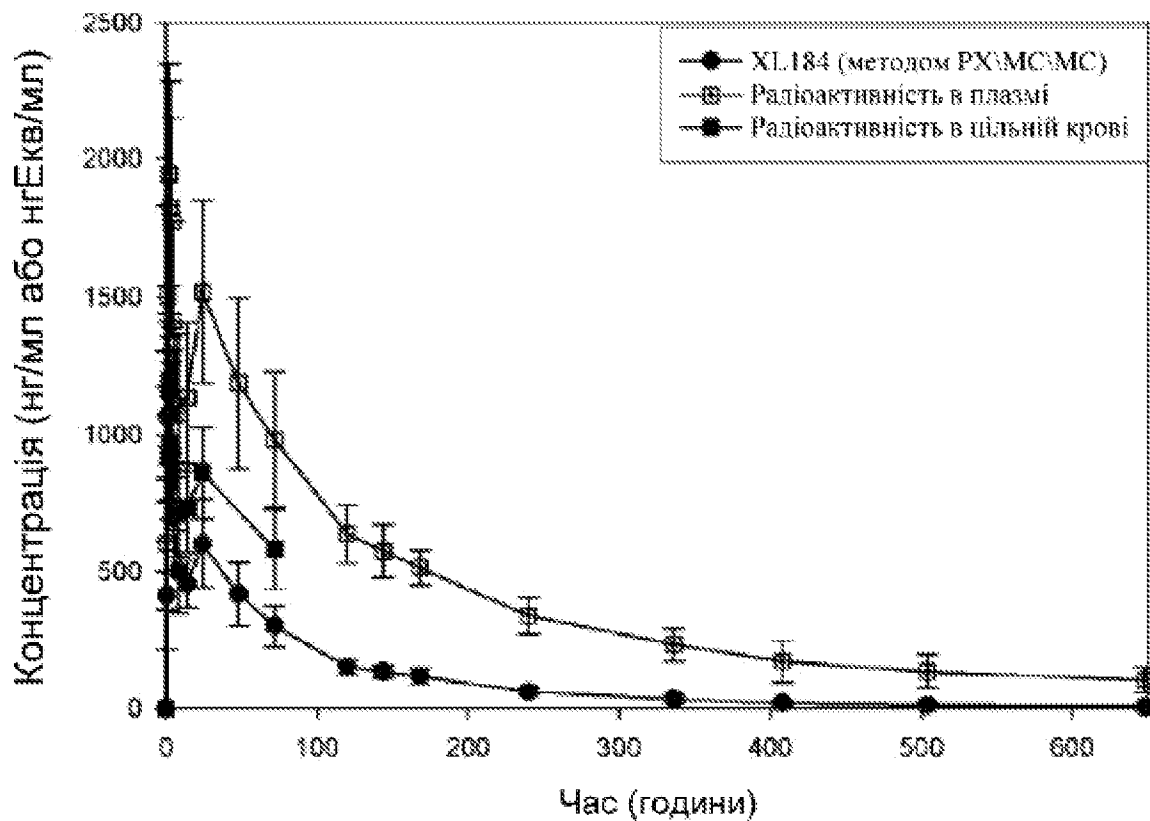
(21) Номер заявки:	a 2019 12200	(72) Винахідник(и): Ша Галід (US), Шваб Гізела (US), Лейсі Стівен (US)
(22) Дата подання заявки:	08.06.2018	(73) Володілець (володільці): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	29.09.2022	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/517,736, 62/520,768	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: S. LACY ET AL, "Metabolism and Disposition of Cabozantinib in Healthy Male Volunteers and Pharmacologic Characterization of Its Major Metabolites", DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, (20150526), vol. 43, no. 8, pages 1190 - 1207 Q Yang ET AL, "Cabozantinib Loaded DSPE- PEG2000 Micelles as Delivery System: Formulation, Characterization and Cytotoxicity Evaluation.", BAOJ Pharm Sci, (20150105), pages 1 - 20 R. KURZROCK ET AL, "Activity of XL184 (Cabozantinib), an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Medullary Thyroid Cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, (20110523), vol. 29, no. 19, pages 2660 - 2666 F. M. YAKES ET AL, "Cabozantinib (XL184), a Novel MET and VEGFR2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, (20110916), vol. 10, no. 12, pages 2298 - 2308 FRAUKE BENTZIEN ET AL, "In Vitro and In Vivo Activity of Cabozantinib (XL184), an Inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a Model of Medullary Thyroid Cancer", THYROID., US, (20131201), vol. 23, no. 12, pages 1569 - 1577 WO 2016/019285 A1, 04.02.2016 US 2012/070368 A1, 22.03.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.06.2017, 16.06.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2020, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	28.09.2022, Бюл.№ 39	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2018/036703, 08.06.2018	

UA 126402 C2

(54) РІДКА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

(57) Реферат:

Винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, що містить кабозантиніб, для лікування місцевопоширених або метастатичних солідних пухлин, зокрема запущеного раку уротелію або нирковоклітинного раку у пацієнтів, які потребують цього.



Фіг. 2

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка вистебує пріоритет за заявкою США з серійним номером 62/517,736, поданою 9 червня 2017 р. і заявкою США з серійним номером 62/520,768, поданою 16 червня 2017 р. Повний вміст вищезазначених заявок включено в даний документ за допомогою посилання.

5 Область винаходу

Даний винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, що містить L-малат N-(4-{{6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл}окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду.

Рівень техніки

10 Багатоцільові хімотерапевтичні речовини інгібітори тирозинкінази (TKI) зіграли важливу роль в останніх досягненнях в області протипухлинної терапії за останні кілька років. Терапія з використанням інгібіторів тирозинкінази продемонструвала широкі клінічні ефекти, що призводять до нових схвалених варіантів лікування при множинних типах пухлин, включаючи нирково-клітинний рак (RCC - renal cell carcinoma), уротеліальну карциному (UC - urothelial carcinoma), меланому, недрібноклітинний рак легені (NSCLC - non-small-cell lung cancer) та інші.

15 Успіх цього типу терапії в якості окремо взятого засобу, звичайно, призвів до зацікавлення до оцінки нових композицій, які забезпечують поліпшену фармакокінетику (ФК) і фармакодинаміку (ФД) TKI при використанні в комбінації з інгібіторами контрольних точок для пошуку додаткових, можливо, синергічних, протиракових клінічних ефектів.

20 Медикаменти, такі як хімотерапевтичні препарати, які вводяться перорально, відпускаються пацієнтові в декількох дозованих формах, включаючи рідкі форми, такі як розчини, сиропи, емульсії та суспензії, і частіше в твердих формах, таких як капсули, каплетки й таблетки. Діти, люди похилого віку й багато інших людей (включаючи інвалідів або непрацездатних пацієнтів) часто мають проблеми з ковтанням таблеток або капсул. У цих випадках бажано надавати ліки або в жувальній твердій формі, або в рідкій формі. Фармацевтично активні агенти, що

25 вводяться в твердій лікарській формі, як правило, призначені для проковтування повністю. У деяких випадках неприємний смак лікарського засобу в твердій формі, головним чином, не має значення при складанні твердих лікарських форм для перорального застосування, оскільки смак фармацевтичного препарату може бути легко замаскований зовнішнім покриттям.

30 Однак, не дивлячись на зручність приготування лікарських засобів у твердій формі для перорального застосування, для педіатричних та геріатричних пацієнтів рідка пероральна лікарська форма є кращою у порівнянні з жувальною лікарською формою. Рідка лікарська форма особливо переважна для педіатричних та геріатричних пацієнтів через легкість її проковтування. Крім того, пацієнти можуть бути більш схильні до дотримання інструкції з лікування, якщо дози легше приймати, особливо для продуктів, що вводяться у великих дозах, які передбачають кілька таблеток одночасно.

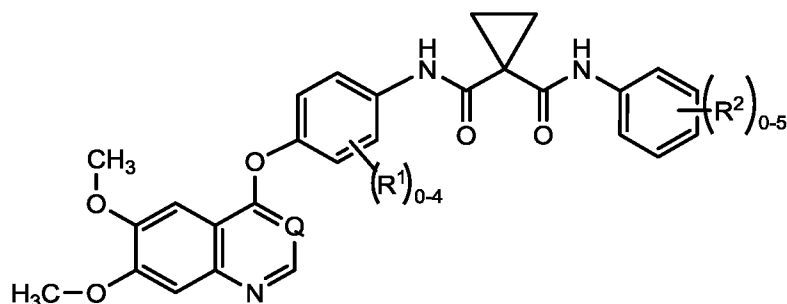
35 Деякі рідкі фармацевтичні композиції, складені для використання педіатричними або геріатричними пацієнтами, готують шляхом подрібнення таблетованої лікарської форми в порошок й змішування порошку з розріджувачем. Така композиція може привести до того, що деякі лікарські засоби залишаються розчиненими, що впливає на терапевтичну дозу лікарського засобу в композиції. Крім того, порошок проявляє неприємний на смак фармацевтичний активний агент, що може привести до недостатнього дотримання вимог через неприйнятний смаку. Легко зрозуміти, що такі композиції непрактичні та можуть привести до недостатнього дозування або неповної відповідності вимогам.

Сутність винаходу

45 Завдання, що лежить в основі цього винаходу, полягає в тому, щоб забезпечити рідку лікарську форму, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, яка не проявляє вищеписаних недоліків відомих лікарських форм. Зокрема, фармацевтична композиція має бути стабільною протягом тривалого періоду часу, а також фізіологічно прийнятною й приємною для педіатричних та геріатричних пацієнтів. У деяких варіантах здійснення рідкі композиції даного винаходу знаходять застосування при лікуванні раку, наприклад, для лікування солідної пухлини у пацієнта, який потребує цього.

50 У деяких варіантах здійснення солідна пухлина являє собою місцево-поширену або метастатичну солідну пухлину.

55 У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:



Формула I

або рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, де:

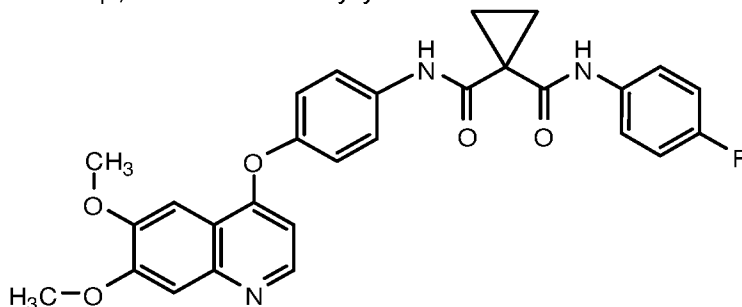
R¹ являє собою галоген;

R² являє собою галоген; та

Q являє собою CH або N.

У різних варіантах здійснення одноразова доза рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, наприклад, сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, забезпечує міжіндивідуальну або індивідуальну змінність впливу менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 %. У різних варіантах здійснення експозиція представлена некомпартментним параметром ФК, обраним з групи, що складається з: AUC_{0-t}, AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₇₂, AUC_{0-inf}, C_{max}, t_{max}, k_{el} та t_{1/2}. У деяких варіантах здійснення рідка композиція за даним винаходом при дозуванні у вигляді одноразової дози забезпечує AUC_{0-t}, AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₇₂, AUC_{0-inf}, або C_{max} в індивідуальних або міжіндивідуальних впливах менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 %. У деяких варіантах здійснення рідка композиція за даним винаходом при дозуванні у вигляді одноразової дози забезпечує AUC_{0-t}, AUC₀₋₂₄, AUC₀₋₇₂, AUC_{0-inf} або C_{max} в індивідуальних або міжіндивідуальних впливах менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 % відносно композиції таблетки, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, наприклад, сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль. У вищевказаних пов'язаних варіантах здійснення одноразова доза може включати одноразову дозу близько: 200 мг, 190 мг, 180 мг, 170 мг, 160 мг, 150 мг, 140 мг, 130 мг, 120 мг, 110 мг, 100 мг, 90 мг, 80 мг, 70 мг, 60 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг або 10 мг сполуки формули I або сполуки 1, яка може бути (L)-малатом (який також називають в цьому документі S-малатом; S-малатною сіллю та (L)-малатною сіллю, які використовуються тут взаємозамінно) або (D)-малатом (який також називають R-малатом, R-малатною сіллю та (D)-малатною сіллю, які використовуються тут взаємозамінно). У різних варіантах здійснення зазначені вище одноразові дози включають кабозантиніб. Кабозантиніб також згадується як XL184, і XL184 та кабозантиніб використовуються тут взаємозамінно.

Інший аспект стосується способу лікування місцево-поширеної або метастатичної солідної пухлини, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку 1:



Сполука 1

або її фармацевтично прийнятної солі або рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких аспектах місцево-поширена або метастатична солідна пухлина може бути

прогресуючою UC (уротеліальна карцинома) або RCC (нирково-клітинна карцинома).

В іншому аспекті винахід включає рідку фармацевтичну лікарську форму, що містить сполуку формули I або сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, так що кожна доза рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, забезпечує пацієнту індивідуальну або міжіндивідуальну змінність впливу (наприклад, AUC_{0-1} , AUC_{0-24} , AUC_{0-inf} , C_{max} , або t_{max}) менше 30 %, або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 % відносно лікарської форми в вигляді таблеток, що містить таку саму кількість сполуки формули I або сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі.

Короткий опис фігур

ФІГ. 1 зображує лінійний графік середнього ($\pm$ SD) сукупного виведення сечі та загальної радіоактивності фекалій після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184, суб'єктам, які представляють собою здорових чоловіків, (N=8).

ФІГ. 2 зображує лінійний графік середньої ($\pm$ SD) загальної радіоактивності плазми в плазмі та цільній крові та концентрації XL184 (методом PX/MC/MC) залежно від часу 0-648 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 для суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі (N=8)

ФІГ. 3 зображує лінійний графік середньої ($\pm$ SD) загальної радіоактивності плазми в плазмі та цільній крові та концентрації XL184 (методом PX/MC/MC) залежно від часу 0-120 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 для суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі (N=8)

ФІГ. 4 зображує лінійний графік середньої ($\pm$ SD) загальної радіоактивності плазми в плазмі та цільній крові та концентрації XL184 (методом PX/MC/MC) залежно від часу 0-648 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 для суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі (N=8)

ФІГ. 5 зображує лінійний графік середньої ($\pm$ SD) загальної радіоактивності плазми в плазмі та цільній крові та концентрації XL184 (методом PX/MC/MC) залежно від часу 0-120 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 для суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі (N=8)

ФІГ. 6 зображує лінійний графік середнього ($\pm$ SD) відсоткового вмісту радіоактивності 14 C, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові, в часовому графіку після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184, суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків (N=8).

ФІГ. 7 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій XL184 в плазмі та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних методом PX/MC/MC, залежно від часу 0-648 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі (N=8)

ФІГ. 8 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій XL184 в плазмі та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних методом PX/MC/MC, залежно від часу 0-120 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі (N=8)

ФІГ. 9 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій XL184 в плазмі та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних методом PX/MC/MC, залежно від часу 0-648 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі (N=8).

ФІГ. 10 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій XL184 в плазмі та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних методом PX/MC/MC, залежно від часу 0-120 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі (N=8).

ФІГ. 11 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій в плазмі деметил напівдимер сульфату, P5, P7, XL-184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних радіо-кількісним методом, залежно від часу 0-336 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [14 C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі.

ФІГ. 12 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій в плазмі деметил напівдимер

сульфату, P5, P7, XL-184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних радіо-кількісним методом, залежно від часу 0-80 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [¹⁴C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - лінійні осі.

5 ФІГ. 13 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій в плазмі деметил напівдимер сульфату, P5, P7, XL-184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних радіо-кількісним методом, залежно від часу 0-336 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [¹⁴C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі.

10 ФІГ. 14 зображує лінійний графік середніх ($\pm$ SD) концентрацій в плазмі деметил напівдимер сульфату, P5, P7, XL-184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату, виміряних радіо-кількісним методом, залежно від часу 0-80 годин після одноразового перорального введення XL184 в дозі 175 мг (L-малат), що містить 100 мкКі [¹⁴C] XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, - напівлогарифмічні осі.

15 ФІГ. 15 зображує запропоновані основні продукти біотрансформації XL184 (кабозантиніб).

Визначення

ADME	Поглинання, розподіл, метаболізм і виведення
AE	Небажане явище
ALT (SGPT)	Аланінамінотрансфераза (сироваткова глутамат піруватна трансаміназа)
Антитіла до вірусу гепатиту А	Сумарні антитіла гепатиту А
Антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В	Антитіла до внутрішнього антигену вірусу гепатиту В
Антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В	Антитіла до поверхневого антигену гепатиту В
AST (SGOT)	Аспартатамінотрансфераза (сироваткова глутамат-оксалоацетат трансаміназа)
AUC _{0-inf}	Площа під кривою концентрації-часу від нульового моменту часу до нескінченності
AUC ₀₋₂₄	Площа під кривою концентрації-часу від нульового моменту часу до часової точки 24 години
AUC ₀₋₇₂	Площа під кривою концентрації-часу від нульового моменту часу до часової точки 72 години
AUC _{0-t}	Площа під кривою концентрації-часу від нульового моменту часу до часової точки останньої концентрації, що піддається вимірюванню
BMI	Індекс маси тіла
BUN	Азот сечовини крові
°C	Градусів Цельсія
Хім.	Хімія
C _{max}	Максимальна концентрація, що спостерігається
CTCAE	Стандартні термінологічні критерії небажаних явищ
%CV	Відсотковий коефіцієнт варіації
CYP	Цитохром P450
% Доза _(фекалії)	Відсоток дози, вилучений з фекалій за інтервал збору
% Доза _(сеча)	Відсоток дози, вилучений з сечі за інтервал збору
ECG	Електрокардіограма
eCRF	Електронна індивідуальна реєстраційна карта
ETR	Відсоток радіоактивності ¹⁴ C, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові
°F	Градусів за Фаренгейтом
г	Грам
GI	Шлунково-кишкова

GLP	Хороша лабораторна практика
HBsAg	Поверхневий антиген гепатиту В
HCV	Антитіла до гепатиту С
Гем	Гематологія
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ICF	Форма інформованої згоди
ICH	Міжнародна конференція з гармонізації
IGm	Імуноглобулін М
INN	Міжнародна незапатентована назва
LLOQ	Нижча межа кількісного визначення
IRB	Експертна рада медичної установи
k _{el}	Константа швидкості термінальної елімінації
кг	Кілограм
PX-MC/MC	Рідинна хроматографія-мас-спектрометрія/мас-спектрометрія
м	Метр
МБк	Мегабеккерель
MedDRA®	Медичний словник з нормативної діяльності
MET	Білок рецептора фактору росту гепатоцитів
мг	Міліграм
μКі	Мікрокюри
мл	Мілілітр
мм. рт. ст.	мм. рт. ст.
мсек	Мілісекунда
MTD	Максимальна доза, що переноситься
NA	Не застосовується
NCI	Національний інститут раку
NE	Не оцінювалось
нг	Нанограм
нгЕкв	Еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання виміряної або розрахованої кількості загальної радіоактивності
NR	Не підлягає повідомленню
p-FA	Пара-фторанілін
ФК	Фармакокінетичний
PO	Пероральний:
QTc	Виправлений інтервал QT
RBC	Червоні кров'яні тільця
RET	Переставляється під час трансфекції
SAE	Серйозне небажане явище
SAP	План статистичного аналізу
SD	Стандартне відхилення
SOP	Стандартна операційна процедура
TEAE	Небажане явище, яке виникає при лікуванні
t _{max}	Час максимальної концентрації
t _½	Уявний кінцевий період напіввиведення розраховується як ln(2)/k _{el}
UPCr	Співвідношення білок/креатинін в сечі
US	Сполучені Штати Америки
USAN	Назва, прийнята в Сполучених штатах
VEGFR2	Рецептор 2 фактору росту ендотелію судин
WBC	Білі кров'яні тільця
WHO	Всесвітня організація охорони здоров'я
XL184	Номер продукту, який використовується Exelixis для розробки компаунда з позначенням кабозантиніба USAN/INN

Детальний опис сутності винаходу

Як зазначено вище, винахід стосується способу лікування місцево-поширеної або метастатичної солідної пухлини, який включає введення рідкої композиції сполуки формули I або сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполука 1 відома під своєю хімічною назвою N-(4-[[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-

іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід та під назвою кабозантиніб (також згадується як XL184). COMETRIQ™ (оральні капсули Кабозантиніб S-Малата) був схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) 29 листопада 2012 року для лікування пацієнтів з прогресуючим метастатичним медулярним раком щитовидної залози (MTC). CABOMETYX™ (таблетки для перорального застосування Кабозантиніб S-Малата) був схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) 25 квітня 2016 року для лікування прогресуючої нирково-клітинної карциноми (RCC) у пацієнтів, які раніше отримували антиангіогенну терапію. Кабозантиніб отримують у вигляді L-малату N-(4-[[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси}феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду. У WO 2005/030140, повний зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання, розкривається спосіб отримання сполуки (Приклад 48), і розкривається терапевтична активність цієї сполуки для пригнічення, регулювання та/або модуляції сигнальної трансдукції кіназ (Аналізи, Таблиця 4, запис 289). Приклад 48 починається з параграфа [0353] в WO 2005/030140. Інформація для сполуки 1 доступна в FDA за адресою <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208692> (останній раз була відвідана 19 грудня 2016 р.) і включена в даний документ за допомогою посилання.

У різних варіантах здійснення даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, складену для перорального введення в рідкій формі. У порівнянні з твердими формами, наприклад, препаратом у формі таблетки, капсули, саше або порошкоподібної форми, рідкі фармацевтичні композиції за даним винаходом, що містять сполуки формули I або сполуку 1, яка може бути (L)-малатною сіллю або (D)-малатною сіллю, забезпечує значно меншу міжіндивідуальну або індивідуальну змінність впливу. Наприклад, як опубліковано в Nguyen, L. et al., "Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults, " (2016), Anti-Cancer Drugs 2016, 27: 669-678 (розкриття якого включено в даний документ за допомогою посилання), значення фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} в плазмі були дуже мінливими серед учасників дослідження, варіюючи від (тобто % CV близько 48–72 %, 42–56 % і 38–41 % для таблеток 20 мг, 40 і 60 мг (в перерахунку на вільну основу, FBE) в таблетках з концентрацією кабозантинібу, відповідно). Таблиця 1 (відтворена з Nguyen, L. et al., посилання наведене в даному документі) підсумовує параметри ФК в плазмі крові, виявлені, коли здоровим пацієнтам вводили одноразову дозу 140 мг (еквівалент вільної основи, FBE) кабозантинібу або малатної солі сполуки 1. Значення фармакокінетичних параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} в плазмі були сильно мінливі серед учасників дослідження (тобто % CV близько 54 %, 44 %, 46 % та 43 %, 37 % та 39 % для 140 мг (еквівалент вільної основи, FBE), доза лікування кабозантинібом в таблетках і капсулах, відповідно).

Таблиця 1

Зведений перелік фармакокінетичних параметрів плазми кабозантинібу від здорових людей, яким вводили одноразову пероральну дозу таблеток або капсул, що містять 140 мг кабозантинібу (еквівалент вільної основи, FBE).

Фармакокінетичний параметр	Лікування таблетками (середнє значення $\pm$ CV%) ^a	Лікування капсулами (середнє значення $\pm$ CV%) ^b
C_{max} (нг/мл)	702 $\pm$ 54	554 $\pm$ 43
t_{max} (год.) ^c	3,49 (1,99, 24,00)	4,00 (2,00, 5,04)
AUC_{0-t} (нг $\times$ год./мл)	61 900 $\pm$ 44	54 900 $\pm$ 37
AUC_{0-inf} (нг $\times$ год./мл)	65 800 $\pm$ 46	58 300 $\pm$ 39
$t_{1/2}$ (год.)	115 $\pm$ 31	112 $\pm$ 26
CL/F (л/год.)	2,61 $\pm$ 49	2,69 $\pm$ 32
VZ/F (л)	424 $\pm$ 58	426 $\pm$ 37

AUC - площа під кривою концентрації в плазмі - час; CL/F - кліренс при пероральному прийомі препарату; CV - коефіцієнт змінності.

^aЛікування А (тест): 140 мг дози (2 $\times$ 20+1 $\times$ 100 мг) лікарської форми у вигляді таблеток XL184 (кабозантиніб); (n=72).

^bЛікування Б (посилання): 140 мг дози (3 $\times$ 20+1 $\times$ 80 мг) лікарської форми у вигляді капсул XL184 (кабозантиніб); (n=72).

^cМедіана (мінімум, максимум) представлені.

У цих та інших варіантах здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у вигляді рідкої фармацевтичної композиції, де рідка фармацевтична композиція додатково містить фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач.

У конкретному варіанті здійснення сполука формули I являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Сполука формули I або сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в цьому документі, включає як перераховані сполуки, так і окремі ізомери та суміші ізомерів. У кожному разі сполука формули I включає фармацевтично прийнятні солі, гідрати та/або сольвати перерахованих сполук і будь-які окремі ізомери або їх суміш ізомерів.

В інших варіантах здійснення сполука формули I або сполука 1 може являти собою (L)-малатну сіль (яку також називають в цьому документі сіллю S-малата) або (D)-малатну сіль (яку також називають сіллю R-малата). Малатна сіль сполуки формули I та сполуки 1 розкрита в РСТ/US2010/021194 і заявці на патент США № 61/325095, повний вміст кожної з яких включено в даний документ за допомогою посилання.

В інших варіантах здійснення сполука формули I може являти собою малатну сіль.

В інших варіантах здійснення сполука формули I може являти собою (D)-малатну сіль.

В інших варіантах здійснення сполука формули I може являти собою (L)-малатну сіль.

В інших варіантах здійснення сполука 1 може бути малатною сіллю.

В інших варіантах здійснення сполука 1 може являти собою (D)-малатну сіль.

В інших варіантах здійснення сполука 1 може являти собою (L)-малатну сіль.

В іншому варіанті здійснення малатна сіль знаходиться в кристалічній формі N-1 солі (L) малату та/або (D) малату сполуки 1, як описано в заявці на патент США № 61/325095. В іншому варіанті здійснення малатна сіль являє собою кристалічну форму N-2 солі (L) малату та/або солі (D) малату сполуки 1, як описано в заявці на патент США № 61/325095. В ще одному варіанті здійснення малатна сіль являє собою суміш форм N-1 та N-2 солі (L) малату та/або (D) малату сполуки 1, як описано в заявці на патент США з серійним номером 61/325095. Див. також WO 2008/083319 для властивостей кристалічних енантіомерів, включаючи N-2 кристалічні форми (L)-малатної солі (яку також називають сіллю S-малату) або (D)-малатної солі (яку також називають сіллю R-малату) та/або N-1 кристалічних форм солі (L)-малату (яку також називають сіллю S-малату) або солі (D)-малату (яку також називають сіллю R-малату) сполуки 1. Способи виготовлення та характеристики таких форм повністю описані в РСТ/US10/21194, який повністю включений в даний документ за допомогою посилання.

В одному варіанті здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять один раз на день. У ще одному варіанті здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять натщесерце (тобто без їжі) протягом приблизно двох годин до та 1 години після введення.

В іншому варіанті здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на день у вигляді рідкої композиції.

В іншому варіанті здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально в вигляді її вільної основи або малатної солі в вигляді рідкої композиції.

У різних варіантах здійснення одноразова доза рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, наприклад, сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, забезпечує міжіндивідуальну або індивідуальну змінність впливу менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 %. У різних варіантах здійснення експозиція представлена некомпартментним параметром ФК, обраним з групи, що складається з: AUC_{0-t} , AUC_{0-24} , AUC_{0-72} , AUC_{0-inf} , C_{max} , t_{max} , K_{el} та $t_{1/2}$. У деяких варіантах здійснення рідка композиція даного винаходу при дозуванні у вигляді одноразової дози забезпечує змінність AUC_{0-t} , AUC_{0-24} , AUC_{0-72} , AUC_{0-inf} , або C_{max} в індивідуальних або міжіндивідуальних впливах менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менше 13 %, або менше 12 %, або менше 11 %, або менше 10 %. У деяких варіантах здійснення рідка композиція даного винаходу при дозуванні у вигляді одноразової дози забезпечує змінність AUC_{0-t} , AUC_{0-24} , AUC_{0-72} , AUC_{0-inf} або C_{max} в індивідуальних або міжіндивідуальних впливах менше 30 % або менше 25 %, або менше 20 %, або менше 19 %, або менше 18 %, або менше 17 %, або менше 16 %, або менше 15 %, або менше 14 %, або менш ніж 13 %, або менш ніж 12 %, або менш ніж 11 %, або менш ніж 10 % відносно композиції таблетки, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну

сіль, наприклад сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль.

У вищевказаних пов'язаних варіантах здійснення одноразова доза може включати одноразову дозу близько: 200 мг, 190 мг, 180 мг, 170 мг, 160 мг, 150 мг, 140 мг, 130 мг, 120 мг, 110 мг, 100 мг, 90 мг, 80 мг, 70 мг, 60 мг, 50 мг, 40 мг 30 мг, 20 мг або 10 мг сполуки формули I або сполуки 1, яка може бути (L)-малатом (який також називають тут S-малатом) або (D)-малатом (який також називають тут R-малатом). У різних варіантах здійснення зазначені вище одноразові дози включають кабозантиніб.

Кількість сполуки формули I або сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, що вводиться, буде варіюватися. В одному варіанті здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять в кількості від близько 1 мг до близько 200 мг, або від близько 5 мг до близько 175 мг, або від близько 10 мг до близько 100 мг, наприклад, 190 мг, 180 мг, 170 мг, 160 мг, 150 мг, 140, мг, 130 мг, 120 мг, 110 мг, 100 мг, 90 мг, 85 мг, 80 мг, 75 мг 70 мг, 65 мг, 60 мг, 55 мг, 50 мг, 45 мг, 40 мг, 35 мг, 30 мг, 25 мг, 20 мг або 15 мг в фіксованому об'ємі рідкої дози, наприклад, в об'ємі від близько 1,0 мл до близько 100 мл або, наприклад, від близько 10 мл до близько 100 мл на стандартну дозу. В іншому варіанті здійснення кількість сполуки формули I або сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі вводять в кількості 190 мг, 180 мг, 170 мг, 160 мг, 150 мг, 140 мг, 130 мг, 120 мг, 110 мг, 100 мг, 90 мг, 85 мг, 80 мг, 75 мг, 70 мг, 65 мг, 60 мг, 55 мг, 50 мг, 45 мг, 40 мг, 35 мг, 30 мг, 25 мг, 20 мг або 15 мг на одиницю об'єму (еквівалентно добовій дозі або одноразовій дозі, або деякій фракції або її частині) в діапазоні від близько 1 мл до близько 100 мл або від близько 10 мл до близько 100 мл на дозу. В іншому варіанті здійснення кількість сполуки формули I або сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі вводять в кількості близько 140, близько 80, близько 60, близько 40 або близько 20 мг на одиницю об'єму (еквівалентна добовій дозі або одноразовій дозі, або деякій фракції або її частині) в діапазоні від близько 1 мл до близько 100 мл або від близько 10 мл до близько 100 мл на одноразову дозу. В іншому варіанті здійснення кількість сполуки формули I або сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі вводять в об'ємі в діапазоні від близько 1 мл до близько 100 мл або від близько 10 мл до близько 100 мл на дозу (еквівалентно добовій дозі, або одноразовій дозі, або деякій фракції або її частині), де кожна доза містить приблизно 60 мг, або приблизно 40 мг, або приблизно 20 мг сполуки формули I або сполуки 1, або їх фармацевтично прийнятної солі, наприклад, (L)-малату (який також називають S-малатом) або (D)-малату (який також називають R-малатом), та/або N-1 кристалічних форм (L)-малату (який також називають S-малатом) або (D)-малату (який також називають R-малатом) сполуки 1.

У цих та інших варіантах здійснення сполуку формули I або сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на день у вигляді її вільної основи або у вигляді малатної солі у вигляді рідкої лікарської форми, переважно в добовій дозі, або одноразовій дозі або її фракції або частини. У наступному варіанті здійснення сполуку 1 вводять у вигляді (L)-малату (який також називають S-малатом) або (D)-малату (який також називають R-малатом). В додатковому варіанті здійснення:

вводять до та включаючи 150 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 140 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 130 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 120 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 110 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 100 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 95 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 90 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 85 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 80 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 75 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 70 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 65 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 60 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 55 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 50 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 45 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 40 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 35 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 30 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 25 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;
вводять до та включаючи 20 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі;

вводять до та включаючи 15 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятої солі;
вводять до та включаючи 10 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятої солі;
вводять до та включаючи 5 мг сполуки 1 або її фармацевтично прийнятої солі.

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 50 % до близько 95 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 30 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 0,5 % до близько 20 % етанолу (мас./мас.). У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 70 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 20 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 15 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 80 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 15 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 10 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, близько 85 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або близько 10 % TPGS (мас./мас.) та/або близько 5 % етанолу (мас./мас.).

У цих та інших варіантах здійснення рідку композицію, що містить сполуку 1, вводять перорально один раз на день натщесерце в якості її вільної основи або у вигляді малатної солі (наприклад, (L)-малатної солі, яка також згадується як S-малатна сіль або (D)-малатної солі, яка також називається сіллю R-малату) пацієнту, який потребує цього. В додатковому варіанті здійснення:

[illegible]

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 50 % до близько 95 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 30 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 0,5 % до близько 20 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 70 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 20 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 15 % етанолу

(мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 80 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 15 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 10 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, близько 85 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або близько 10 % TPGS (мас./мас.) та/або близько 5 % етанолу (мас./мас.).

У різних варіантах здійснення пацієнт із солідною пухлиною, наприклад, місцево-поширеною або метастатичною солідною пухлиною, може лікуватися сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю у вигляді рідкої композиції, що містить 140 мг, 80 мг, 60 мг, 40 мг або 20 мг сполуки 1, яку вводять перорально один раз на день натщесерце у вигляді її вільної основи або у вигляді малатної солі (наприклад, солі (L)-малату, яку також називають сіллю S-малату або солі (D)-малату, яку також називають сіллю R-малату).

У різних варіантах здійснення пацієнт із солідною пухлиною, наприклад, місцево-поширеною або метастатичною солідною пухлиною, може лікуватися кабозантинібом (S)-малатом, який вводиться перорально один раз на день натщесерце у вигляді рідкої лікарської форми, що містить кабозантиніб (S)-малат.

У додатковому варіанті здійснення кабозантиніб (S)-малат вводять в рідкій фармацевтичній композиції, що містить 140 мг, 80 мг, 60 мг, 40 мг або 20 мг кабозантинібу, перорально один раз на день натщесерце. У додатковому варіанті здійснення, як показано в Таблиці 1, кабозантиніб (S)-малат вводять в рідкій фармацевтичній композиції, яка містить один або кілька наповнювачів, носіїв або розріджувачів. Залежно від типу фармацевтичної композиції фармацевтично прийнятний носій може бути вибраний з будь-якого одного або комбінації носіїв, відомих в даній області. Вибір фармацевтично прийнятного носія частково залежить від бажаного способу введення, який буде використовуватися. Для фармацевтичної композиції цього опису, тобто однієї з активної сполуки (-к) або кристалічної форми однієї з активної сполуки (-к) формули I або сполуки 1, носій має бути обраний так, щоб по суті підтримувати конкретну форму активної сполуки (-к), незалежно від того, є вона кристалічною чи ні. Іншими словами, носій не має суттєво змінювати форму активної сполуки (-к), і при цьому носій не має бути несумісним з формою активної сполуки (-к), наприклад, викликаючи будь-який небажаний біологічний ефект або іншим шкідливим чином взаємодіючи з будь-яким іншим компонентом (-ами) фармацевтичної композиції. Різні носії, які використовуються при складанні фармацевтично прийнятних композицій та відомі методики їх масового приготування й подальшого виробництва в одиничних дозованих формах, використовуються для виготовлення фармацевтичних композицій, описаних тут, і описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York. Кількість носіїв та наповнювачів, використовуваних в композиції, може варіюватися пропорційно в залежності від кількості використовуваного активного інгредієнта (тобто сполуки формули I або сполуки I або її фармацевтично прийнятної солі). Наприклад, у кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 50 % до близько 95 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 30 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 0,5 % до близько 20 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 70 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 20 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 15 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що містить, наприклад, від близько 80 % до близько 90 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або від близько 5 % до близько 15 % TPGS (мас./мас.) та/або від близько 1 % до близько 10 % етанолу (мас./мас.).

У кожному з вищезазначених прикладів кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі змішують з одним або декількома носіями для приготування пероральної композиції, що

містить, наприклад, близько 85 % ПЕГ-400 (мас./мас.) та/або близько 10 % TPGS (мас./мас.) та/або близько 5 % етанолу (мас./мас.).

Відповідні носії включають, але не обмежуються ними, воду, фізіологічний розчин, водну декстрозу, гліцерин, етанол тощо; солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь і диметилформамід; масла (олії), такі як бавовняна олія, арахісове масло, олія зародків кукурудзи, оливкова олія, рицинова олія й кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколи та етери жирних кислот сорбітану; або суміші цих речовин тощо, щоб тим самим утворити розчин або суспензію.

Рідкі фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути отримані способами, відомими в області фармацевтичних препаратів, наприклад, див. Remington Pharmaceutical Sciences, 18-е видання. (Mack Publishing Company, Істон, Пенсильванія, 1990).

Фармацевтично прийнятні ад'юванти, відомі в області фармацевтичних композицій, також можуть бути використані в фармацевтичних композиціях за цим винаходом. Вони включають консервуючі, змочуючі, суспендуючі, підсолоджуючі, ароматизуючі, смакові, емульгуючі та дозуючі агенти, але не обмежуються ними. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене різними антибактеріальними та протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою тощо. Також може бути бажаним включити ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлорид натрію тощо. За бажанням фармацевтична композиція за цим винаходом може також містити незначні кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульгуючі агенти, рН-буферні агенти і антиоксиданти, такі як, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат і бутильований гідрокситолуол. Фармацевтичні композиції зазвичай містять від близько 0,5 % до близько 99,5 % мас. активної сполуки (-к) або твердої форми активної сполуки (-к) і від 99,5 % до 0,5 % мас. відповідного фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція буде містити від між близько 1 % до близько 75 % мас. активної сполуки, а інше являє собою відповідні фармацевтичні наповнювачі або інші допоміжні речовини, як обговорюється тут.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Такі лікарські форми отримують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування тощо однієї або декількох сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятної солі та необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів в носії, такому як, наприклад, вода, сольовий розчин, водний розчин декстрози, гліцерин, поліетиленгліколь (ПЕГ), етанол тощо, і додатково включає солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід; масла (олії), зокрема, бавовняна олія, арахісове масло, олія кукурудзяного зародка, оливкова олія, рицинова олія й кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколи та етери жирних кислот сорбітану; або суміші цих речовин тощо, щоб тим самим утворити розчин або суспензію.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт та естери сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих речовин тощо.

Таблиця 2

Приклад рідкої композиції, що містить кабозантиніб (S)-малат.

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/одинаця дози)		
	Доза 20 мг	Доза 40 мг	Доза 60 мг
Кабозантиніб (S)-малат	25,34	50,68	76,02
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	2934,88	5869,77	8804,65
сукцинат d-α-токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	345,28	690,56	1035,84
Етанол	172,64	345,28	517,92
Ароматизатори	3,45	6,91	10,36
Всього	3481,60	6963,19	10444,79

У ще одному варіанті здійснення (S)-малат кабозантинібу вводять перорально один раз на день.

У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять

перорально один раз на день, складає 140 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 120 мг.

5 У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 80 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 60 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 40 мг.

10 У додатковому варіанті здійснення кількість (S)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 20 мг.

У ще одному варіанті здійснення (R)-малат кабозантиніб вводять перорально один раз на день.

15 У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 140 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 120 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 80 мг.

20 У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 60 мг.

У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 40 мг.

25 У додатковому варіанті здійснення кількість (R)-малату кабозантинібу, яку вводять перорально один раз на день, складає 20 мг.

В іншому варіанті здійснення сполуку 1 вводять перорально в вигляді її вільної основи або малатної солі (наприклад, (L)-малату, який також називають S-малатом, або (D)-малату, який також називають R-малатом) один раз на день в рідкій фармацевтичній композиції, як вказано в наступній Таблиці 3.

30

Таблиця 3

Приклад рідкої композиції, що містить кабозантиніб (S)-малат.

Інгредієнт	(% мас./мас.)
Сполука 1	0,73
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	84,30
сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	9,92
Етанол	4,96
Ароматизатори	0,10
Всього	100

В іншому варіанті здійснення сполуку 1 вводять перорально в вигляді її вільної основи або малатної солі ((L)-малатної солі (яку також називають S-малатною сіллю) або (D)-малатної солі (яку також називають R-малатною сіллю)) один раз на день в рідкій фармацевтичній композиції, як вказано в наступній Таблиці 4.

35

Таблиця 4

Приклад рідкої композиції, що містить кабозантиніб (S)-малат.

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/одиниця дози)
Сполука 1	175,00
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	20268,53
сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	2384,53
Етанол	1192,27
Ароматизатори	23,85
Всього	24044,18

В іншому варіанті здійснення сполуку 1 вводять перорально в вигляді її вільної основи або малатної солі ((L)-малатної солі (яку також називають S-малатною сіллю) або (D)-малатної солі (яку також називають R-малатною сіллю)) один раз на день в вигляді рідкої дози, як вказано в наступній Таблиці 5.

5

Таблиця 5

Приклад рідкої композиції, що містить кабозантиніб (S)-малат.

Інгредієнт	Функція	% мас./мас.
Кабозантиніб (S)-малат	Активний інгредієнт	0,73
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	Розчинність енансера	84,30
сукцинат d-α-токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	Розчинність енансера та стабілізатора	9,92
Етанол	Розчинник	4,96
Коричний ароматизатор	Речовина, що виправляє смак лікарського засобу	0,10
Всього		100

Будь-яка з рідких дозованих композицій, представлених вище, може бути відрегульована відповідно до дози сполуку 1 або її фармацевтично прийнятної солі. Таким чином, кількість кожного з інгредієнтів композиції може бути пропорційно відрегульована, щоб забезпечити рідку композицію, яка містить різні кількості сполуку 1 або її фармацевтично прийнятної солі, як передбачено в попередніх параграфах. В іншому варіанті здійснення композиції можуть містити 20, 40, 60 або 80 мг сполуку 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Ілюстративний приклад введення рідкої фармацевтичної композиції та лікування солідних пухлин

Завдяки потужному інгібуванню RTK, включаючи MET, VEGFR і AXL, кабозантиніб продемонстрував клінічну активність в якості єдиного агента як при прогресуючому UC, так і при RCC.

Цілі: Первинними цілями дослідження було: (1) визначити час виведення радіоактивності ^{14}C в сечу та кал після одноразової оральної дози 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкг ^{14}C -XL184; (2) визначити вихід радіоактивності ^{14}C у відсотках від введеної дози; (3) визначити відсоток радіоактивності ^{14}C , присутньої у вигляді XL184 в плазмі та сечі в обрані моменти часу після введення досліджуваного препарату; і (4) оцінити безпеку разової дози 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкг ^{14}C -XL184, у суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків. Вторинними цілями дослідження було: (1) визначити фармакокінетику в плазмі радіоактивності ^{14}C і XL184 у здорових чоловіків після одноразового перорального введення досліджуваного препарату; (2) визначити відсоток радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові з плином часу; і (3) оцінити кількість та ймовірну структуру будь-яких значущих метаболітів або продуктів розкладання XL184 в плазмі та сечі.

Наступні цілі ФК, перераховані вище, не будуть розглянуті в даному прикладі:

Первинна ціль (3): визначити відсоток радіоактивності ^{14}C , присутній у вигляді XL184 в плазмі та сечі в обрані моменти часу після введення досліджуваного препарату;

Вторинна ціль (3): оцінити кількість та ймовірну структуру будь-яких значущих метаболітів або продуктів розпаду XL184 в плазмі й сечі.

Дослідження було завершено згідно з планом.

Методологія: Це було не масковане, з введенням одноразової дози, одноцентрове, з балансуванням за масою, дослідження Фази 1 у здорових добровольців чоловічої статі. Було два періоди дослідження: період відбору, протягом якого піддослідні проходили оцінку для визначення їх права на участь в дослідженні, і період дослідження, який починався в День-1 (день 'реєстрації'), коли піддослідний був прийнятий в клініку Cellegion. Піддослідні отримували одноразову розраховану пероральну дозу, якій було призначено містити в цілому 175 мг XL184 (L-малату) та 100 мкг ^{14}C в Годину 0 Дня 1; спочатку вони повинні були залишатися в клініці до завершення всіх запланованих післядозових процедур до ранку Дня 28. В якості альтернативи, якщо були б досягнуті сцинтиляційні відліки, піддослідні могли бути виписані за індивідуальним планом до Дня 28, якщо було б виконано одну з наступних умов: (1) ≥ 90 % введеної радіоактивності було виведено в сечі та фекаліях (з урахуванням радіоактивності при блювоті, якщо мала місце); або (2) загальна добова радіоактивність становила 1 % або менше від введеної дози протягом 2 днів поспіль і ≥ 85 % введеної радіоактивності було виведено. Проте,

піддослідні, які були виписані з клініки до Дня 28, повинні були повернутися в клініку для проведення всіх запланованих фармакокінетичних зборів крові, що залишилися, та оцінки безпеки на День 28. Суб'єктів, які не відповідають критеріям вивільнення радіоактивності до Дня 28 можна було попросити залишитися в клініці або продовжити збір сечі та калу на дому (повертаючи зразки в клініку щодня) протягом додаткових 7 днів (аж до Дня 35). У зв'язку з тим, що до Дня 35 піддослідні все ще не відповідали критеріям вивільнення, піддослідним була надана можливість відмовитися від дослідження або завершити додатковий 14-денний період збору (або в клініці, або шляхом щоденного відвідування) зі зборами сечі та калу і щоденними запитами на побічні ефекти (АЕ). Всі збори сечі та калу для всіх піддослідних припинилися після завершення запланованих заходів на День 49 незалежно від відсотка вилученої загальної радіоактивної дози.

Кількість піддослідних (запланована та проаналізована): 8 запланованих і 8 проаналізованих

Діагноз і основні критерії прийнятності: Здорові дорослі чоловіки у віці від 19 до 55 років, у яких скринінг та перевірка рівня амілази або ліпази нижче верхньої межі норми, мінімум одне випорожнення кишечника на день, і відсутні ознаки обструкції сечовипускання або труднощі сечовипускання при скринінгу.

Тестований продукт, доза і спосіб введення, а також номери партій: XL184 (L-малат), що містить [^{14}C]-XL184 (доза 100 мкКі) була приготовлена у вигляді дозуючого розчину. Кожний дозований розчин аналізували на вміст радіоактивності (вимір активності сцинтиляційним методом), радіохімічну чистоту та концентрацію XL184. Разова доза перорального розчину в Годину 0 в День 1 видавалася персоналом клініки. Доза вводилася через сцинтиляційний флакон. Після дозування сцинтиляційний флакон промивали 3 рази дистильованою водою кімнатної температури, і піддослідному вводили полоскання. Залишкову радіоактивність визначали для кожної ампули. Загальний об'єм рідини, що вводився, включаючи досліджуваний лікарський засіб з радіоактивною міткою, розчин для полоскання, і воду, що вводилися для дозування (на додаток до розчину для полоскання), були однаковими для кожного піддослідного.

Тривалість лікування: Кожному суб'єкту вводили одну дозу 175 мг орального розчину XL184 (L-малату), що містить [^{14}C]-XL184 (100 мкКі).

Препарат порівняння, доза і спосіб введення, а також номер партії: Не застосовується.

Критерії оцінювання:

Ефективність: Не застосовується (ефективність в даному дослідженні не вимірювалася)

Фармакокінетика: Серійні кров, сечу і кал збирали в певний час після введення дози. Як дозволяють дані, стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри, які включають площу під кривою концентрації-часу, розраховану з використанням лінійного трапецієдного додавання від нульової часової точки до точки часу t , де t представляє собою час останньої концентрації, що піддається вимірюванню (AUC_{0-t}), площу під кривою концентрації-часу, розраховану з використанням лінійного трапецієдного додавання від точки часу нуль до точки часу 24 години (AUC_{0-24}), площу під кривою концентрації-часу, розраховану з використанням лінійного трапецієдного додавання від точки часу нуль до точки часу 72 години (AUC_{0-72}), площу під кривою концентрації-часу від нульової часової точки до нескінченності, $\text{AUC}_{0-\text{inf}} = \text{AUC}_{0-t} + C_t/k_{\text{el}}$, де k_{el} являє собою константу швидкості термінальної елімінації та C_t являє собою останню виміряну концентрацію ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$), максимальну концентрацію, що спостерігається, (C_{max}), час максимальної концентрації (t_{max}), уявна константа швидкості термінальної елімінації, розрахована шляхом лінійної регресії термінальної лінійної частини кривої логарифмічної залежності концентрації від часу (k_{el}), та уявний кінцевий період напіввиведення, розрахований як $\ln(2)/k_{\text{el}}$ ($t_{1/2}$), були розраховані за даними радіоактивності в плазмі та цільній крові, та стандартні некомпартментні фармакокінетичні параметри, включаючи AUC_{0-t} , AUC_{0-24} , $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, C_{max} , t_{max} , k_{el} та $t_{1/2}$, були розраховані за XL184 та/або концентрації метаболітів в плазмі.

Як дозволили дані, фармакокінетичні параметри, включаючи концентрацію в сечі (C_{urine}), кількість, що виділяється протягом кожного інтервалу збору, розраховується як $C_{\text{urine}} \times \text{об'єм сечі}$, нирковий кліренс, сукупна кількість дози, що виділяється з сечею, відсотковий вміст в сечі, вилучений за інтервал збору, і кумулятивний відсоток дози, вилученої з сечі, були розраховані за XL184 та концентрацією метаболітів в сечі. Концентрація в фекаліях (C_{feces}), кількість, що виділяється протягом кожного інтервалу збору, розраховується як $C_{\text{feces}} \times \text{вага фекалій}$, сукупна кількість дози, що виділяється з калом, відсоткова частка дози, отриманої з калом за інтервал збору, і сукупний відсоток дози, отриманої з калом, також розраховується за XL184 та концентрації метаболітів в калі.

Масовий баланс розраховували, як відсоток від загальної введеної радіоактивності, вилученої з сечі та фекалій. З метою розрахунку балансу маси кількість введеної

радіоактивності визначали як загальну радіоактивність в дозованому розчині за вирахуванням будь-якої радіоактивності, втраченої через блювання (якщо вона мала місце), адсорбції в дозуючому флаконі тощо.

Щоб визначити відсоток радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові в часі (ETR; розраховується тільки для моментів часу, коли збирається цільна кров), було розраховано наступне:

Кількість радіоактивності ^{14}C в плазмі в порівнянні з цільною кров'ю, скоригована на гематокрит, в конкретні моменти часу порівняння ($\text{ETR} = \text{Xe}/\text{Xb} = 1 - [\text{Cr} * (1 - \text{Hct})/\text{Cb}]$, де Xe і Xb позначає кількість радіоактивності в еритроцитах або цільній крові, відповідно. Значення гематокриту для Днів -1, 2 і 4 були усереднені для використання в цьому розрахунку.

Безпека: Оцінка безпеки включала оцінки AEs, життєво важливих функцій, електрокардіограм (ECG), лабораторних досліджень та супутніх ліків. Серйозність побічних ефектів, ступінь тяжкості та зв'язок з досліджуваним лікуванням були оцінені дослідником. Ступінь тяжкості визначалася за допомогою Критеріїв оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ Національного інституту раку (CTCAE) версії 4.0.

Терміни небажаних явищ були стандартизовані з використанням Медичного словника термінології для регуляторної діяльності та зведені в таблицю за класом за ураженням органів й систем органів і переважним терміном.

Метаболічне профілювання: Детальна інформація про метаболічне профілювання була підготовлена окремим пакетом компанією QPS, LLC. Результати будуть повідомлені окремо.

Статистичні методи:

Ефективність: Не застосовується (ефективність не вимірювалася в даному дослідженні).

Фармакокінетика Фармакокінетичні параметри, зазначені вище, були узагальнені з використанням описової статистики (наприклад, середнє значення, медіана, стандартне відхилення [SD], коефіцієнт варіації (CV), стандартна помилка середнього значення, середнє геометричне, мінімум, максимум і розмір проби). Статистика виведення не розраховувалася. Концентрація радіовуглецю протягом кожного періоду збору була визначена для плазми, цільної крові, сечі та калу. Щоб визначити відсоток радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові в часі (розрахованої тільки для моментів часу, коли збирається цільна кров), було розраховано наступне: кількість радіоактивності в плазмі в порівнянні з цільною кров'ю, скоригована на гематокрит, в конкретний час точки порівняння ($\text{ETR} = \text{Xe}/\text{Xb} = 1 - [\text{Cr} * (1 - \text{Hct})/\text{Cb}]$, де Xe і Xb позначають кількість радіоактивності в еритроциті або цільній крові, відповідно. Значення гематокриту для Днів -1, 2 і 4 були усереднені для використання в цьому розрахунку.

Безпека: AEs та інші дані з безпеки були узагальнені й перераховані у відповідних випадках. Були представлені лабораторні значення для того, щоб дозволити оцінку змін після базової лінії. Дані з безпеки не були формально проаналізовані.

Проміжний аналіз не проводився.

Зведення результатів:

Розташування піддослідних:

Було дозовано вісім піддослідних; за одним піддослідним стежили протягом 37 днів, потім було відкликано одну згоду, в той час як за сімома досліджуваними стежили протягом 49 днів для збору сечі й калу, і один з семи вибрав домашній збір для остаточного продовження на 14 днів.

Фармакокінетичні результати:

Відновлення радіоактивності

Наведена зведена інформація про сукупне відновлення (у відсотках від дози) в сечі й калі після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малата), що містить ^{14}C XL184 (100 мкКі), здоровим чоловікам в наступній таблиці.

Зведення (середнє значення $\pm \text{SD}$ і % CV) сукупного відновлення загальної радіоактивності (у відсотках від дози) в сечі й калі після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малата), що містить ^{14}C XL184 (100 мкКі), здоровим піддослідним чоловікам, як проілюстровано нижче в Таблиці 6.

Таблиця 6

Сукупне повернення до норми загальної радіоактивності.

Сукупне повернення до норми загальної радіоактивності. (у відсотках від дози) (n=8)		
Сеча	Фекалії	Всього
27,29 $\pm$ 4,65 (17 %)	53,79 $\pm$ 4,52 (8 %)	81,09 $\pm$ 1,56 (2 %)

Середнє відновлення радіоактивності 81,09 % було досягнуто протягом 48 днів, і радіоактивність була здебільшого усунута в фекаліях (53,79 %), а решта в сечі (27,29 %). Менше 1 % загальної середньої радіоактивності було вилучено з калу й сечі після 28-го дня після введення дози.

Радіоактивність в плазмі та цільній крові

Зведення фармакокінетичних параметрів плазми та цільної крові для загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] XL184 (100 мкКі)), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, представлено в наступній таблиці.

Зведення (середнє $\pm$ значення SD і% CV) фармакокінетичних параметрів плазми та цільної крові для загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, як проілюстровано нижче в Таблиці 7.

Таблиця 7

Фармакокінетичні параметри плазми та цільної крові для загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184.

Параметри	Плазма	Цільна кров	% Відношення плазми до цільної крові
$C_{\max}$, нгЕкв/мл	2000 $\pm$ 429 (21)	1200 $\pm$ 243 (20)	167 $\pm$ 12,4 (7)
$t_{\max}$, год ^a	2,00 (1,00, 4,00)	2,00 (1,98, 2,00)	NA
AUC _{0-t} , год·нгЕкв/мл	259000 $\pm$ 42700 (16)	54100 $\pm$ 10300 (19)	487 $\pm$ 73,3 (15)
AUC ₀₋₂₄ , год·нгЕкв/мл	31400 $\pm$ 6380 (20)	19600 $\pm$ 3780 (19)	160 $\pm$ 6,65 (4)
AUC ₀₋₇₂ , год·нгЕкв/мл	89700 $\pm$ 19000 (21)	54100 $\pm$ 10300 (19)	165 $\pm$ 11,1 (7)
AUC _{0-inf} , год·нгЕкв/мл	306000 $\pm$ 59500 (19)	NR	NA
k_{el} , 1/год.	0,00308 $\pm$ 0,00182 (59)	NR	NA
$t_{1/2}$, год.	269 $\pm$ 93,2 (35)	NR	NA

^a: медіана (діапазон); NR: Не повідомляється (оскільки відношення AUC_{0-t}/AUC_{0-inf} < 0,80; NA: Не застосовується

$C_{\max}$ - максимальна концентрація, що спостерігається; $T_{\max}$ - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; нгЕкв - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання вимірної або розрахованої кількості загальної радіоактивності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення.

Після одноразового перорального введення дози максимальна радіоактивність в плазмі та цільній крові була досягнута приблизно через 2 години (в середньому) із середнім значенням $C_{\max}$, рівним 2000 і 1200 нгЕкв/мл, відповідно. Середнє значення періоду напіввиведення для загальної радіоактивності в плазмі склало 269 годин. Середні значення системного впливу (AUC₀₋₂₄ та AUC₀₋₇₂) в плазмі були близько в 1,6 разів вище, ніж в цільній крові.

Радіоактивність присутня в еритроцитах та цільній крові

Загальна відсоткова середня концентрація радіоактивності, присутня в еритроцитах по відношенню до цільної крові, варіювалася від 0,174 $\pm$ 4,51 до 12,3 $\pm$ 3,71 протягом 72 годин після одноразового введення, що вказує на те, що радіоактивність була присутня в основному в плазмі і не була помітно пов'язана з еритроцитами.

Фармакокінетичні параметри XL184 і його метаболітів в плазмі

XL184 та метаболіти XL184, напівдимер, XL184-N-оксид, XL184-сульфат і пара-фторанілін (p-FA) вимірювали в зразках плазми від суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, після одноразового перорального введення 175 мг XL184, що містить [¹⁴C] XL184 (100 мкКі),

підтвердженням методом РХ/МС/МС. Концентрації р-ФА були нижче нижньої межі кількісного визначення в усіх часових точках для всіх суб'єктів. Зведення фармакокінетичних параметрів плазми для XL184 і метаболітів напівдимера XL184, XL184-N-оксиду та сульфату XL184 представлена в наступній таблиці.

- 5 Зведення (середнє значення $\pm$ SD і% CV) фармакокінетичних параметрів в плазмі для XL184 та вибраних метаболітів після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [14 C] XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, що визначаються за підтвердженням РХ/МС/МС методом, як проілюстровано нижче в Таблиці 8.

Таблиця 8

Фармакокінетичні параметри плазми для XL184 і
обраних метаболітів після одноразового перорального введення 175 мг XL184.

Параметри	XL184	XL184-Напівдимер	XL184-N-Оксид	XL184-Сульфат
$C_{\max}$, нг/мл	1250 $\pm$ 238 (19)	52,9 $\pm$ 17,3 (33)	118 $\pm$ 33,7 (28)	236 $\pm$ 66,7 (28)
$T_{\max}$, год ^a	1,49 (1,00, 3,00)	18,99 (5,00, 24,10)	13,50 (2,00, 24,30)	24,00 (3,00, 48,00)
AUC_{0-24} , год·нг/мл	14300 $\pm$ 2600 (18)	1080 $\pm$ 341 (32)	2030 $\pm$ 682 (34)	3970 $\pm$ 1350 (34)
AUC_{0-72} , год·нг/мл	35000 $\pm$ 6770 (19)	3120 $\pm$ 976 (31)	5610 $\pm$ 1940 (35)	12600 $\pm$ 4180 (33)
AUC_{0-t} , год·нг/мл	67200 $\pm$ 6880 (10)	6540 $\pm$ 1680 (26)	10100 $\pm$ 3210 (32)	28900 $\pm$ 10700 (37)
Відношення ^b , %	NA	9,93 $\pm$ 3,20 (32)	15,0 $\pm$ 3,80 (25)	42,9 $\pm$ 14,4 (33)
Відношення ^c , %	60,2 $\pm$ 7,05 (12)	5,97 $\pm$ 1,91 (32)	8,82 $\pm$ 1,48 (17)	25,0 $\pm$ 6,60 (26)
AUC_{0-inf} , год·нг/мл	68000 $\pm$ 6910 (10)	6770 $\pm$ 1700 (25)	10300 $\pm$ 3170 (31)	29500 $\pm$ 10600 (36)
k_{el} , 1/год.	0,00712 $\pm$ 0,00176 (25)	0,00807 $\pm$ 0,00218 (27)	0,00846 $\pm$ 0,00256 (30)	0,00859 $\pm$ 0,0022 (26)
$t_{1/2}$, год.	102 $\pm$ 23,3 (23)	91,8 $\pm$ 25,4 (28)	89,2 $\pm$ 29,2 (33)	86,0 $\pm$ 24,3 (28)

^a: медіана (діапазон); ^b: відношення AUC_{0-t} (метаболіт)/ AUC_{0-t} (батьківське);

^c: відношення AUC_{0-t} (кожний аналіт)/ AUC_{0-t} (батьківське + 3 виміряних метаболіти); NA: Не застосовується;

$C_{\max}$ - максимальна концентрація, що спостерігається; $T_{\max}$ - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC_{0-24} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC_{0-72} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення.

10

Основною циркулюючою сполукою в плазмі був XL184, який швидко всмоктувався після перорального введення і виводився відносно повільно. Після одноразового перорального введення дози середні пікові концентрації XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату в плазмі були досягнуті приблизно через 1,49, 18,99, 13,50 та 24,00 години (в середньому) із середнім значенням $C_{\max}$ 1250, 52,9, 118 та 236 нг/мл, відповідно. Середні розрахункові періоди напіввиведення XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду і XL184-сульфату склали 102, 91,8, 89,2 та 86,0 годин, відповідно.

15

Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату середні відносини впливу метаболіту відносно батьківського XL184 (AUC_{0-t} (метаболіт)/ AUC_{0-t} (батьківське)) склали 9,93 %, 15,0 % та 42,9 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьків та метаболітів напівдимера XL184, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату по відношенню до загального впливу (AUC_{0-t} (кожний аналіт)/ AUC_{0-t} (батьківське + 3 виміряних метаболіти)) склали 60,2 %, 5,97 %, 8,82 % і 25,0 %, відповідно.

20

Результати безпеки:

25

В ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті, інших SAE, припинень через AE або інших значущих AE. Протягом 4 годин після введення препарату не було блювоти. Шість суб'єктів (75 %) повідомили про 36 TEAE, більшість з яких були легкого ступеня тяжкості

(СТСАЕ 1 клас). Винятком був один випадок лікування, пов'язаний із запамороченням, яке було помірним (ступінь СТСАЕ 2) за ступенем тяжкості. Більшість ТЕАЕ (31/36, 86 %) вирішується протягом 1-3 днів.

Окрім переважних термінів "головний біль" та "метеоризм", які обидва були описані у трьох (37,5 %) суб'єктів, всі інші переважні терміни були вказані тільки по одному суб'єкту кожний. П'ять суб'єктів (62,5 %) повідомили про ТЕАЕ, які були оцінені як пов'язані з досліджуваним лікуванням.

Не було клінічно значущих змін у порівнянні з вихідним рівнем в будь-яких лабораторних значеннях. Не було відмічено будь-яких істотних результатів дослідження показників життєдіяльності або оцінки ЕКГ.

Висновок: Було вжито всіх заходів для того, щоб пацієнти залишалися в клініці до отримання 90 %-го збору введеної радіоактивності.

Після перорального введення однієї дози 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, середній збір загальної радіоактивності 81,09 % був досягнутий протягом 48 днів. Менше 1 % загальної середньої радіоактивності вилучалось з фекалій і сечі після 28-го дня після введення дози. Радіоактивність була в основному видалена в фекаліях: (53,79 %) і залишок в сечі (27,29 %). Пікова радіоактивність в плазмі та цільній крові була досягнута приблизно через 2 години (в середньому) із середнім значенням C_{max} , рівним 2000 і 1200 нгЕкв/мл, відповідно. Період напіввиведення загальної радіоактивності в плазмі був визначений із середнім значенням 269 годин. Середні значення системного впливу (AUC_{0-24} та AUC_{0-72}) в плазмі були близько в 1,6 разів вище, ніж в цільній крові. Середній відсоток загальної концентрації радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами, відносно цільної крові вказує на те, що радіоактивність була присутня в основному в плазмі і не була помітно пов'язана з еритроцитами.

Основною циркулюючою сполукою в плазмі був XL184, який швидко всмоктувався після перорального введення і виводився відносно повільно. Після одноразового перорального введення дози середні пікові концентрації XL184 та метаболітів, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату в плазмі були досягнуті приблизно через 1,49, 18,99, 13,50 та 24,00 години (медіана) із середнім значенням C_{max} 1250, 52,9, 118 та 236 нг/мл, відповідно; середні розрахункові періоди напіввиведення складали 102, 91,8, 89,2 і 86,0 годин, відповідно.

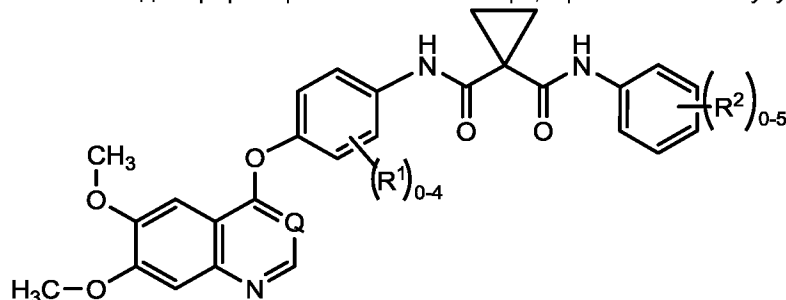
Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату середні відносини впливу метаболіту відносно батьківського XL184 (AUC_{0-t} (метаболіт)/ AUC_{0-t} (батьківське)) склали 9,93 %, 15,0 % та 42,9 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьківського та метаболітів напівдимеру XL184, XL184-N-оксиду та XL184-сульфату по відношенню до загального впливу (AUC_{0-t} (кожний аналіт)/ AUC_{0-t} (батьківське + 3 виміряних метаболіти)) склали 60,2 %, 5,97 %, 8,82 % і 25,0 %, відповідно.

Лікування добре переносилося. Не було випадків смерті, інших SAE, припинень через АЕ або інших значущих АЕ. Шість суб'єктів (75 %) повідомили про 36 ТЕАЕ, більшість з яких були легкого ступеня тяжкості (СТСАЕ 1 клас), жодних з них серйозних. Окрім переважних термінів "головний біль" та "метеоризм", які обидва були описані у трьох (37,5 %) суб'єктів, всі інші переважні терміни були вказані тільки по одному суб'єкту кожний. Більшість ТЕАЕ були минущі та вирішувалися протягом 1–3 днів. Не було жодних помітних клінічних лабораторних результатів або інших проблем безпеки.

Варіанти здійснення

Винахід додатково визначається наступними необмежуючими варіантами здійснення.

Варіант здійснення 1. Рідка фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I:



Формула I

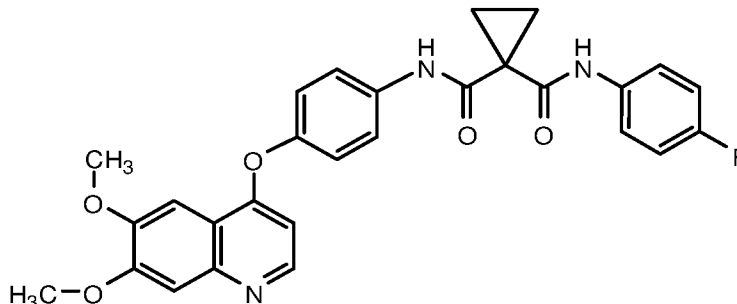
або її фармацевтично прийнятна сіль і фармацевтично прийнятний носій, де

R^1 являє собою галоген;

R^2 являє собою галоген; та

Q являє собою CH або N.

Варіант здійснення 2. Рідка фармацевтична композиція за варіантом здійснення 1, яка відрізняється тим, що сполука формули I являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.



5

Сполука 1

Варіант здійснення 3. Рідка фармацевтична композиція за варіантом здійснення 2, яка відрізняється тим, що сполука 1 являє собою L-малат (або S-малат).

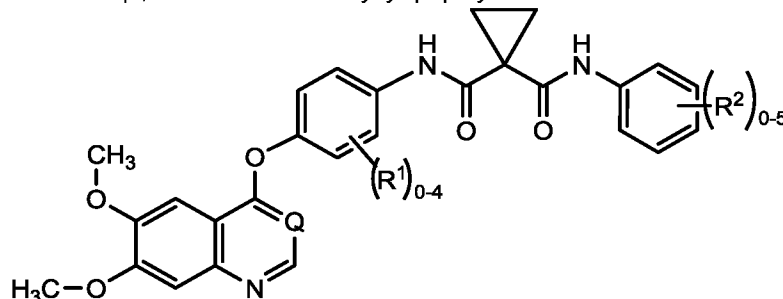
10 Варіант здійснення 4. Рідка фармацевтична композиція за варіантом здійснення 2, яка відрізняється тим, що сполука 1 являє собою D-малат (або R-малат).

Варіант здійснення 5. Рідка фармацевтична композиція згідно з будь-яким з варіантів здійснення 1-4, яка відрізняється тим, що кількість сполуки формули I або сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, присутніх в рідкій композиції, становить від близько 1 до близько 200 мг.

15 Варіант здійснення 6. Рідка фармацевтична композиція згідно з варіантом здійснення 5, яка відрізняється тим, що кількість сполуки формули I або сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, присутніх в рідкій композиції, становить близько 60 мг або близько 40 мг, або близько 20 мг сполуки формули I або сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі.

20 Варіант здійснення 7. Рідка фармацевтична композиція згідно з варіантом здійснення 1, яка відрізняється тим, що рідка композиція забезпечує меншу мінливість впливу між суб'єктами (% CV близько 10 % для AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} ; посилання: Lasy et al., 2015 DMD 43: 1190-1207) відносно композиції таблетки ((% CV близько 44 % для AUC_{0-t} та близько 46 % для AUC_{0-inf} ; посилання: Nguyen et al, 2016 Anticancer Drugs 27:669-78) при введенні разової дози рідкої фармацевтичної композиції.

25 Варіант здійснення 8. Спосіб лікування місцево-поширених або метастатичних солідних пухлин, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I:



Формула I

30 або її фармацевтично прийнятної солі або рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, де:

R¹ являє собою галоген;

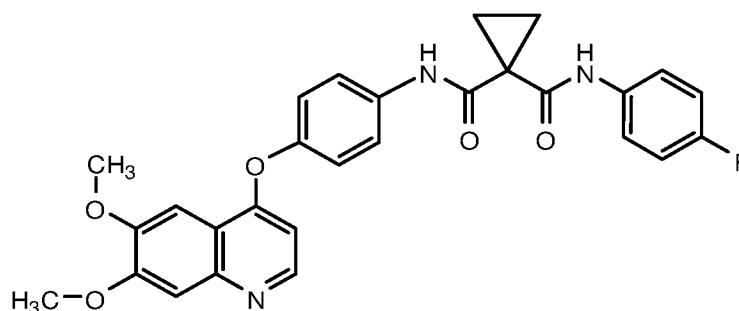
R² являє собою галоген; та

35 Q являє собою CH або N,

і при тому, що введення одноразової дози рідкої фармацевтичної композиції пацієнту забезпечує меншу мінливість впливу між суб'єктами (% CV близько 10 % для AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} ; посилання: Lasy et al., 2015 DMD 43:1190-1207) відносно композиції таблетки ((% CV близько 44 % для AUC_{0-t} та близько 46 % для AUC_{0-inf} ; посилання: Nguyen et al, 2016 Anticancer Drugs 27:669-78).

40

Варіант здійснення 9. Спосіб за варіантом здійснення 8, який відрізняється тим, що сполука формули I являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.



Сполука 1

Варіант здійснення 10. Спосіб за варіантом здійснення 9, який відрізняється тим, що сполуку 1 вводять у вигляді L-малату (або S-малату).

5 Варіант здійснення 11. Спосіб за варіантом здійснення 9, який відрізняється тим, що сполуку 1 вводять у вигляді D-малату (або R-малату).

Варіант здійснення 12. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення 8-11, який відрізняється тим, що місцево-поширеними або метастатичними солідними пухлинами є запущені UC або RCC.

10 Варіант здійснення 13. Спосіб за варіантом здійснення 9, який відрізняється тим, що сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнтові в рідкій фармацевтичній композиції один раз на день натщесерце в кількості 100 мг, 95 мг, 90 мг, 85 мг, 80 мг, 75 мг, 70 мг, 65 мг, 60 мг, 55 мг, 50 мг, 45 мг, 40 мг, 35 мг, 30 мг, 25 мг, 20 мг, 15 мг, 10 мг або 5 мг.

15 Варіант здійснення 14. Спосіб за варіантом здійснення 13, який відрізняється тим, що сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнтові в рідкій фармацевтичній композиції один раз на день натщесерце в кількості 60 мг, 40 мг або 20 мг.

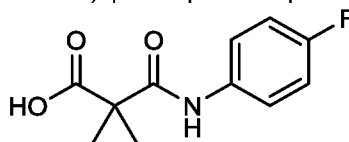
Варіант здійснення 15. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення 9-14, який відрізняється тим, що повну серологічну відповідь спостерігають у пацієнтів, яких лікують рідкою фармацевтичною композицією, яка містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

20 Варіант здійснення 16. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення 9-14, який відрізняється тим, що повну серологічну відповідь спостерігають у пацієнтів, яких лікують рідкою фармацевтичною композицією, яка містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 17. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення 9-14, який відрізняється тим, що стабільне захворювання спостерігають у пацієнтів, яких лікують сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Отримання сполуки 1

Отримання 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонової кислоти (Сполука А-1)



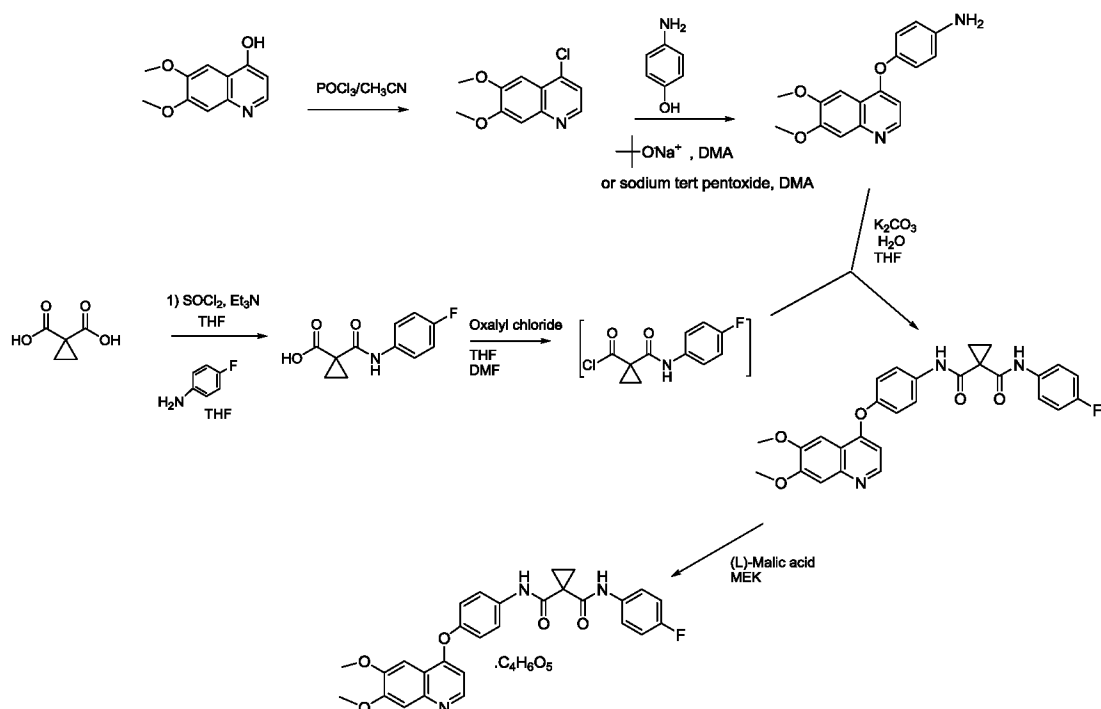
30 Вихідну 1,1-циклопропандикарбонову кислоту обробляли тіонілхлоридом (1,05 еквівалента) в приблизно 8 об'ємах ізопропілацетат при 25 °C протягом 5 годин. Отриману суміш потім обробляли розчином 4-фтораніліну (1,1 еквівалента) і триетиламіну (1,1 еквівалента) в ізопропілацетаті (2 об'єми) протягом 1 години. Суспензію продукту гасили 5Н розчином NaOH (5 об'ємів) і водну фазу видаляли. Органічну фазу екстрагували 0,5 н. розчином NaOH (10 об'ємів), а основний екстракт промивали гептаном (5 об'ємів) і потім підкислювали 30 % -ним розчином HCl, отримуючи суспензію. Сполуку А-1 виділяли фільтруванням.

35 Сполуку А-1 готували в масштабі 1,00 кг з використанням 1,1-циклопропандикарбонової кислоти в якості обмежуючого реагенту для отримання 1,32 кг Сполуки А-1 (виділений вихід 77 %; баланс маси 84 %) з чистотою 99,92 % (ВЕРХ) і 100,3 % аналізу.

40 Отримання N-(4-[[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси]феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (Сполука 1) та його (L) -малатної солі

Шлях синтезу, який можна використовувати для отримання N-(4-[[6,7-біс(метилокси) хінолін-4-іл]окси]феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропана-1,1-дикарбоксаміду і його (L)-малату, зображений на Схемі 1.

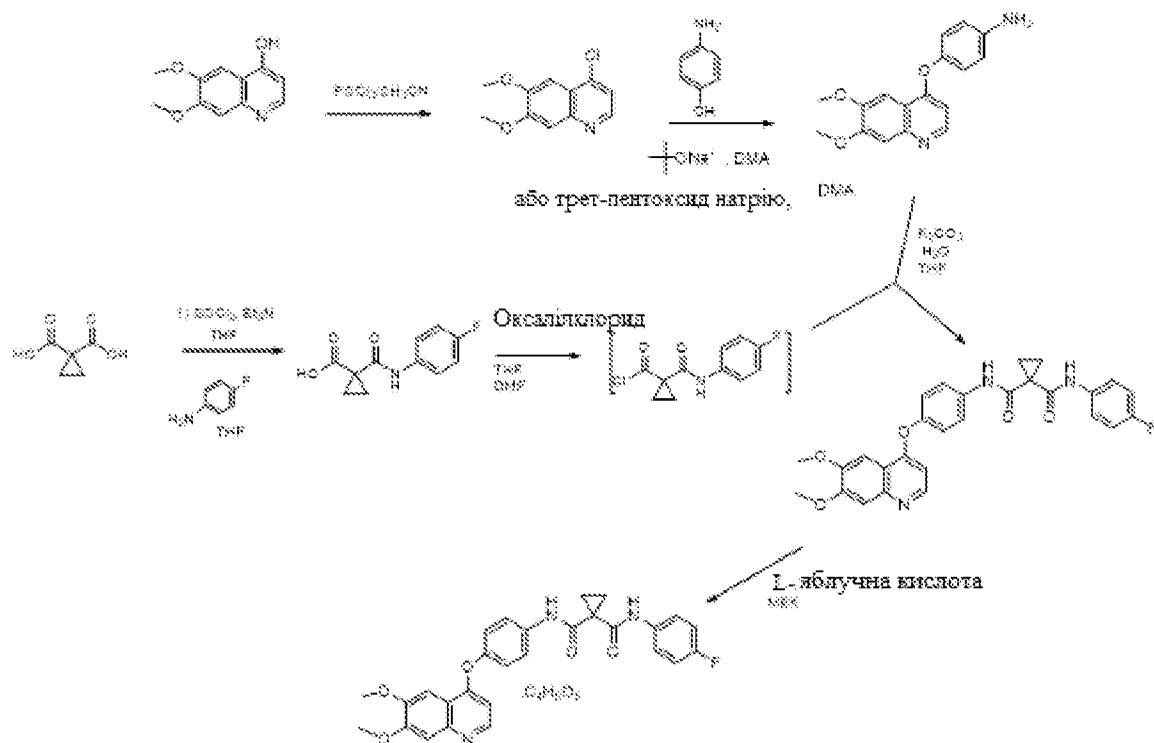
Схема 1.



Ще один шлях синтезування, який можна використовувати для отримання N-(4-[[6,7-біс(метилокси)хінолін-4-іл]окси]феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду і його (L)-малату, зображений на Схемі 2.

5

Схема 2.



Отримання 4-хлор-6,7-диметоксихінолону

До реактору послідовно завантажували 6,7-диметоксихінолін-4-ол (47,0 кг) та ацетонітрil (318,8 кг). Отриману суміш нагрівали до приблизно 60 °C і додавали оксихлорид фосфору (POCl₃, 130,6 кг). Після додавання POCl₃ температуру реакційної суміші підвищували до приблизно 77 °C. Реакцію вважали завершеною (приблизно 13 годин), коли залишалося менше 3 % вихідного матеріалу, що вимірювали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії [ВЕРХ] в- процесі. Реакційну суміш охолоджували до приблизно 2-7 °C і потім гасили в охолоджену розчині дихлорметану (ДХМ, 482,8 кг), 26 % NH₄OH (251,3 кг) і води (900

10

л). Отриману суміш нагрівали до приблизно 20-25 °С і фази розділяли. Органічну фазу фільтрували через шар AW hyflo super-cel NF (Celite; 5,4 кг), і шар фільтру промивали ДХМ (118,9 кг). Об'єднану органічну фазу промивають розсолон (282,9 кг) і змішують з водою (120 л). Фази розділяли та органічну фазу концентрували вакуумною перегонкою з видаленням розчинника (приблизно 95 л залишкового об'єму). ДХМ (686,5 кг) завантажували до реактору, що містить органічну фазу, і концентрували вакуумною перегонкою з видаленням розчинника (приблизно 90 л залишкового об'єму). Потім завантажували метил-трет-бутиловий етер (МТБЕ, 226,0 кг) і температуру суміші доводили від -20 до -25 °С і витримували протягом 2,5 годин, в результаті чого утворювався твердий осад, який потім фільтрували, промивали н-гептаном (92,0 кг) і сушили на фільтрі приблизно при 25 °С в атмосфері азоту з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (35,6 кг).

Отримання 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламіну

4-Амінофенол (24,4 кг), розчинений в N, N-диметилацетаміді (DMA, 184,3 кг), завантажували до реактору, що містить 4-хлор-6,7-диметоксихінолін (35,3 кг), трет-бутоксид натрію (21,4 кг) і DMA (167,2 кг) при 20–25 °С. Цю суміш потім нагрівали до 100-105 °С протягом приблизно 13 годин. Після того, як реакція вважалася завершеною, як було визначено з використанням аналізу ВЕРХ в процесі (залишилося менше 2 % вихідного матеріалу), вміст реактора охолоджували при 15-20 °С і воді (попередньо охолодженої, від 2 до 7 °С, 587 л), завантажували зі швидкістю, що підтримує температуру від 15 до 30 °С. Отриманий твердий осад відфільтровували, промивали сумішшю води (47 л) і DMA (89,1 кг) і, нарешті, промивали водою (214 л). Потім фільтраційний осад сушили при температурі близько 25 °С на фільтрі з отриманням неочищеного 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламіно (вологість 59,4 кг, сухість 41,6 кг в розрахунку на LOD). Сирий 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламін кип'ятять зі зворотним холодильником (близько 75 °С) в суміші тетрагідрофурану (ТГФ, 211,4 кг) і DMA (108,8 кг) протягом близько 1 години, потім охолоджували від 0 до 5 °С і витримували протягом приблизно 1 години, після чого тверду речовину відфільтровували, промивали ТГФ (147,6 кг) і сушили на фільтрі в вакуумі при температурі приблизно 25 °С, отримуючи 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламін (34,0 кг).

Альтернативне отримання 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламіну

4-Хлор-6,7-диметоксихінолін (34,8 кг), 4-амінофенол (30,8 кг) і трет-пентоксид натрію (1,8 еквівалента) 88,7 кг, 35 % мас. в ТГФ) завантажували до реактору з наступним завантаженням N, N-диметилацетаміду (DMA, 293,3 кг). Цю суміш потім нагрівали до 105-115 °С протягом приблизно 9 годин. Після того як реакція вважалася завершеною, як було визначено з використанням аналізу ВЕРХ в процесі (залишилося менше 2 % вихідного матеріалу), вміст реактора охолоджували при 15-25 °С і додавали воду (315 л) протягом двох годин, підтримуючи температуру від 20 до 30 °С. Потім реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при температурі від 20 до 25 °С. Неочищений продукт збирали фільтрацією і промивали сумішшю 88 кг води і 82,1 кг DMA, а потім 175 кг води. Продукт сушили на фільтрі-осушувачі протягом 53 годин. LOD показав менше 1 % мас./мас.

В альтернативній процедурі використовували 1,6 еквівалента трет-пентоксида натрію і температуру реакції підвищили з 110 до 120 °С. Крім того, температуру охолодження підвищували до 35-40 °С, а початкову температуру додавання води доводили до 35-40 °С з допустимою екзотермією до 45 °С.

Отримання 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілхлориду

Оксалілхлорид (12,6 кг) додавали до розчину 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілової кислоти (22,8 кг) в суміші ТГФ (96,1 кг) і N, N-диметилформаміду (ДМФ; 0,23 кг) з такою швидкістю, при якій температура завантаження не перевищувала 25 °С. Цей розчин був використаний на наступній стадії без подальшої обробки.

Альтернативне отримання 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілхлориду

До реактору завантажували 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілову кислоту (35 кг), ДМФ (344 г) та ТГФ (175 кг). Реакційну суміш доводили до 12-17 °С, а потім до реакційної суміші завантажували 19,9 кг оксалілхлорид протягом 1 години. Реакційну суміш залишали перемішуватися при 12-17 °С протягом 3-8 годин. Цей розчин був використаний на наступній стадії без подальшої обробки.

Отримання циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)аміду

Розчин з попередньої стадії, що містить 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілхлорид, додавали до суміші сполуки 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламіну (23,5 кг) і карбонату калію (31,9 кг) в ТГФ (245,7 кг) та воді (116 л) з такою швидкістю, при якій температура завантаження не перевищувала 30 °С. Коли реакція була

завершена (приблизно через 20 хвилин), додавали воду (653 л). Суміш перемішували при 20-25 °С протягом приблизно 10 годин, що призводило до осадження продукту. Продукт вилучали фільтрацією, промивали попередньо приготвленим розчином ТГФ (68,6 кг) і водою (256 л) і сушили спочатку на фільтрі в атмосфері азоту при температурі приблизно 25 °С, а потім при температурі приблизно 45 °С у вакуумі, щоб отримати вказану в заголовку сполуку (41,0 кг, 38,1 кг, розраховано на основі LOD).

Альтернативне отримання циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)аміду

До реактору завантажували 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламін (35,7 кг, 1 еквівалент), а потім ТГФ (412,9 кг). До реакційної суміші завантажували розчин K_2CO_3 (48,3 кг) у воді (169 кг). Розчин хлорангідриду кислоти, описаний в альтернативному способі отримання 1-(4-фторфенілкарбамоїл)циклопропанкарбонілхлориду вище, був перенесений до реактору, що містить 4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніламін, при збереженні температури від 20 до 30 °С протягом мінімум двох годин. Реакційну суміш перемішували при температурі від 20 до 25 °С протягом мінімум трьох годин. Температуру реакції потім доводили до 30-25 °С і суміш перемішували. Перемішування припиняли, і фази суміші залишали розділятися. Нижню водну фазу виділяли і видаляли. До верхньої органічної фази, що залишилася, додавали воду (804 кг). Реакційну суміш залишали перемішуватися при 15-25 °С протягом мінімум 16 годин.

Продукт випав в осад. Продукт відфільтрували та промили сумішшю води (179 кг) і ТГФ (157,9 кг) двома порціями. Неочищений продукт сушили в вакуумі протягом щонайменше двох годин. Висушений продукт потім розчиняли в ТГФ (285,1 кг). Отриману суспензію переносили в реакційну посудину і перемішували до тих пір, поки суспензія не перетворилася в прозорий (розчинилася) розчин, для чого було потрібне нагрівання до 30-35 °С протягом приблизно 30 хвилин. Потім до розчину додавали воду (456 кг), а також етанол SDAG-1 (20 кг, етанол денатурували метанолом протягом двох годин). Суміш перемішували при 15-25 °С протягом щонайменше 16 годин. Продукт відфільтрували та промили сумішшю води (143 кг і 126,7 кг ТГФ (143 кг) двома порціями. Продукт сушили при максимально заданій температурі 40 °С.

В альтернативній процедурі температуру реакції під час утворення хлорангідриду кислоти доводили до 10-15 °С. Температуру рекристалізації змінювали з 15-25 °С на 45-50 °С протягом 1 години, а потім охолоджували до 15-25 °С протягом 2 годин.

Отримання циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)аміду, кабозатинібу (L) малату

Циклопропан-1,1-дикарбонову кислоту [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)амід (13,3 кг), L-яблучну кислоту (4,96 кг), метилетилкетон (МЕК; 188,6 кг) і воду (37,3 кг) завантажували до реактору і суміш нагрівали зі зворотним холодильником (приблизно 74 °С) протягом приблизно 2 годин. Температуру реактора знижували до 50-55 °С, і вміст реактора фільтрували. Ці послідовні стадії, описані вище, повторювали ще два рази, починаючи з аналогічних кількостей циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]аміду (4-фторфеніл)-аміду (13,3 кг), L-яблучної кислоти (4,96 кг), МЕК (198,6 кг) і води (37,2 кг). Об'єднаний фільтрат піддавали азеотропній сушці при атмосферному тиску, використовуючи МЕК (1133,2 кг) (приблизний залишковий об'єм 711 л; KF <0,5 % мас./мас.) при приблизно 74 °С. Температуру вмісту реактора знижували до 20-25 °С і витримували протягом приблизно 4 годин, в результаті чого утворювався твердий осад, який відфільтровували, промивали МЕК (448 кг) і сушили в вакуумі при 50 °С, отримуючи вказану в заголовку сполуку (45,5 кг).

Альтернативне отримання циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)аміду, (L) малатної солі

Циклопропан-1,1-дикарбонову кислоту [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід(4-фторфеніл)аміду (47,9 кг), L-яблучну кислоту (17,2 кг), метилетилкетон (658,2 кг) і воду (129,1 кг) завантажували до реактору, і суміш нагрівали від 50 до 55 °С протягом приблизно від 1 до 3 годин, а потім при температурі від 55 до 60 °С протягом ще від 4 до 5 годин. Суміш освітлювали фільтруванням через картридж 1 мкм. Температуру реактора доводили до 20-25 °С і відганяли під вакуумом з вакуумом при 150-200 мм рт. ст. з максимальною температурою оболонки 55 °С до об'єму від 558 до 731 л.

Вакуумну дистиляцію проводили ще два рази з завантаженням 380 кг і 380,2 кг метилетилкетону, відповідно. Після третьої перегонки об'єм партії доводили до 18 об./мас. циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]аміду (4-фторфеніл)аміду шляхом завантаження метилетилкетону (159,9 кг), щоб отримати загальний об'єм 880 л. Додаткову вакуумну дистиляцію здійснювали, регулюючи метилетилкетон (245,7 кг). Реакційну суміш залишали при помірному перемішуванні при 20-25 °С протягом

щонайменше 24 годин. Продукт відфільтрували і промили метилетилкетонем (415,1 кг) трьома порціями. Продукт сушили в вакуумі із заданою температурою оболонки 45 °С.

В альтернативній процедурі порядок додавання був змінений таким чином, що розчин L-яблучної кислоти (17,7 кг), розчинений у воді (129,9 кг), додавали до циклопропан-1,1-дикарбонової кислоти [4-(6,7-диметоксихінолін-4-ілокси)феніл]амід-(4-фторфеніл)аміду (48,7 кг) в метилетилкетоні (673,3 кг).

Приклад 1. Фаза I Вивчення балансу маси Кабозантиніба (L-малат) після одноразового перорального введення [¹⁴C] Кабозантиніба (100 мкКі) по 175 мг суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

1. РІВЕНЬ ТЕХНИКИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ

1.1 Рівень техніки

Багатоцільові інгібітори тирозинкінази (TKI) та імунотерапія, інгібуюча контрольну точку, являють собою два системних механізми, які зіграли важливу роль в останніх досягненнях протиракового лікування за останні кілька років. Обидва класи продемонстрували широкі клінічні ефекти, що призводять до нових схвалених варіантів лікування при множинних типах пухлин, включаючи нирково-клітинний рак (RCC), уротеліальну карциному (UC), меланому, недрібноклітинний рак легені (NSCLC) та інші. Успіх цих типів терапії в якості окремих агентів з різними механізмами дії, звісно, привів до зацікавлення оцінкою комбінацій TKI з інгібіторами контрольних точок в пошуках подальших, можливо, синергетичних, протиракових клінічних ефектів.

XL184 є новою хімічною речовиною, яка інгібує множинні рецепторні тирозинкінази, які беруть участь в зростанні пухлини та неоангіогенезі. Основними мішенями для XL184 є білок рецептора фактору росту гепатоцитів (MET), рецептор 2 судинного ендотеліального фактору росту (VEGFR2) і реаранжований під час трансфекції (RET) протоонкоген.

XL184 є перорально біодоступним, що продемонстровано фармакокінетичними (ФК) дослідженнями на моделях на гризунах й не на гризунах. У дослідженнях модуляції мішені in vivo введення XL184 мишам призводило до залежного від дози інгібування MET, VEGFR2 і RET (Yakes, et al. 2011). Імуногістохімічні дослідження демонструють швидкий вплив на ендотелій, руйнування судин і загибель пухлинних клітин протягом 24 годин після введення XL184. Цей ефект призводить до значного інгібування росту пухлини після обробки XL184 на множинних моделях пухлин. Крім того, в протестованих моделях (медулярний рак щитовидної залози людини, рак молочної залози людини та гліома щури) спостерігалася виражена регресія пухлини.

Повідомлялося про клінічну активність з використанням XL184 в різних пухлинних середовищах, і на даний час препарат розробляється для застосування в онкології.

1. Введення

Фармакокінетичні (ФК) та статистичні аналізи концентрації в плазмі, цільній крові, сечі й калі, а також дані щодо загальної радіоактивності були виконані та представлені в клінічному фармакокінетичному звіті для дослідження XL184-012.

2. Цілі клінічного дослідження

Цілями дослідження були:

(1) Визначити час для виведення радіоактивності ¹⁴C з сечі у здорових чоловіків після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

(2) Визначити час для виведення радіоактивності ¹⁴C з фекалій у здорових чоловіків після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

(3) Визначити відновлення радіоактивності ¹⁴C у відсотках від введеної дози.

(4) Визначити фармакокінетику (ФК) в плазмі радіоактивності ¹⁴C у здорових чоловіків після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

(5) Визначити фармакокінетику (ФК) цільної крові радіоактивності ¹⁴C у здорових чоловіків після одноразової пероральної дози досліджуваного препарату.

(6) Визначити відсоток радіоактивності ¹⁴C, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові з плином часу.

(7) Визначити фармакокінетику (ФК) плазми XL184 і його метаболітів за допомогою РХ/МС/МС у здорових чоловіків після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

(8) Визначити фармакокінетику (ФК) сечі XL184 та його метаболітів у здорових чоловіків, використовуючи радіо-кількісний метод після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

(9) Визначити фармакокінетику (ФК) фекалій XL184 та його метаболітів у здорових чоловіків, використовуючи радіо-кількісний метод після одноразового перорального введення

досліджуваного препарату.

(10) Визначити фармакокінетику (ФК) плазми XL184 та його метаболітів у здорових чоловіків, використовуючи радіо-кількісний метод після одноразового перорального введення досліджуваного препарату.

5 3. ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Короткий опис плану досліджень

Клінічна фаза дослідження проводилася з 15 березня 2011 р. по 7 червня 2011 р. Це дослідження було розроблено як відкрите дослідження, присвячене балансу маси тіла, що складається з однієї дози, проведене у 8 здорових чоловіків в одному дослідному центрі в США. Додаткові суб'єкти будуть зараховані тільки для заміни будь-яких дозованих суб'єктів, які вибувають з дослідження до відновлення щонайменше 85 % радіоактивної дози в блювоті, сечі й калі суб'єкта. Основними кінцевими точками дослідження були часові рамки для виділення радіоактивності ^{14}C в сечі й калі; відновлений відсоток від загальної дози радіоактивності ^{14}C ; і відсоток радіоактивності ^{14}C , присутньої у вигляді XL184 в плазмі та цільній крові в обрані моменти часу.

Суб'єкти отримували одноразову розраховану пероральну дозу, призначену для вмісту в цілому 175 мг XL184- (L малатної солі), що містить 100μ Кі ^{14}C .

3.1.1 Ідентифікаційні дані досліджуваного продукту(ів)

Назва:	XL184
Активна сполука:	XL184
Активність:	Ракові захворювання
Спосіб введення:	Пероральний:
Доза/розчин:	175 мг XL184 (L-малат), що містить ^{14}C XL184 (100 мкКі)

3.2 Фармакокінетичні оцінки та метаболічне профілювання зразків

3.2.1 Колекції зразків крові

Плазма

Зразки крові для плазми для аналізу загальної радіоактивності (10 мл кожний) і для ФК аналізу XL184 та/або концентрацій метаболітів (3 мл кожний) були зібрані перед введенням дози (протягом 15 хвилин до введення дози) та через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 14, 24, 48, 72, 120, 144, 168, 240, 336, 408, 504 та 648 годин після введення дози. Зразки крові для плазми для можливого метаболічного профілювання (10 мл кожний) були зібрані до введення дози (протягом 15 хвилин до введення дози) та через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 14, 24, 72, 168, 336, 504 та 648 годин після введення дози. До початку дослідження Сцинтиляційна Лабораторія Celerion і лабораторія, яка виконує аналізи XL184/метаболітів і метаболічне профілювання (QPS, LLC), поставляли в клініку Celerion повні письмові інструкції зі збору, об'єму аліквот, необхідного для аналізів, поводження, обробки та доставки (якщо застосовується) зразків. Всі зразки, зібрані для аналізу радіоактивності, були проаналізовані на загальну радіоактивність.

Якщо радіоактивність була присутня в зразках плазми, окремі зразки в обрані моменти часу аналізували на XL184 та/або вміст метаболітів і метаболічне профілювання, як визначено спонсором.

Цільна кров

Зразки крові (4 мл) для аналізу цільної крові на загальну радіоактивність були зібрані протягом 15 хвилин до введення дози і через 1, 2, 4, 8, 14, 24 та 72 години після введення дози. До початку дослідження сцинтиляційних Лабораторія Celerion поставила в клініку Celerion повні письмові інструкції зі збору, поводженню та обробки зразків. Зібрані зразки були використані для визначення відсотка радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові з плином часу (розраховане тільки для моментів часу, коли цільна кров була зібрана).

3.2.2 Сеча

Зразки сечі збирали для аналізу загальної радіоактивності і можливого аналізу XL184 та/або метаболітів та можливого метаболічного профілювання. Піддослідних просили спорожнити сечовий міхур протягом приблизно 60 хвилин перед введенням попередньої дозованого зразка. Зразки збирали протягом інтервалів від 0 до 8 годин та від 8 до 24 годин після введення дози, і потім продовжували з 24-годинними інтервалами до Дня 49. Для піддослідних суб'єктів, які відповідали критеріям дострокового вивільнення, відбір проб може бути припинений після виписки з клініки. Шість піддослідних суб'єктів утримувались в клініці через 1152 годин (День 49). Один піддослідний суб'єкт був виписаний з клініки після 816-годинного (День 35) інтервалу

збору та йому було дозволено збирати екскременти на дому протягом 1152 годин. Один піддослідний був виписаний з клініки після 864-годинного (День 37) інтервалу збору, і більше не надавав зразки екскрементів.

5 Сеча була охолоджена протягом інтервалів збору. Піддослідним було доручено мочитися в кінці кожного періоду збору, якщо це можливо. Загальний обсяг, зібраний для кожного інтервалу, був записаний. В кінці кожного інтервалу збору сечу змішували для суспендування осаду та видаляли відповідні аліквоти. Після приготування необхідних аліквот зразки, що залишилися, були знищені.

10 До початку дослідження Сцинтиляційна Лабораторія Celerion і лабораторія, яка виконує аналізи XL184/метаболітів і метаболічне профілювання (QPS, LLC), поставляли в клініку Celerion повні письмові інструкції зі збору, об'єму аліквот, необхідного для аналізів, поводження, обробки та доставки (якщо застосовується) зразків. Всі зібрані зразки були проаналізовані на радіоактивність. Якщо радіоактивність була присутня в зразках сечі, окремі зразки в обрані моменти часу аналізували на XL184 та/або вміст метаболітів і метаболічне профілювання, як визначено спонсором.

3.2.3 Фекалії

20 Піддослідних просили принести рекомендовану кількість зразка з собою при реєстрації (отриманого протягом 24 годин з моменту реєстрації). Калові маси, отримані між реєстрацією піддослідного та дозуванням, також збирали для попередньо дозованих зразків, і зразок, отриманий найближче до дозування, використовували в якості попередньо дозованого зразка. Післядозові випорожнення збирали з 24-годинними інтервалами до ранку Дня 49. Для піддослідних суб'єктів, які відповідали критеріям дострокового вивільнення, відбір проб може бути припинений після виписки з клініки. Шість піддослідних суб'єктів утримувались в клініці через 1152 годин (День 49). Один піддослідний суб'єкт був виписаний з клініки після 816-годинного (День 35) інтервалу збору та йому було дозволено збирати екскременти на дому протягом 1152 годин. Один піддослідний був виписаний з клініки після 864-годинного (День 37) інтервалу збору, і більше не надавав зразки екскрементів.

25 Для кожного піддослідного кілька зразків фекалій з кожного 24-годинного інтервалу були об'єднані в попередньо зважений поліпропіленовий/поліетиленовий контейнер з широким горлом та відповідним чином позначені. Для кожного інтервалу зразок фекалій зважували для визначення кінцевої ваги фекалій. Кожний зразок гомогенізували в суспензію (приблизно 20 % суспензії у воді), з якої відбирали необхідні аліквоти.

30 До початку дослідження Сцинтиляційна Лабораторія Celerion і лабораторія, яка виконує аналізи XL184/метаболітів і метаболічне профілювання (QPS, LLC), поставляли в клініку Celerion повні письмові інструкції зі збору, об'єму аліквот, необхідного для аналізів, поводження, обробки та доставки (якщо застосовується) зразків. Всі зібрані зразки були проаналізовані на радіоактивність. Якщо радіоактивність була присутня в зразках, окремі зразки в обрані моменти часу аналізували на XL184 та/або вміст метаболітів і метаболічне профілювання, як визначено спонсором.

40 3.2.4 Блювота

45 Якщо блювота відбулася протягом 4 годин після введення дози, її збирали (якщо можливо) і зберігали для потенційного підрахунку сцинтиляції. Блювотні маси мали бути зважені (вага записана в CRF); позначені номером піддослідного, часом і датою; і поміщені в морозильну камеру, встановлену на $-20^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ до тих пір, поки вони не будуть проаналізовані на радіоактивність.

50 Якщо блювота відбулася протягом 4 годин після введення дози, піддослідного міняли, і повторне дозування цього ж піддослідного не допускалося. Якщо радіоактивність, відновлена в блювотних масах у такого піддослідного становила $\geq 85\%$ від загальної введеної радіоактивності, піддослідний був виписаний. Проте, якщо радіоактивність, відновлена в блювотних масах, була $< 85\%$ від загальної введеної радіоактивності, радіоактивність в сечі й фекаліях, одержуваних від такого піддослідного, могла б вимірюватися та контролюватися протягом усього дослідження на розсуд спонсора. Новий піддослідний міг бути зарахований в дослідження, щоб замінити такого піддослідного.

3.3 Вимірювання концентрації ліків

55 3.3.1 Сцинтиляційні вимірювання

Сцинтиляційна лабораторія Celerion, 621 Rose Street, Лінкольн, Небраска, провела аналіз зразків на радіоактивність. Всі аналізи були проведені відповідно до GLP.

60 Окремі контейнери для дозування (включаючи дозовану форму) аналізували на радіоактивність до введення дози та після введення дози, з різницею (після введення дози - до введення дози), що становить введену дозу. Цільну кров, плазму, сечу, фекалії та блювотні

маси (якщо мало місце) аналізували на вміст радіоактивності за допомогою процедур рідинно-сцинтиляційного вимірювання активності. Зразки цільної крові та фекалій були висушені й окислені перед вимірюванням. Детальні звіти методу сцинтиляційного вимірювання та результати загальної радіоактивності супроводжують звіт клінічного дослідження.

5 3.3.2 Рідинна хроматографія-мас-спектрометрія/мас спектрометрія (PX-MC/MC) та радіо-кількісний метод визначення вмісту XL184 та/або метаболіту.

Концентрацію плазми XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, і XL184-сульфату вимірювали з використанням перевіреного методу PX/MC/MC, проведеного QPS, LLC, 3 Innovation Way, Suite 240, Ньюарк, DE 19711, США. Детальні звіти про біоаналітичні методології та результати супроводжують звіт про клінічне дослідження. Аналізи XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, і XL184-сульфату були проведені відповідно до GLP. Проте, недавно ідентифікований метаболіт, 6-демет напівдимер сульфат, був вимірний з використанням непідтвердженого методу QPS, LLC і не проводився відповідно до GLP.

15 Інший міenorний метаболіт в плазмі, п-фторанілін, аналізували за допомогою Exelixis із застосуванням перевіреного методу PX/MC/MC. Значення концентрацій п-фтораніліну для всіх зразків плазми були нижче нижньої межі кількісного визначення (2,0 нг/мл). Таким чином, в цьому звіті про дослідження не будуть перераховані дані про концентрацію п-фтораніліна.

Нещодавно ідентифікований метаболіт 6-демет напівдимер сульфат було виміряно з використанням непідтвердженого методу QPS, LLC.

Крім того, концентрацію плазми XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, і XL184-сульфату, 6-демет напівдимер сульфату, P5, P2 та P7 вимірювали з використанням радіо-кількісного методу без GLP від QPS, LLC, 3 Innovation Way, Suite 240, Ньюарк, DE 19711, США. Детальні звіти про радіо-кількісний метод і результати можна знайти в звіті DMPK.

25 3.4 Оцінка фармакокінетичних параметрів

3.4.1 Масовий баланс і розподіл в цільній крові та плазмі

Масовий баланс розраховували, як відсоток від загальної введеної радіоактивності, відновленої в сечі та фекаліях. З метою розрахунку масового балансу кількість введеної радіоактивності визначали як загальну радіоактивність в дозуючому розчині за вирахуванням будь-якої радіоактивності, втраченої через блювання (якщо мало місце), адсорбції на мірному стаканчику тощо.

35 Щоб визначити відсоток радіоактивності, пов'язаної з еритроцитами в цільній крові з плином часу (розрахованої тільки для моментів часу, коли була зібрана цільна кров), було розраховано наступне: кількість радіоактивності в плазмі в порівнянні з цільною кров'ю, скоригована з урахуванням гематокриту, для конкретної часової точки порівняння ($ETR = X_e/X_b = I - [Cr * (1 - Hct)/Cb]$), де Cr позначає кількість радіоактивності в плазмі та Cb позначає кількість радіоактивності в крові та Hct позначає значення гематокриту. Значення гематокриту для Днів - 1, 2 і 4 були усереднені для використання в цьому розрахунку.

3.4.2 Плазма та цільна кров

40 Залежно від ситуації, параметри ФК розраховували як дані, допустимі для XL184 та/або концентрацій метаболіту в плазмі й цільній крові (тобто, еквіваленти нанограм від радіоактивності), з використанням некомпартментальних підходів. Змінні ФК були розраховані з використанням WinNonlin Professional, версія 5.2. Визначення кожної змінної ФК наведено в таблиці нижче. Фактичний час вибірки відносно перорального введення [^{14}C]-XL184 (100 мкКі), що минув, були використані для оцінки показників ФК.

Таблица 9

Визначення змінних ФК.

$C_{\max}$	Максимальна концентрація, що спостерігається
$t_{\max}$	Час максимальної концентрації
AUC_{0-t}	Площа під кривою концентрація-час, розрахована з використанням лінійного додавання способом трапецій від часу нуля до часу t , де t - час останньої концентрації, що піддається вимірюванню (C_t)
AUC_{0-24}	Площа під кривою концентрація-час, розрахована з використанням лінійного додавання способом трапецій від часу нуля до часу 24 години
AUC_{0-72}	Площа під кривою концентрація-час, розрахована з використанням лінійного додавання способом трапецій від часу нуля до часу 72 години
$AUC_{0-\infty}$	Площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$, де k_{el} була константою швидкості термінальної елімінації
k_{el}	Константа швидкості термінальної елімінації, розрахована за допомогою лінійної регресії кінцевої лінійної частини кривої залежності концентрації від часу
$t_{1/2}$	Уявний кінцевий період напіввиведення розраховується як $\ln(2)/k_{el}$
%Відношення AUC_{met}/AUC_{XL184}	%Відношення $AUC_{met}/AUC_{XL184} = \%(AUC_{0-t} \text{ метаболіту})/(AUC_{0-t} \text{ XL184})$
%Відношення $AUC_{analyte}/AUC_{XL184+Metabolites}$	%Відношення $AUC_{analyte}/AUC_{XL184+Metabolites} = \%(AUC_{0-t} \text{ XL184 або метаболіту})/(AUC_{0-t} \text{ XL184 та метаболіту})$

$C_{\max}$ і час до пікової концентрації ($t_{\max}$) були безпосередньо визначені з даних спостережень концентрації в крові/плазмі. AUC_{0-24} , AUC_{0-72} та AUC_{0-t} площа під кривою концентрації-часу від нульової часової точки до 24 годин після введення дози, до 72 годин після введення дози, і до часової точки останньої концентрації, що піддається вимірюванню (C_t), були розраховані із застосуванням лінійного трапецоїдного методу.

Площа під кривою часу концентрації в крові/плазмі від нульової часової точки до 24 годин після введення дози, до 72 годин після введення дози, або до останньої концентрації, що піддається вимірюванню (AUC_{0-t}) оцінювалася шляхом чисельного інтегрування з використанням лінійного правила трапеції (Рівняння 1):

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Рівн. 1}$$

де C_i являло собою концентрацію в крові/плазмі в відповідний момент часу відбору проб 24, 72 години або t_i , та n являло собою кількість моментів часу до останньої концентрації, що піддається вимірюванню, включаючи останню.

Оцінки періоду напіврозпаду ($t_{1/2}$) були розраховані з використанням наступного (Рівняння 2):

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{el}} \quad \text{Рівн. 2}$$

де значення константи швидкості термінальної елімінації (k_{el}) уявної фази визначали шляхом некомпартментального аналізу з використанням WinNonlin. Регресійний аналіз був виконаний на термінальній лінійній фазі напівлогарифмічних графіків індивідуальних даних часу концентрації в крові/плазмі. В ході аналізу WinNonlin повторювали регресії, використовуючи останні три точки з нульовими концентраціями, потім останні чотири точки та останні п'ять тощо. Попередні точки до $C_{\max}$ не використовувалися. Точки із значенням нуль для залежної змінної були виключені. Для кожної регресії скоригований R^2 розраховували:

Скоригований $R^2 = 1 - (1 - R^2) * (n - 1) / (n - 2)$

Рівн. 3

де n кількість точок даних в регресії та R^2 квадрат коефіцієнта кореляції. WinNonlin оцінює k_{el} , використовуючи регресію з найбільшим скоригованими R^2 , та, якщо скоригований R^2 не став краще, але знаходився в межах 0,0001 від найбільшого скоригованого значення R^2 , використовувалася регресія з великим числом точок. k_{el} мав був бути позитивним та розраховуватися як мінімум з трьох точок даних.

Якщо кінцева фаза для будь-якого окремого суб'єкта не відповідала заявленим критеріям, $t_{1/2}$ вважалися непідзвітними.

Площа під часовою кривою концентрації в плазмі до нескінченності часу (AUC_{0-inf}) була розрахована з використанням наступного (Рівняння 4):

$$AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{k_{el}}$$

Рівн. 4

де C_t - остання вимірювана концентрація.

3.5 Деякі процедури обробки даних

Якщо профіль ФК не містив більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації, цей профіль ФК вважався не оцінюваним фармакокінетично.

Тільки суб'єкти, включені до фармакокінетичного аналізу, були включені до зведеної статистики.

Нижче межі кількісного визначення (BQL):

Концентрації в плазмі, крові, сечі та калі нижче кількісних меж (BQL) були введені зі значенням нуль для розрахунку показників ФК.

Площа під кривою часу концентрації до часу нескінченності (AUC_{0-inf})

AUC_{0-inf} вважався звітним, якщо були дотримані наступні критерії:

$t_{1/2}$ був оцінений відповідно до розділу [00241].

AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} відношення $\geq 0,80$.

Якщо AUC_{0-inf} для окремого суб'єкта не відповідає жодному з вищевказаних критеріїв, значення повідомляється як NE або NR, де

NE: не може бути оцінено.

NR: AUC_{0-t} / AUC_{0-inf} відношення $< 0,80$; отже, AUC_{0-inf} та $t_{1/2}$ не були зареєстровані.

Формат даних (значущі цифри та десяткові точки):

Фармакокінетичні параметри були представлені для 3 значущих цифр для індивідуальних параметрів і зведеної статистики, за винятком t_{max} (2 десяткові знаки) та CV% і N, які були цілими числами (0 десяткових знаків).

3.6 Статистичні оцінки параметрів ФК

Описові статистичні дані [розмір вибірки, середнє значення, стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середнього (SEM), мінімум, медіана, максимум, коефіцієнт варіації та середнє геометричне] були розраховані для тих параметрів ФК, які вказані в розділі, що описує оцінку фармакокінетичних параметрів. Не було виведено статистичних даних.

4. ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ:

4.1 Аналіз даних

Вісім суб'єктів були зараховані та завершили дослідження. Жоден суб'єкт не був виключений з дослідження та не відчував блювоту. Таким чином, статистичний аналіз популяції складається з 8 суб'єктів.

4.2 Фармакокінетичні результати

4.2.1 Результати масового балансу

Фактичні загальні кількості дози XL184 з [^{14}C]-радіоактивністю для окремих суб'єктів наведені в Таблиці 10. Індивідуальний кумулятивний відсоток виведення [^{14}C]-радіоактивності в сечі й калі на основі загальної радіоактивності після одноразового перорального введення XL184 (L-малата), що містить розчин [^{14}C]-XL184, восьми суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, представлений у Таблиці 16 та 17, відповідно. Загальний кумулятивний відсоток вилучення [^{14}C]-радіоактивності в сечі й калі на основі загальної радіоактивності після однократної перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, у вигляді розчину у восьми суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, перерахований в Таблиці 19.

Відстежували сукупне виділення загальної радіоактивності окремих суб'єктів з сечею та калом залежно від часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної

солі), що містить 100 мкКі [^{14}C] XL184.

Середні ($\pm$ SD) кумулятивні виведення в залежності від часу сумарної радіоактивності в сечі й калі після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C] XL184, здоровим чоловікам показані на ФІГ. 1.

5

Таблиця 10

Запис дозування.

Суб'єкт	XL184(мг)	Загальна радіоактивність (мкКі)
1444-1010	192,01	104,74
1444-1023	189,97	103,63
1444-1040	191,81	104,63
1444-1042	189,59	103,42
1444-1051	188,35	102,74
1444-1052	187,93	102,51
1444-1057	188,41	102,77
1444-1058	189,57	103,41

Зведення сукупного відновлення загальної радіоактивності (у відсотках від дози) в сечі й калі після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C] XL184, здоровим чоловікам представлено в Таблиці 11.

10

Таблиця 11

Зведення (середнє значення $\pm$ SD і % CV) сукупного відновлення загальної радіоактивності (у відсотках від дози) в сечі й калі після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малата), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Сукупне повернення до норми загальної радіоактивності. (у відсотках від дози) (n=8)		
Сеча	Фекалії	Всього
27,29 $\pm$ 4,65 (17 %)	53,79 $\pm$ 4,52 (8 %)	81,09 $\pm$ 1,56 (2 %)

В середньому 27,29 % (у діапазоні від 19,78 % до 34,88 % на підставі таблиці 19) та 53,79 % (у діапазоні від 46,54 % до 61,89 % на підставі таблиці 19) дози виводились із сечею та калом після перорального введення 175 мг XL184, що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, восьми здоровим добровольцям чоловічої статі, відповідно. У середньому 81,09 % (у діапазоні від 78,14 % до 83,38 % за даними таблиці 19) дози виводиться в цілому з сечею та калом через 48 днів після введення дози. Приблизно 1 % загальної середньої радіоактивності був виявлений в калі й сечі після 28-го дня після введення дози. У дослідженнях радіоактивної мітки на людині загальне кумулятивне відновлення радіоактивності в екскрементах вище 80 % можна вважати прийнятним для оцінки балансу маси та достатнього відновлення радіоактивності. Загальне відновлення вважалось задовільним (81,09 %) з перевагою виведення з калом 53,79 % та виділенням сечі 27,29 %.

4.2.2 Фармакокінетичні результати

4.2.2.1 Фармакокінетичні параметри для загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові

Дані щодо індивідуальної та середньої концентрації в плазмі й цільній крові для [^{14}C]-радіоактивності після одноразового введення 175 мг XL184 (L-малату), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, приготовленої у вигляді розчину у суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, представлені в Таблицях 22 та 23, відповідно. Індивідуальні та середні значення гематокриту наведені в Таблиці 22. Індивідуальна та описова статистика відсотка радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові (ETR) з плином часу, включена до Таблиці 26. Індивідуальні фактичні часи відбору крові від загальної радіоактивності для плазми та цільної крові наведені в Таблиці 27.

Загальна радіоактивність індивідуального суб'єкта ^{14}C в плазмі та цільній крові й концентрації XL184 в плазмі (методом РХ/МС/МС) залежно від часових графіків після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малата), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184 представлені на фігурах тут (лінійні осі) і (напівлогарифмічні осі). Індивідуальний відсоток радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові (ETR), на графіках часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малата), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, здоровим чоловікам, показаний в цьому описі на фігурах та в таблицях.

Індивідуальний суб'єкт та описова статистика фармакокінетичних параметрів [^{14}C] - радіоактивності в плазмі та цільній крові включені в Таблицю 26 та Таблицю 27, відповідно.

Результати WinNonlin за фармакокінетичними аналізом загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові включені в фігури та таблиці.

5 ФІГ. 2 та 3 (лінійні осі) та ФІГ. 4 і 5 (напівлогарифмічні осі) ілюструють середню ($\pm\text{SD}$) загальну радіоактивність ^{14}C в плазмі та концентрації XL184 в плазмі та цільній крові й плазмі (за методом РХ/МС/МС) в залежності від часових графіків після введення одноразової дози XL184 в 175 мг (L-малату), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, у вигляді розчину для перорального прийому, відповідно. ФІГ. 6 демонструє середні ($\pm\text{SD}$) графіки відсоткової долі радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові, протягом часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малату), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків.

Зведення фармакокінетичних параметрів плазми та цільної крові для загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, здоровим чоловікам представлена в Таблиці 12.

Зведення (середнє $\pm\text{SD}$) про відсотковий вміст радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові (ETR), протягом часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, здоровим чоловікам, представлені в Таблиці 13.

20 Після одноразового перорального введення дози максимальна радіоактивність в плазмі та цільній крові була досягнута приблизно через 2 години (в середньому) із середнім максимальним значенням (C_{max}) 2000 та 1200 нгЕкв/мл, відповідно. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) загальної радіоактивності в плазмі визначали із середнім значенням 269 годин. Проте $t_{1/2}$, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ та AUC_{0-72} від загальної радіоактивності в цільній крові не реєструвалися, оскільки відношення $\text{AUC}_{0-t}/\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ було менше 0,80 для цих восьми суб'єктів. Середні значення системного впливу (AUC_{0-24} та AUC_{0-72}) в плазмі були близько в 1,6 рази вище, ніж в цільній крові (Таблиця 12).

Таблиця 12

Зведення (середнє $\pm$ значення SD і %CV) фармакокінетичних параметрів плазми та цільної крові для загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Параметри	Плазма	Цільна кров	% Відношення плазми до цільної крові
C_{max} , нгЕкв/мл	2000 $\pm$ 429 (21)	1200 $\pm$ 243 (20)	167 $\pm$ 12,4 (7)
t_{max} , год ^a	2,00 (1,00, 4,00)	2,00 (1,98, 2,00)	NA
AUC_{0-t} , год.·нгЕкв/мл	259000 $\pm$ 42700 (16)	54100 $\pm$ 10300 (19)	487 $\pm$ 73,3 (15)
AUC_{0-24} , год.·нгЕкв/мл	31400 $\pm$ 6380 (20)	19600 $\pm$ 3780 (19)	160 $\pm$ 6,65 (4)
AUC_{0-72} , год.·нгЕкв/мл	89700 $\pm$ 19000 (21)	54100 $\pm$ 10300 (19)	165 $\pm$ 11,1 (7)
$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, год.·нгЕкв/мл	306000 $\pm$ 59500 (19)	NR	NA
k_{el} , 1/год.	0,00308 $\pm$ 0,00182 (59)	NR	NA
$t_{1/2}$, год.	269 $\pm$ 93,2 (35)	NR	NA

^a: медіана (діапазон); NR: Не повідомляється, оскільки відношення $\text{AUC}_{0-t}/\text{AUC}_{0-\text{inf}} < 0,80$; NA: Не застосовується;

C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC_{0-24} , площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC_{0-72} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу; нгЕкв - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання вимірної або розрахованої кількості загальної радіоактивності

Загальна радіоактивність в цільній крові та плазмі була виявлена в усіх суб'єктів після одноразового введення. Однією з цілей цього вимірювання була характеристика розподілу [^{14}C]-XL184 в еритроцитах та цільній крові. Співвідношення концентрації еритроцитів до цільної крові досліджували після одноразового введення. Деталі розрахунку, що використовується для визначення відношення загальної радіоактивності еритроцитів до цільної крові, описані в розділі 3.4.1.

Середній відсоток загальних концентрацій радіоактивності, пов'язаних з еритроцитами, на основі концентрації загальних радіоактивних концентрацій в плазмі та цільній крові знаходився в діапазоні від $0,174 \pm 4,51$ до $12,3 \pm 3,71$ протягом 72 годин після одноразового введення, що вказує на те, що радіоактивність була присутня головним чином в плазмі і не була помітно пов'язана з еритроцитами (Таблиця 13).

Таблиця 13

Зведення (середнє значення $\pm \text{SD}$ та $\% \text{CV}$) про відсоток радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові (ETR), протягом часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, здоровим чоловікам.

Час (година)	Відсоток (%)
1	$7,08 \pm 5,93$ (84)
2	$7,85 \pm 3,27$ (42)
4	$6,40 \pm 2,05$ (32)
8	$12,2 \pm 5,00$ (41)
14	$12,3 \pm 3,71$ (30)
24	$0,174 \pm 4,51$ (2595)
72	$3,89 \pm 5,58$ (143)

4.2.2.2. Фармакокінетичні параметри плазми для XL184 і його метаболітів методом РХ/МС/МС

Дані за індивідуальною та середньою концентрацією в плазмі для XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату методом РХ/МС/МС після введення одноразової дози 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, приготувана у вигляді розчину для перорального прийому здоровими чоловіками, представлена в Таблицях 28-32А. Концентрації метаболітів пара-фтораніліна (pFA) були нижче LLOQ для всіх суб'єктів. Індивідуальні фактичні часи відбору проб плазми наведені в Таблиці 23. Фармакокінетичні параметри плазми XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимера сульфату для індивідуального суб'єкта й описова статистика плазми крові методом РХ/МС/МС наведені в Таблицях 33-36.

ФІГ. 7 та 8 (лінійні осі) та ФІГ. 9 та 10 (напівлогарифмічному осі) показують середню ($\pm \text{SD}$) концентрацію в плазмі в залежності від часових графіків XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, відповідно вимірювали методом РХ/МС/МС після введення одноразової дози 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184 в якості перорального розчину.

Зведення фармакокінетичних параметрів плазми XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, виміряних методом РХ/МС/МС, після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184 для здорових чоловіків, представлені в Таблиці 14.

Вихідна сполука, XL184, швидко всмоктувалась після перорального введення та видалялася відносно повільно. Основним циркулюючим метаболітом в плазмі був 6-деметил-напівдимер сульфат. Після одноразового перорального введення дози середні пікові концентрації XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату в плазмі були досягнуті при приблизно 1,49, 18,99, 13,50, 24,00 і 168,00 годин (медіана) із середнім значенням максимальної концентрації (C_{max}) 1250, 52,9, 118, 236 і 230 нг/мл, відповідно. Середні розрахункові періоди напіввиведення XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду і XL184-сульфату склали 102, 91,8, 89,2 та 86,0 годин, відповідно (ФІГ. 7, 8, 9 та 10 й Таблиця 14). Проте, період напіввиведення 6-деметил-напівдимер сульфату для всіх суб'єктів не може бути визначений.

Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату середні відношення впливу метаболіту відносно батьківського XL184

(AUC_{0-t}(метаболіт)/AUC_{0-t} (батьківське)) склали 9,93 %, 15,0 %, 42,9 % і 150 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьків та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимера сульфату відносно загального впливу, (AUC_{0-t} (кожний аналіт)/AUC_{0-t} (батьківське +4 виміряних метаболіти)) склали 32,4 %, 3,09 %, 4,90 %, 13,8 % і 45,9 %, відповідно.

Таблиця 14

Зведення (середнє ± SD і% CV) плазменних фармакокінетичних параметрів для XL184 та вибраних метаболітів методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків.

Параметри	XL184	XL184- Напівдимер	XL184-N-Оксид	XL184-Сульфат	6-Деметил- напівдимер сульфату*
C _{max} , нг/мл	1250±238 (19) ^e	52,9±17,3 (33)	118±33,7 (28)	236±66,7 (28)	230±91,2 (40)
T _{max} , год ^a	1,49 (1,00, 3,00)	18,99 (5,00, 24,10)	13,50 (2,00, 24,30)	24,00 (3,00, 48,00)	168,00 (71,97, 240,00)
AUC ₀₋₂₄ , год·нг/мл	14300±2600 (18)	1080±341 (32)	2030±682 (34)	3970±1350 (34)	951±377 (40)
AUC ₀₋₇₂ , год·нг/мл	35000±6770 (19)	3120±976 (31)	5610±1940 (35)	12600±4180 (33)	7530±3200 (42)
AUC _{0-t} , год·нг/мл	67200±6880 (10)	6540±1680 (26)	10100±3210 (32)	28900±10700 (37)	99500±34500 (35)
Відношення ^b , %	NA	9,93±3,20 (32)	15,0±3,80 (25)	42,9±14,4 (33)	150±51,5 (34)
Відношення ^c , %	32,4±6,07 (19)	3,09±0,689 (22)	4,90±2,01 (41)	13,8±5,63 (41)	45,9±11,2 (24)
AUC _{0-inf} , год·нг/мл	68000±6910 (10)	6770±1700 (25)	10300±3170 (31)	29500±10600 (36)	NA
k _{el} , 1/год.	0,00712±0,00176 (25)	0,00807±0,00218 (27)	0,00846±0,00256 (30)	0,00859±0,0022 (26)	NA
t _{1/2} , год.	102±23,3 (23)	91,8±25,4 (28)	89,2±29,2 (33)	86,0±24,3 (28)	NA

^a: медіана (діапазон);^b: відношення AUC_{0-t} (метаболіт)/AUC_{0-t} (батьківське);

^c: відношення AUC_{0-t} (кожний аналіт)/AUC_{0-t} (батьківське + 4 виміряних метаболіти); NA: Не застосовується; C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184;

AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; *: Аналітичний метод РХ/МС/МС для 6-деметил-напівдимер сульфату не підтверджений.

4.2.2.3. Фармакокінетичні параметри плазми для XL184 і його метаболітів з використанням методу радіоквантування

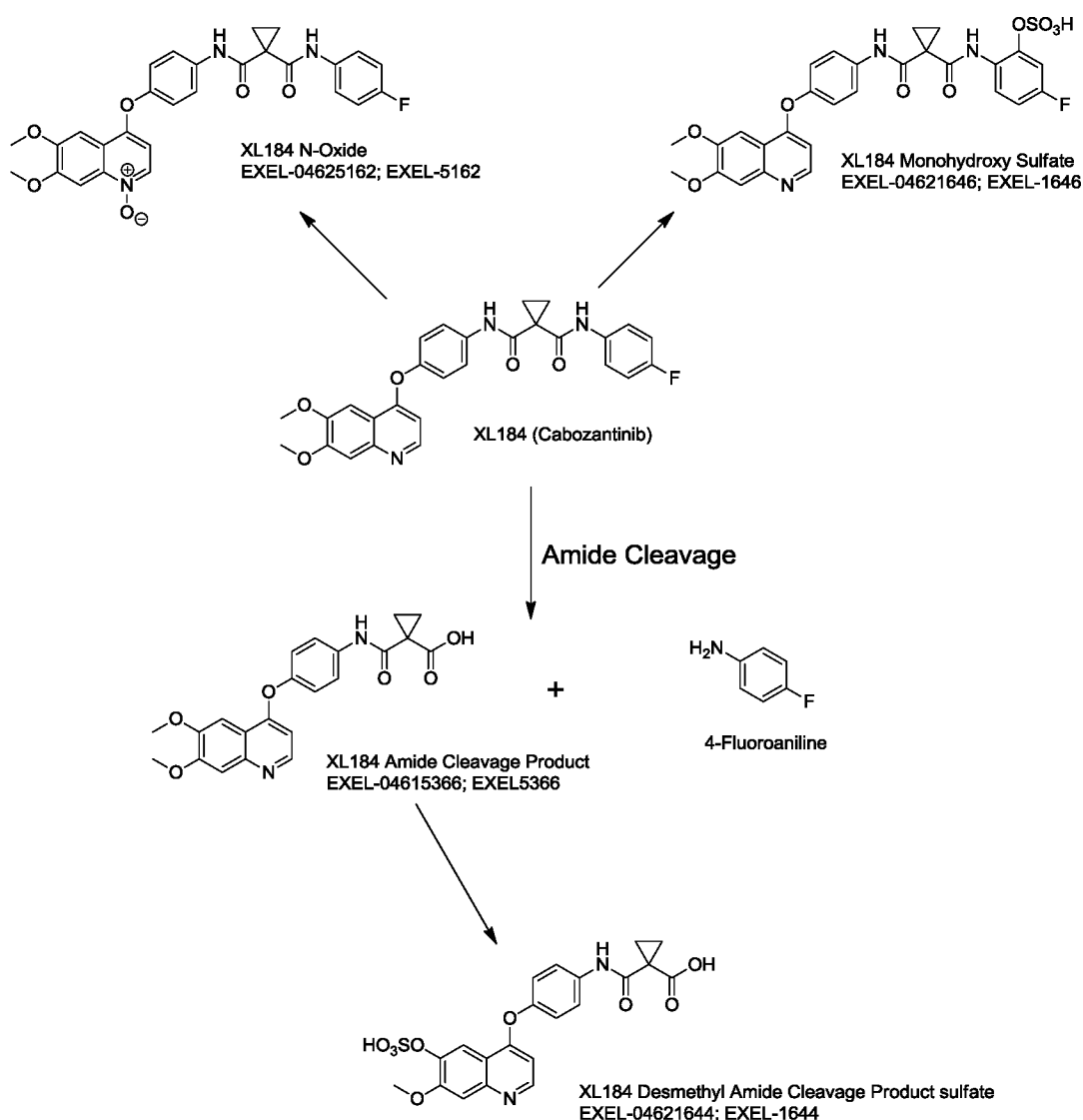
Зразки для 2 суб'єктів були використані для проведення дослідження. Таким чином, тільки 6 профілів ФК суб'єктів були визначені за допомогою методу радіоквантування. Через низьку радіоактивність за 336 годин зразки протягом 504 годин і 648 годин не аналізувалися. Дані за індивідуальною і середньою концентрацією в плазмі для XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату P5, P2 та P7 з використанням радіо-кількісного методу після введення одноразової дози 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить 100 мкКі [¹⁴C]-XL184, приготовленого у вигляді перорального розчину у суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків, представлено в Таблиці 15.

Індивідуальні фактичні часи відбору проб плазми наведені в Таблиці 23. Фармакокінетичні параметри плазми XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату, 6-деметил-напівдимер сульфату, P5, P2 та P7 для індивідуального суб'єкта й описової

статистики з використанням радіо-кількісного методу включені до Таблиці 45. дод.

ФІГ. 11 та 12 (лінійні осі) та ФІГ. 13 та 14 (напівлогарифмічні осі) показують середню ($\pm$ SD) концентрацію в плазмі в залежності від часових графіків XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7, відповідно, виміряні радіо-кількісним методом після введення одноразової дози 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить 100 мкКі [14 C]-XL184 в якості перорального розчину.

Зведення фармакокінетичних параметрів плазми XL184 і метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7, виміряних радіо-кількісним методом після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), містить 100 мкКі [14 C]-XL184 суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, представлено в Таблиці 15. Оскільки у жодного суб'єкта не було більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації P2, інформація про фармакокінетичні параметри, включена до Таблиці 15, відсутня. Запропоновані основні продукти біотрансформації XL184 представлені на Схемі 3.



Вихідна сполука, XL184, швидко всмоктувалась після перорального введення та видалялася відносно повільно. Після одноразового перорального введення дози середні пікові концентрації XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7 в плазмі були досягнуті при приблизно 1,99, 1,49, 3,00, 4,50, 71,99, 2,00 та 2,00 години з середнім значенням максимальної концентрації (C_{max}), рівним 1080, 210, 299, 649, 379, 194 та 95,3 нгЕкв/мл, відповідно. Середні розрахункові періоди напіввиведення XL184, XL184-

напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату та P5 склали 70,5, 57,9, 73,1, 79,2 та 73,4 годин, відповідно (ФІГ. 11, 12, 13 та 14 й Таблиця 15). Однак період напіввиведення 6-деметил-напівдимер сульфату та P7 для всіх суб'єктів не були зареєстровані.

Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату, 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7, середні відношення впливу метаболіту відносно батьківського XL184 ($AUC_{0-t}(\text{метаболіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське})$) склали 34,4 %, 34,1 %, 188 %, 283 %, 24,5 % і 1,54 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьків та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимера сульфату, P5 та P7 по відношенню до загального впливу ($AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське} + \text{виміряні метаболіти})$) склали 20,0 %, 6,25 %, 7,16 %, 37,6 %, 40,3 %, 4,10 % і 0,386 %, відповідно.

Результати середніх коефіцієнтів впливу метаболітів відносно батька XL184 ($AUC_{0-t}(\text{метаболіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське})$) і середніх коефіцієнтів впливу для батьків і метаболітів по відношенню до загального впливу ($AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське} + \text{виміряні метаболіти})$) між РХ/МС/МС та радіо-кількісним методом різні, оскільки це два різних методи. РХ/МС/МС був валідованим методом (за винятком 6-деметил-напівдимер сульфату), і в цьому дослідженні його використовували в середовищі GLP. Навпаки, радіо-кількісний метод не був перевірений методом та використовувався в середовищі без GLP в цьому дослідженні.

Таблиця 15

Зведення (середнє значення $\pm$ SD і % CV) плазменних фармакокінетичних параметрів для XL184 та вибраних метаболітів з використанням радіо-кількісного методу * після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [^{14}C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків, (N=6).

Параметри	XL184	XL184- Напівдимер	XL184-N-Оксид	XL184-Сульфат	6-Деметил- напівдимер сульфату	P5	P7
C_{max} , нгЕкв/мл	1080 $\pm$ 234 (22)	210 $\pm$ 73 (35)	299 $\pm$ 56 (19)	649 $\pm$ 132 (20)	379 $\pm$ 151 (40) ^a	194 $\pm$ 51,1 (26) ^h	95,3 ⁱ
T_{max} , год ^a	1,99 (1,00, 4,00)	1,49 (1,00, 24,08)	3,00 (2,00, 4,00)	4,50 (1,98, 24,08)	71,99 (24,00, 168,00) ^a	2,00 (1,98, 5,00) ^h	2,00 ⁱ
AUC_{0-24} , год·нгЕкв/мл	10700 $\pm$ 3170 (30)	3610 $\pm$ 1350 (37)	4300 $\pm$ 1460 (34)	11300 $\pm$ 2360 (21)	2520 $\pm$ 1370 (54) ^a	2470 $\pm$ 1290 (52) ^h	625 ⁱ
AUC_{0-72} , год·нгЕкв/мл	23800 $\pm$ 9340 (39)	8680 $\pm$ 3980 (46)	10600 $\pm$ 3490 (33)	33200 $\pm$ 7940 (24)	17400 $\pm$ 7000 (40) ^a	5950 $\pm$ 2870 (48) ^h	625 ⁱ
$AUC_{0-\infty}$, год·нгЕкв/мл	38100 $\pm$ 12800 (34)	11100 $\pm$ 5890 (53)	13300 $\pm$ 8360 (63)	69900 $\pm$ 22000 (31)	89000 $\pm$ 32000 (36) ^a	7660 $\pm$ 442 (6) ^h	510 ⁱ
Відношення ^b , %	NA	34,4 $\pm$ 24,7 (72)	34,1 $\pm$ 15,4 (45)	188 $\pm$ 29,1 (15)	283 $\pm$ 200 (71)	24,5 $\pm$ 11,4 (47)	1,54 ⁱ
Відношення ^c , %	20,0 $\pm$ 6,24 (31)	6,25 $\pm$ 3,76 (60)	7,16 $\pm$ 4,20 (59)	37,6 $\pm$ 13,9 (37)	40,3 $\pm$ 15,9 (40)	4,10 $\pm$ 1,19 (29)	0,386 ⁱ
$AUC_{0-\text{inf}}$, год·нгЕкв/мл	40300 $\pm$ 12300 (30)	16400 $\pm$ 1770 (11) ^d	20800 $\pm$ 7640 (37) ^e	74500 $\pm$ 22900 (31)	NA	8720 ⁱ	NA
K_{el} , 1/год.	0,0112 $\pm$ 0,0053 (47)	0,0136 $\pm$ 0,00672 (49) ^d	0,00976 $\pm$ 0,00212 (22) ^e	0,00923 $\pm$ 0,00221 (24)	NA	0,00945 ⁱ	NA
$t_{1/2}$, год.	70,5 $\pm$ 23,2 (33)	57,9 $\pm$ 28,4 (49) ^d	73,1 $\pm$ 14,0 (19) ^e	79,2 $\pm$ 21,4 (27)	NA	73,4 ⁱ	NA

^a: медіана (діапазон); ^b: відношення $AUC_{0-t}(\text{метаболіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське})$;

^c: відношення $AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт}) / AUC_{0-t}(\text{батьківське} + \text{виміряні метаболіти})$; NA: Не застосовується; ^d: N=2; ^e: N=3; NR: Не повідомляється. ^g: N=4; ^h: N=3; ⁱ: N=1; C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC_{0-24} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC_{0-72} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; $AUC_{0-\infty}$ - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення. *: Радіо-кількісний метод не був виконаний відповідно до правил GLP.

20 5. Висновки

Після перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить 100 мкКі [^{14}C]-XL184, восьми здоровим добровольцям чоловічої статі, середнє відновлення загальної радіоактивності 81,09 % було досягнуто протягом 48 днів. Приблизно 1 % загальної середньої радіоактивності був виявлений в калі й сечі після 28-го дня після введення дози. Радіоактивність була в основному видалена в калі (53,79 %), а інша частина в сечі (27,29 %).

Після одноразового перорального введення дози максимальна радіоактивність в плазмі та цільній крові була досягнута приблизно через 2 години (в середньому) із середнім максимальним значенням (C_{max}), що дорівнюють 2000 та 1200 нгЕкв/мл, відповідно. Період

напіввиведення загальної радіоактивності в плазмі визначали із середнім значенням 269 годин. Середні значення системного впливу (AUC_{0-24} та AUC_{0-72}) в плазмі були близько в 1,6 рази вище, ніж в цільній крові.

Середні відсоткові загальні концентрації радіоактивності, пов'язані з еритроцитами, по відношенню до цільної крові знаходились в діапазоні від $0,174 \pm 4,51$ до $12,3 \pm 3,71$ протягом 72 годин після одноразового введення, що вказує на те, що радіоактивність була присутня в основному в плазмі і не була помітно пов'язана з еритроцитами.

XL184 швидко всмоктувався після перорального введення та виводився відносно повільно. Основним циркулюючим метаболітом в плазмі був 6-деметил-напівдимер сульфат. Після одноразового перорального введення дози середні пікові концентрації XL184 та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату в плазмі були досягнуті при методі РХ/МС/МС за приблизно 1,49, 18,99, 13,50, 24,00 та 168,00 годин (медіана) із середнім значенням максимальної концентрації (C_{max}), рівним 1250, 52,9, 118, 236 і 230 нг/мл, відповідно. Середні розрахункові періоди напіввиведення XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду і XL184-сульфату склали 102, 91,8, 89,2 та 86,0 годин, відповідно. Проте, період напіввиведення 6-деметил-напівдимер сульфату для всіх суб'єктів не може бути визначений. Концентрації метаболітів пара-фтораніліна (pFA) були нижче LLOQ для всіх суб'єктів.

Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату середні відношення впливу метаболіту відносно батьківського XL184 ($AUC_{0-t}(\text{метаболіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське})$) методом РХ/МС/МС складали 9,93 %, 15,0 %, 42,9 % і 150 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьків та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату по відношенню до загального впливу ($AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське} + 4 \text{ виміряних метаболіти})$) склали 32,4 %, 3,09 %, 4,90 %, 13,8 % і 45,9 %, відповідно.

Після одноразового перорального прийому середні пікові концентрації XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7 в плазмі з використанням радіо-кількісного методу були досягнуті при приблизно 1,99, 1,49, 2,00, 4,50, 71,99, 2,00 та 2,00 години з середнім максимальним значенням концентрації (C_{max}), рівним 1080, 210, 299, 649, 379, 194 та 95,3 нгЕкв/мл, відповідно. Середні розрахункові періоди напіввиведення XL184, XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату та P5 склали 70,5, 57,9, 73,1, 79,2 та 73,4 годин, відповідно.

Для метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату, 6-деметил-напівдимер сульфату, P5 та P7, середні відношення впливу метаболіту відносно батьківського XL184 ($AUC_{0-t}(\text{метаболіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське})$) склали 34,4 %, 34,1 %, 188 %, 283 %, 24,5 % і 1,54 %, відповідно. Середні відношення впливу для батьків та метаболітів XL184-напівдимеру, XL184-N-оксиду, XL184-сульфату і 6-деметил-напівдимера сульфату, P5 та P7 по відношенню до загального впливу ($AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське} + \text{виміряні метаболіти})$) склали 20,0 %, 6,25 %, 7,16 %, 37,6 %, 40,3 %, 4,10 % і 0,386 %, відповідно.

Результати середніх коефіцієнтів впливу метаболітів відносно батька XL184 ($AUC_{0-t}(\text{метаболіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське})$) і середніх коефіцієнтів впливу для батьків і метаболітів по відношенню до загального впливу ($AUC_{0-t}(\text{кожний аналіт})/AUC_{0-t}(\text{батьківське} + \text{виміряні метаболіти})$) між РХ/МС/МС та радіо-кількісним методом різні, оскільки це два різні методи. РХ/МС/МС був валідованим методом (за винятком 6-деметил-напівдимер сульфату), і в цьому дослідженні його використовували в середовищі GLP. Навпаки, радіо-кількісний метод не був перевірений методом та використовувався в середовищі без GLP в цьому дослідженні.

Таблиця 16

Індивідуальне кумулятивне виведення загальної радіоактивності ^{14}C після введення одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [^{14}C] -XL184 (100 мкКі), у суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків.

Час після дози (День)	Інтервал часу (години)	Суб'єкт								Зведена статистика		
		1444-1010	1444-1023	1444-1040	1444-1042	1444-1051	1444-1052	1444-1057	1444-1058	Середнє значення	SD	CV%
0,33	8	0,75	1,29	1,08	2,31	1,56	1,08	1,38	1,24	1,34	0,46	34
1	24	2,32	4,30	3,22	7,81	3,81	3,89	4,78	3,38	4,19	1,64	39
2	48	4,70	8,75	6,39	14,86	7,68	8,34	9,68	7,07	8,43	3,01	36
3	72	7,26	13,09	9,22	20,34	11,00	12,23	13,67	9,75	12,07	3,96	33
4	96	9,65	16,19	11,53	24,39	13,47	15,11	16,57	12,11	14,88	4,52	30
5	120	11,74	18,60	13,44	27,04	15,59	17,46	18,91	13,86	17,08	4,77	28
6	144	13,48	20,51	14,81	28,88	16,94	19,11	20,68	15,33	18,72	4,90	26

7	168	15,03	22,11	15,82	30,27	18,00	20,49	22,01	16,62	20,04	4,95	25
8	192	16,27	23,34	16,60	31,32	19,36	21,56	23,11	18,17	21,22	4,91	23
9	216	17,35	24,24	17,22	32,02	20,33	22,44	23,99	19,02	22,08	4,86	22
10	240	18,26	25,17	17,67	32,59	21,12	23,24	24,71	19,68	22,81	4,85	21
11	264	19,07	25,95	18,05	32,99	21,78	24,03	25,27	20,23	23,42	4,82	21
12	288	19,85	26,61	18,34	33,28	22,27	24,73	25,73	20,71	23,94	4,77	20
13	312	20,51	27,11	18,55	33,54	22,61	25,24	26,07	21,05	24,34	4,75	20
14	336	21,13	27,58	18,73	33,74	23,12	25,70	26,34	21,33	24,71	4,72	19
15	360	21,69	27,98	18,88	33,91	23,45	26,14	26,60	21,59	25,03	4,70	19
16	384	22,15	28,33	18,98	34,05	23,85	26,49	26,82	21,79	25,31	4,69	19
17	408	22,54	28,64	19,08	34,16	24,21	26,80	26,99	21,96	25,55	4,67	18
18	432	22,89	28,85	19,16	34,24	24,52	27,05	27,13	22,12	25,75	4,65	18
19	456	23,22	29,10	19,23	34,32	24,81	27,28	27,25	22,24	25,93	4,65	18
20	480	23,48	29,30	19,29	34,38	25,04	27,46	27,34	22,34	26,08	4,64	18
23	504-552	24,15	29,80	19,40	34,51	25,59	27,94	27,56	22,57	26,44	4,64	18
26	576-624	24,69	30,14	19,49	34,62	25,98	28,27	27,71	22,74	26,71	4,63	17
29	648-696	25,11	30,38	19,55	34,68	26,26	28,49	27,81	22,85	26,89	4,63	17
32	720-768	25,36	30,54	19,59	34,73	26,46	28,64	27,88	22,93	27,02	4,63	17
35	792-840	25,52	30,67	19,61	34,77	26,61	28,77	27,94	22,99	27,11	4,64	17
38	864-912	25,56	30,76	19,63	34,81	26,72	28,86	27,98	23,04	27,17	4,65	17
41	936-984	25,56	30,84	19,65	34,83	26,80	28,92	28,02	23,07	27,21	4,66	17
44	1008-1056	25,56	30,90	19,78	34,85	26,86	28,98	28,04	23,11	27,26	4,64	17
47	1080-1128	25,56	30,95	19,78	34,88	26,91	29,02	28,07	23,13	27,29	4,65	17
48	1152	25,56	30,97	19,78	34,88	26,92	29,03	28,07	23,14	27,29	4,65	17

Таблиця 17

Кумулятивне виведення фекалій пацієнта загальної радіоактивності ^{14}C після одноразового перорального введення 175 мг [^{14}C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Час після введення дози (День)	Інтервал часу (години)	Суб'єкт								Зведена статистика		
		1444-1010	1444-1023	1444-1040	1444-1042	1444-1051	1444-1052	1444-1057	1444-1058	Середнє значення	SD	CV%
1	24,00	0,00	1,51	0,00	0,00	7,27	0,00	0,00	6,55	1,92	3,13	163
2	48,00	2,41	4,69	6,21	13,42	13,75	0,00	0,00	23,82	8,04	8,33	104
3	72,00	17,54	11,89	19,42	23,50	19,09	6,71	20,02	27,89	18,26	6,54	36
4	96,00	29,54	15,75	26,66	23,50	24,06	21,44	20,02	33,67	24,33	5,62	23
5	120,00	29,54	26,82	38,33	33,66	30,04	21,44	32,13	38,11	31,26	5,66	18
6	144,00	29,54	32,95	42,31	33,66	32,58	34,95	32,13	40,73	34,86	4,41	13
7	168,00	37,33	35,74	46,15	37,83	35,24	34,95	39,21	42,53	38,62	3,92	10
8	192,00	37,33	38,12	50,16	37,83	35,24	42,36	39,21	46,78	40,88	5,17	13
9	216,00	38,43	40,65	52,52	41,88	39,09	42,36	44,88	47,60	43,43	4,74	11
10	240,00	40,55	40,97	53,88	41,88	40,04	42,36	44,88	49,11	44,21	4,90	11
11	264,00	40,55	42,16	56,19	44,05	41,53	42,36	47,81	51,46	45,76	5,58	12
12	288,00	43,16	45,59	57,02	44,05	43,34	46,17	47,81	51,70	47,36	4,81	10
13	312,00	43,16	45,85	58,37	44,65	43,60	46,17	49,96	53,34	48,14	5,37	11
14	336,00	44,52	46,96	58,62	44,65	45,13	47,75	49,96	54,31	48,99	5,09	10
15	360,00	46,60	47,74	59,19	44,65	45,47	47,75	50,79	54,76	49,62	5,03	10
16	384,00	48,10	48,28	59,83	45,48	46,43	47,75	50,79	55,20	50,23	4,91	10
17	408,00	49,60	48,83	60,27	45,48	46,79	49,42	51,79	55,60	50,97	4,86	10
18	432,00	49,60	49,07	60,38	45,89	47,53	49,42	51,79	55,93	51,20	4,76	9
19	456,00	50,94	49,54	60,68	45,89	47,53	50,45	52,32	56,14	51,69	4,76	9
20	480,00	51,52	49,81	60,90	46,07	48,35	50,45	52,32	56,50	51,99	4,71	9
21	504,00	51,52	50,21	61,01	46,07	48,80	50,89	52,62	56,69	52,23	4,68	9
24	528-576	52,49	50,91	61,34	46,17	49,60	51,46	52,95	57,04	52,75	4,64	9
27	600-648	52,58	51,55	61,60	46,35	49,90	51,79	53,09	57,29	53,02	4,63	9
30	672-720	53,58	51,77	61,75	46,44	50,45	52,07	53,29	57,46	53,35	4,60	9
33	744-792	54,17	52,00	61,82	46,48	50,76	52,56	53,41	57,56	53,60	4,57	9
36	816-864	54,27	52,19	61,89	46,48	50,95	52,56	53,45	57,67	53,68	4,57	9
39	888-936	54,27	52,30	61,89	46,54	51,11	52,71	53,45	57,67	53,74	4,54	8
42	960-1008	54,27	52,41	61,89	46,54	51,22	52,81	53,45	57,67	53,78	4,52	8
45	1032-1080	54,27	52,41	61,89	46,54	51,22	52,89	53,45	57,67	53,79	4,52	8
48	1104-1152	54,27	52,41	61,89	46,54	51,22	52,89	53,45	57,67	53,79	4,52	8

Таблиця 18

Індивідуальне та середнє ($\pm$ SD) загальне кумулятивне відновлення XL184 після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [14 C]-XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

Суб'єкт	% Введеної дози		
	Сеча	Фекалії	Всього
1444-1010	25,56	54,27	79,83
1444-1023	30,97	52,41	83,38
1444-1040	19,78	61,89	81,67
1444-1042	34,88	46,54	81,42
1444-1051	26,92	51,22	78,14
1444-1052	29,03	52,89	81,92
1444-1057	28,07	53,45	81,52
1444-1058	23,14	57,67	80,81
N	8	8	8
Середнє значення	27,29	53,79	81,09
SD	4,65	4,52	1,56
SE	1,65	1,60	0,55
Хв.	19,78	46,54	78,14
Медіана	27,50	53,17	81,47
Макс.	34,88	61,89	83,38
CV%	17	8	2
Середнє геометричне	26,94	53,63	81,07

Таблиця 19

Загальна радіоактивність індивідуальної та середньої плазми 14 C (нгЕкв/мл) після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [14 C]-XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

Суб'єкт	Час (години)									
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,00	575,58	1170,98	1151,99	957,10	1166,03	828,28	562,37	625,13	1156,95
1444-1023	0,00	637,52	1307,24	1619,39	1679,68	1583,06	1398,91	1100,79	1072,71	1415,42
1444-1040	0,00	552,46	1494,70	2134,69	2072,76	2093,40	1824,19	1334,49	1493,87	1889,43
1444-1042	0,00	145,34	1165,20	2318,85	2358,48	2384,91	1938,98	1178,42	1366,70	2109,92
1444-1051	0,00	733,31	1703,63	1744,92	1535,99	1426,16	1209,80	926,55	949,67	1166,03
1444-1052	0,00	477,31	1296,51	2113,22	2389,04	1850,62	1538,47	1157,77	1204,02	1458,36
1444-1057	0,00	1003,35	2068,63	2189,20	1814,28	1859,70	1397,25	1177,59	1267,60	1455,06
1444-1058	0,00	677,98	1797,77	2277,56	1733,35	1788,68	1136,30	1383,22	1077,67	1461,67
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,00	600,36	1500,58	1943,73	1817,59	1769,07	1409,02	1102,65	1132,17	1514,11
SD	0,00	242,77	327,85	405,18	467,53	380,89	362,84	259,06	268,92	330,29
SEM	0,00	85,83	115,91	143,25	165,30	134,67	128,28	91,59	95,08	116,78
Хв.	0,00	145,34	1165,20	1151,99	957,10	1166,03	828,28	562,37	625,13	1156,95
Медіана	0,00	606,55	1400,97	2123,96	1773,82	1819,65	1398,08	1167,68	1140,85	1456,71
Макс.	0,00	1003,35	2068,63	2318,85	2389,04	2384,91	1938,98	1383,22	1493,87	2109,92
%CV	NA	40	22	21	26	22	26	23	24	22
GM	NA	537,97	1470,80	1899,92	1756,69	1731,81	1365,83	1068,66	1099,67	1484,70

GM: Середнє геометричне; NA: не застосовується; нгЕкв - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання вимірної або розрахованої кількості загальної радіоактивності;

Таблиця 19А

Загальна радіоактивність індивідуальної та середньої плазми
 ^{14}C (нгЕкв/мл) після одноразового перорального введення
 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [^{14}C] -XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

Суб'єкт	Час (години)									
	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	663,12	694,50	539,25	470,71	454,19	305,55	245,26	206,45	156,90	99,10
1444-1023	1130,52	861,31	610,27	561,54	516,95	317,93	202,32	165,16	125,52	94,14
1444-1040	1401,38	919,12	572,28	540,07	478,14	223,79	132,95	0,00	0,00	0,00
1444-1042	1689,59	1305,59	665,59	580,54	528,51	351,79	205,62	177,55	144,52	111,48
1444-1051	1131,35	913,33	618,52	537,60	535,94	371,61	248,57	206,45	146,99	130,48
1444-1052	1080,15	861,31	606,96	579,71	494,65	402,16	307,20	227,92	184,15	151,95
1444-1057	986,01	858,83	580,54	518,60	443,45	289,86	200,67	144,52	114,79	91,66
1444-1058	1392,30	1414,60	888,56	796,90	644,12	430,24	317,11	237,83	199,84	149,47
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	1184,30	978,57	635,25	573,21	511,99	336,62	232,46	170,74	134,09	103,54
SD	310,11	247,09	108,87	97,19	63,04	66,27	60,61	75,82	61,00	48,12
SEM	109,64	87,36	38,49	34,36	22,29	23,43	21,43	26,81	21,57	17,01
Хв.	663,12	694,50	539,25	470,71	443,45	223,79	132,95	0,00	0,00	0,00
Медіана	1130,94	887,32	608,62	550,81	505,80	334,86	225,44	192,00	145,76	105,29
Макс.	1689,59	1414,60	888,56	796,90	644,12	430,24	317,11	237,83	199,84	151,95
%CV	26	25	17	17	12	20	26	44	45	46
GM	1146,14	953,99	628,27	566,94	508,82	330,55	225,10	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне; NA: не застосовується; нгЕкв - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання виміряної або розрахованої кількості загальної радіоактивності.

Таблиця 20

Індивідуальна та середня концентрація цільної крові ^{14}C загальної радіоактивності (нгЕкв/мл) після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [^{14}C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)							
	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	24,00	72,00
1444-1010	0,00	717,47	763,98	742,45	395,34	432,38	701,11	452,19
1444-1023	0,00	839,78	998,26	928,49	647,70	695,94	764,84	503,00
1444-1040	0,00	916,43	1309,19	1303,16	873,37	908,68	986,20	540,04
1444-1042	0,00	776,04	1536,58	1458,20	813,08	941,41	1196,36	845,81
1444-1051	0,00	952,61	1077,50	879,40	620,14	624,45	692,49	562,44
1444-1052	0,00	817,38	1260,96	1162,77	799,30	744,17	883,70	510,76
1444-1057	0,00	1137,79	1222,20	1056,83	708,86	769,15	786,38	450,46
1444-1058	0,00	1136,07	1389,29	1048,21	821,69	720,05	854,42	764,84
N	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,00	911,70	1194,75	1072,44	709,94	729,53	858,19	578,69
SD	0,00	157,37	242,26	232,35	155,26	160,06	167,93	146,65
SEM	0,00	55,64	85,65	82,15	54,89	56,59	59,37	51,85
Хв.	0,00	717,47	763,98	742,45	395,34	432,38	692,49	450,46
Медіана	0,00	878,11	1241,58	1052,52	754,08	732,11	820,40	525,40
Макс.	0,00	1137,79	1536,58	1458,20	873,37	941,41	1196,36	845,81
%CV	NA	17	20	22	22	22	20	25
GM	NA	900,21	1171,16	1050,57	691,86	712,27	845,09	564,30

GM: Середнє геометричне; NA: не застосовується; нгЕкв - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання виміряної або розрахованої кількості загальної радіоактивності;

Таблиця 21

Індивідуальне та середнє значення гематокриту

Суб'єкт	Гематокрит (%)			
	Доба -1	Доба 2	Доба 4	Середнє значення
1444-1010	40,8	41,1	39,7	40,5
1444-1023	44,6	45,7	44,2	44,8
1444-1040	41,8	44,3	42,5	42,9
1444-1042	41,7	42,0	44,6	42,8
1444-1051	42,6	41,9	42,2	42,2
1444-1052	43,9	42,5	42,0	42,8
1444-1057	48,2	46,6	46,3	47,0
1444-1058	42,6	41,9	42,2	42,2
1444-1010	43,5	41,8	42,4	42,6

Таблиця 22

Індивідуальна та описова статистика відсотка радіоактивності ^{14}C , пов'язаної з еритроцитами в цільній крові (ETR), з плином часу після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [^{14}C -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків.

Суб'єкт	Час (години)						
	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	24,00	72,00
1444-1010	2,89	10,3	6,55	15,4	14,0	1,81	8,62
1444-1023	14,1	10,5	5,88	6,19	14,9	-2,15	5,48
1444-1040	6,87	6,90	8,27	12,8	6,13	-9,40	2,82
1444-1042	14,1	13,7	6,45	17,1	17,0	-0,88	11,7
1444-1051	-3,37	6,40	6,26	13,6	12,1	2,68	6,14
1444-1052	9,27	4,14	8,96	17,2	7,45	5,60	3,54
1444-1057	3,64	5,07	6,74	12,0	12,7	1,93	-1,05
1444-1058	9,17	5,90	2,05	3,37	14,1	1,80	-6,16
N	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	7,08	7,85	6,40	12,2	12,3	0,174	3,89
SD	5,93	3,27	2,05	5,00	3,71	4,51	5,58
SEM	2,10	1,16	0,725	1,77	1,31	1,59	1,97
Хв.	-3,4	4,1	2,1	3,4	6,1	-9,4	-6,2
Медіана	8,0	6,7	6,5	13	13	1,8	4,5
Макс.	14	14	9,0	17	17	5,6	12
%CV	84	42	32	41	30	2595	143
GM	NA	7,30	5,96	10,9	11,7	NA	NA

5 $\text{ETR} = \text{Xe}/\text{Xb} = \text{I} \cdot [\text{Cp} \times (\text{I} - \text{Hct}) / \text{Cb}]$, де Cp позначає концентрацію радіоактивності в плазмі, Cb позначає концентрацію радіоактивності в крові, а Hct позначає значення гемокриту.

Значення гематокриту для Днів -1, 2 і 4 були усереднені для використання в цьому розрахунку. GM: середнє геометричне

Таблиця 23

Фактичний час забору крові окремого учасника дослідження для аналізу плазми на загальну радіоактивність та для фармакокінетичного аналізу XL184 і його метаболітів після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [^{14}C]-XL184 (100 мкКі), у суб'єктів, які являють собою здорових чоловіків

0-24 годин										
Суб'єкт	Час (години)									
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	7,98	13,98	24,00
1444-1023	0,00	0,50	1,00	1,98	3,00	4,00	5,00	7,98	13,98	24,00
1444-1040	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,03
1444-1042	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	13,98	24,03
1444-1051	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	13,98	24,08
1444-1052	0,00	0,50	1,00	1,98	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,10
1444-1057	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,08
1444-1058	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	23,68

	48-648 годин									
	Час (години)									
Суб'єкт	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	48,03	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	407,98	504,00	648,00
1444-1023	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	239,98	336,00	407,98	504,00	648,00
1444-1040	48,00	72,00	120,00	143,98	168,00	240,00	336,00	408,00	503,98	648,00
1444-1042	48,00	71,97	120,00	143,98	168,00	240,00	336,00	407,98	503,98	648,00
1444-1051	48,00	71,98	120,00	144,00	167,98	240,00	336,00	407,98	503,98	647,98
1444-1052	48,00	71,98	120,00	143,98	168,00	240,00	335,87	407,98	503,98	648,00
1444-1057	48,00	71,98	120,00	144,00	168,00	240,00	335,95	407,98	503,98	647,98
1444-1058	48,00	72,00	119,98	143,98	168,00	240,00	336,00	407,98	503,98	648,00

Таблиця 24

Фактичний час забору крові окремого учасника дослідження для аналізу цільної крові на загальну радіоактивність після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

	Час (години)							
Суб'єкт	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	24,00	72,00
1444-1010	0,00	1,00	2,00	4,00	7,98	13,98	24,00	72,00
1444-1023	0,00	1,00	1,98	4,00	7,98	13,98	24,00	72,00
1444-1040	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	24,03	72,00
1444-1042	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	13,98	24,03	71,97
1444-1051	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	13,98	24,08	71,98
1444-1052	0,00	1,00	1,98	4,00	8,00	14,00	24,10	71,98
1444-1057	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	24,08	71,98
1444-1058	0,00	1,00	2,00	4,00	8,00	14,00	23,68	72,00

Таблиця 25

Фактичний час забору крові окремого учасника дослідження для плазми для можливого метаболічного профілювання після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

	Час (години)														
Суб'єкт	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00	72,00	168,00	336,00	504,00	648,00
1444-1010	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	7,98	13,98	24,00	72,00	168,00	336,00	504,00	648,00
1444-1023	0,00	0,50	1,00	1,98	3,00	4,00	5,00	7,98	13,98	24,00	72,00	168,00	336,00	504,00	648,00
1444-1040	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,03	72,00	168,00	336,00	503,98	648,00
1444-1042	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	13,98	24,03	71,97	168,00	336,00	503,98	648,00
1444-1051	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	13,98	24,08	71,98	167,98	336,00	503,98	647,98
1444-1052	0,00	0,50	1,00	1,98	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,10	71,98	168,00	335,87	503,98	648,00
1444-1057	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,08	71,98	168,00	335,95	503,98	647,98
1444-1058	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	23,68	72,00	168,00	336,00	503,98	648,00

Таблиця 26

Індивідуальна і описова статистика плазмових фармакокінетичних параметрів загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт_ID	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год. · нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год. · нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год. · нгЕкв/мл)	AUC _{0-inf} (год. · нгЕкв/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1010	1170	1,00	216000	19400	57600	249000	0,00307	226
1444-1023	1680	3,00	244000	29600	84000	283000	0,00246	282
1444-1040	2130	2,00	210000	38700	106000	228000	0,00741	93,5
1444-1042	2380	4,00	302000	38700	120000	359000	0,00197	352
1444-1051	1740	2,00	258000	26400	78500	299000	0,00317	218
1444-1052	2390	3,00	278000	32800	86500	333000	0,00278	250

1444-1057	2190	2,00	234000	33400	84900	283000	0,00187	371
1444-1058	2280	2,00	333000	32000	99900	410000	0,00194	357
N	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	2000	2,38	259000	31400	89700	306000	0,00308	269
SD	429	0,92	42700	6380	19000	59500	0,00182	93,2
SEM	152	0,32	15100	2260	6720	21000	0,000644	33,0
Хв.	1170	1,00	210000	19400	57600	228000	0,00187	93,5
Медіана	2160	2,00	251000	32400	85700	291000	0,00262	266
Макс.	2390	4,00	333000	38700	120000	410000	0,00741	371
%CV	21	39	16	20	21	19	59	35
GM	1950	2,21	256000	30700	87900	301000	0,00278	250

GM: Середнє геометричне; $C_{\max}$ - максимальна концентрація, що спостерігається; $T_{\max}$ - час максимальної концентрації; AUC_{0-1} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC_{0-24} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC_{0-72} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; $AUC_{0-\infty}$ - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу; $нгЕкв$ - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання виміряної або розрахованої кількості загальної радіоактивності.

Таблиця 27

Індивідуальна і описова статистика фармакокінетичних параметрів цільної крові загальної радіоактивності після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [^{14}C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	$C_{\max}$ (нгЕкв/мл)	$T_{\max}$ (год.)	AUC_{0-1} (год.·нгЕкв/мл)	AUC_{0-24} (год.·нгЕкв/мл)	AUC_{0-72} (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a (%)	Співвідношення ^b (%)	Співвідношення ^c (%)	Співвідношення ^d (%)
1444-1010	764	2,00	40700	13000	40700	153	531	149	142
1444-1023	998	1,98	48200	17800	48200	168	506	166	174
1444-1040	1310	2,00	60000	23400	60000	163	350	165	177
1444-1042	1540	2,00	74000	25000	74000	155	408	155	162
1444-1051	1080	2,00	46900	16800	46900	161	550	157	167
1444-1052	1260	1,98	54000	20600	54000	190	515	159	160
1444-1057	1220	2,00	49500	19800	49500	180	473	169	172
1444-1058	1390	2,00	59400	20500	59400	164	561	156	168
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	1200	2,00	54100	19600	54100	167	487	160	165
SD	243	0,01	10300	3780	10300	12,4	73,3	6,65	11,1
SEM	85,9	0,00	3650	1340	3660	4,39	25,9	2,35	3,92
Хв.	764	1,98	40700	13000	40700	153	350	149	142
Медіана	1240	2,00	51800	20100	51800	163	511	158	168
Макс.	1540	2,00	74000	25000	74000	190	561	169	177
%CV	20	0	19	19	19	7	15	4	7
GM	1170	1,99	53300	19300	53300	166	481	159	165

GM: Середнє геометричне; $AUC_{0-\infty}$, k_{el} і $t_{1/2}$ не були зареєстровані, оскільки значення відношення $AUC_{0-1}/AUC_{0-\infty}$ для кожного суб'єкта становило <0,80; a, b, c та d: % Відношення плазми до цільної крові для $C_{\max}$, AUC_{0-1} , AUC_{0-24} і AUC_{0-72} , відповідно. $C_{\max}$ - максимальна концентрація, що спостерігається; $T_{\max}$ - час максимальної концентрації; AUC_{0-1} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC_{0-24} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC_{0-72} - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; $AUC_{0-\infty}$ - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; $t_{1/2}$ - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу; $нгЕкв$ - еквівалентна кількість вільної основи XL184, необхідна для отримання виміряної або розрахованої кількості загальної радіоактивності

Таблиця 28

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

0-24 годин										
	Час (години)									
Суб'єкт	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,000	377,055	777,766	703,373	459,276	682,206	409,319	266,879	335,869	681,961
1444-1023	0,000	410,653	988,621	1026,742	1024,476	902,898	697,894	386,419	417,208	434,009
1444-1040	0,000	328,704	998,065	1441,786	1095,197	1063,173	970,873	687,933	487,884	860,448
1444-1042	0,000	59,305	914,945	1482,359	1310,794	1158,537	978,352	504,541	600,449	788,240
1444-1051	0,000	509,883	1240,897	953,447	793,118	732,686	547,741	382,217	366,964	435,770
1444-1052	0,000	350,200	841,426	1093,027	1319,899	1019,020	729,002	529,976	486,724	504,273
1444-1057	0,000	760,436	1403,846	1237,637	902,344	1025,043	700,088	531,908	523,762	547,776
1444-1058	0,000	488,450	1344,723	1241,830	889,579	844,899	513,445	700,302	397,419	534,139
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,000	410,586	1063,786	1147,525	974,335	928,558	693,339	498,772	452,035	598,327
SD	0,000	197,553	235,829	258,626	282,901	166,997	204,878	150,468	88,307	160,675
SEM	0,000	69,846	83,378	91,438	100,021	59,042	72,435	53,198	31,221	56,807
Хв.	0,000	59,305	777,766	703,373	459,276	682,206	409,319	266,879	335,869	434,009
Медіана	0,000	393,854	993,343	1165,332	963,410	960,959	698,991	517,259	451,966	540,958
Макс.	0,000	760,436	1403,846	1482,359	1319,899	1158,537	978,352	700,302	600,449	860,448
%CV	NA	48	22	23	29	18	30	30	20	27
GM	NA	344,890	1041,459	1119,787	931,654	914,828	666,511	477,461	444,581	580,567

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 28А

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

48-648 годин										
	Час (години)									
Суб'єкт	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	283,853	254,530	156,488	122,688	163,095	90,153	65,102	43,328	27,834	10,464
1444-1023	333,638	255,041	147,087	145,915	135,606	49,766	35,903	21,636	13,009	6,311
1444-1040	489,217	246,732	179,421	172,821	134,168	55,790	24,788	10,908	5,771	2,424
1444-1042	614,498	411,177	148,076	107,202	75,695	39,898	10,711	4,879	1,968	0,000
1444-1051	424,868	305,315	154,063	125,163	121,433	71,462	39,049	25,305	14,396	8,189
1444-1052	352,213	255,189	118,584	114,427	97,118	65,257	38,068	17,412	11,462	3,790
1444-1057	307,958	244,280	113,195	116,918	92,425	44,384	19,250	10,002	3,954	2,050
1444-1058	516,059	418,464	184,363	162,622	115,395	61,247	24,467	10,756	6,704	2,270
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	415,288	298,841	150,160	133,470	116,867	59,745	32,167	18,028	10,637	4,437
SD	116,396	74,114	25,238	24,098	28,013	16,211	16,569	12,232	8,239	3,555
SEM	41,152	26,203	8,923	8,520	9,904	5,732	5,858	4,325	2,913	1,257
Хв.	283,853	244,280	113,195	107,202	75,695	39,898	10,711	4,879	1,968	0,000
Медіана	388,541	255,115	151,070	123,926	118,414	58,519	30,346	14,160	9,083	3,107
Макс.	614,498	418,464	184,363	172,821	163,095	90,153	65,102	43,328	27,834	10,464
%CV	28	25	17	18	24	27	52	68	77	80
GM	401,634	291,722	148,236	131,665	113,863	57,917	28,494	14,850	8,070	NA

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 29

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) здоровим чоловікам

0-24 годин										
Суб'єкт	Час (години)									
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,000	4,846	13,450	23,314	24,221	27,171	24,260	22,875	31,511	35,627
1444-1023	0,000	4,593	17,564	31,523	33,843	34,651	35,617	38,445	37,909	37,924
1444-1040	0,000	4,531	14,478	27,120	29,439	32,345	32,584	28,090	34,054	35,050
1444-1042	0,000	0,000	17,132	43,143	52,416	54,336	76,749	63,237	68,777	75,680
1444-1051	0,000	4,356	17,489	28,961	31,495	36,085	36,373	38,175	40,841	35,055
1444-1052	0,000	4,261	21,194	35,430	44,061	49,890	55,705	63,530	65,263	67,985
1444-1057	0,000	8,367	24,937	37,927	38,602	51,831	50,493	57,434	69,700	69,776
1444-1058	0,000	6,794	23,881	35,764	38,359	42,571	43,260	58,592	47,769	56,247
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,000	4,719	18,766	32,898	36,555	41,110	44,380	46,297	49,478	51,668
SD	0,000	2,399	4,184	6,409	8,873	10,051	16,473	16,331	16,047	17,688
SEM	0,000	0,848	1,479	2,266	3,137	3,554	5,824	5,774	5,674	6,254
Хв.	0,000	0,000	13,450	23,314	24,221	27,171	24,260	22,875	31,511	35,050
Медіана	0,000	4,562	17,527	33,477	36,101	39,328	39,817	47,940	44,305	47,086
Макс.	0,000	8,367	24,937	43,143	52,416	54,336	76,749	63,530	69,700	75,680
%CV	NA	51	22	19	24	24	37	35	32	34
GM	NA	NA	18,364	32,341	35,633	40,015	41,935	43,470	47,247	49,053

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 29A

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) напівдимеру XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатної солі), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

48-648 годин										
Суб'єкт	Час (години)									
	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	30,648	24,554	18,190	14,057	11,729	7,495	5,228	2,998	2,084	0,000
1444-1023	36,546	24,587	16,438	15,153	12,065	5,903	2,034	1,806	1,083	0,000
1444-1040	26,242	19,464	11,095	9,729	8,353	2,927	1,209	0,000	0,000	0,000
1444-1042	56,997	42,700	17,753	13,747	9,922	4,398	1,547	0,000	0,000	0,000
1444-1051	33,055	23,197	13,375	11,927	12,076	7,066	3,887	2,509	1,813	0,000
1444-1052	56,829	46,257	21,732	19,455	16,224	8,332	5,513	2,769	1,445	0,000
1444-1057	53,673	44,053	23,839	20,401	17,365	7,257	3,352	2,045	0,000	0,000
1444-1058	48,913	35,430	25,809	23,143	16,260	8,677	3,578	1,740	0,000	0,000
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	42,863	32,530	18,529	15,952	12,999	6,507	3,294	1,733	0,803	0,000
SD	12,592	10,807	5,048	4,595	3,262	1,983	1,607	1,158	0,905	0,000
SEM	4,452	3,821	1,785	1,625	1,153	0,701	0,568	0,409	0,320	0,000
Хв.	26,242	19,464	11,095	9,729	8,353	2,927	1,209	0,000	0,000	0,000
Медіана	42,730	30,009	17,972	14,605	12,071	7,162	3,465	1,926	0,542	0,000
Макс.	56,997	46,257	25,809	23,143	17,365	8,677	5,513	2,998	2,084	0,000
%CV	29	33	27	29	25	30	49	67	113	NA
GM	41,175	30,943	17,899	15,374	12,633	6,174	2,908	NA	NA	NA

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 30

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184-N-оксиду методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	0-24 годин									
	Час (години)									
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,000	11,529	42,306	49,777	46,221	57,466	38,445	33,122	25,454	64,769
1444-1023	0,000	15,944	47,387	65,128	82,005	78,375	78,220	67,430	63,633	101,490
1444-1040	0,000	17,041	82,525	149,634	167,092	150,220	135,223	125,712	140,835	178,702
1444-1042	0,000	1,789	40,311	104,019	108,484	115,106	103,517	66,642	73,090	129,577
1444-1051	0,000	13,441	67,257	94,858	92,250	91,248	79,258	68,805	66,930	84,372
1444-1052	0,000	14,585	67,753	103,201	134,615	124,375	89,247	85,963	71,593	84,326
1444-1057	0,000	27,247	92,619	113,541	90,538	111,017	86,573	79,003	80,870	93,700
1444-1058	0,000	20,854	97,364	128,577	118,153	125,842	88,903	115,660	68,937	113,468
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,000	15,304	67,190	101,092	104,920	106,706	87,423	80,292	73,918	106,301
SD	0,000	7,346	22,445	32,172	36,397	29,586	26,993	29,414	31,759	35,266
SEM	0,000	2,597	7,935	11,375	12,868	10,460	9,543	10,400	11,229	12,468
Хв.	0,000	1,789	40,311	49,777	46,221	57,466	38,445	33,122	25,454	64,769
Медіана	0,000	15,265	67,505	103,610	100,367	113,062	87,738	73,904	70,265	97,595
Макс.	0,000	27,247	97,364	149,634	167,092	150,220	135,223	125,712	140,835	178,702
%CV	NA	48	33	32	35	28	31	37	43	33
GM	NA	12,572	63,787	95,996	98,865	102,671	83,180	75,094	67,779	101,778

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 30A

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184-N-оксиду методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	48-648 годин									
	Час (години)									
	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	29,036	28,612	21,842	13,355	13,351	7,415	4,583	3,326	1,817	1,062
1444-1023	64,132	40,828	19,980	19,507	14,871	5,771	2,530	1,964	0,000	0,000
1444-1040	116,958	82,612	51,850	35,583	26,090	10,327	4,459	1,674	1,094	0,000
1444-1042	90,059	63,663	20,037	13,485	10,109	4,830	1,199	0,000	0,000	0,000
1444-1051	69,537	47,911	25,291	19,696	18,011	9,570	5,079	3,200	2,005	0,000
1444-1052	50,889	33,767	16,002	11,804	9,229	6,267	2,973	1,678	1,052	0,000
1444-1057	49,764	40,895	21,335	17,057	14,433	5,546	2,390	1,382	0,000	0,000
1444-1058	89,002	76,099	31,817	30,113	19,166	9,684	4,176	1,946	1,237	0,000
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	69,922	51,798	26,019	20,075	15,658	7,426	3,424	1,896	0,901	0,133
SD	27,918	19,992	11,423	8,517	5,428	2,154	1,349	1,049	0,816	0,375
SEM	9,870	7,068	4,039	3,011	1,919	0,761	0,477	0,371	0,289	0,133
Хв.	29,036	28,612	16,002	11,804	9,229	4,830	1,199	0,000	0,000	0,000
Медіана	66,835	44,403	21,589	18,282	14,652	6,841	3,575	1,812	1,073	0,000
Макс.	116,958	82,612	51,850	35,583	26,090	10,327	5,079	3,326	2,005	1,062
%CV	40	39	44	42	35	29	39	55	91	283
GM	64,709	48,563	24,374	18,696	14,883	7,156	3,136	NA	NA	NA

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 31

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184-сульфату методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

0-24 годин										
Час (години)										
Суб'єкт	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,000	26,136	53,208	75,013	69,493	92,232	65,650	37,746	34,395	112,189
1444-1023	0,000	39,062	88,742	138,826	158,824	179,491	172,724	130,798	131,091	233,292
1444-1040	0,000	45,896	145,829	249,626	310,748	267,057	283,604	197,270	268,052	306,497
1444-1042	0,000	6,360	78,291	157,511	203,331	205,443	243,196	98,885	127,544	287,276
1444-1051	0,000	29,730	96,816	126,368	141,682	148,181	125,679	108,976	133,704	174,720
1444-1052	0,000	32,267	120,212	157,200	194,021	215,476	174,760	143,215	153,538	205,532
1444-1057	0,000	59,658	156,410	180,378	187,282	226,697	174,947	159,230	198,553	262,691
1444-1058	0,000	43,796	143,662	181,953	231,546	216,139	162,694	204,329	153,379	289,913
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,000	35,363	110,396	158,359	187,116	193,840	175,407	135,056	150,032	234,014
SD	0,000	15,828	36,898	50,320	69,969	53,659	66,538	54,506	66,343	66,769
SEM	0,000	5,596	13,045	17,791	24,738	18,971	23,525	19,271	23,456	23,606
Хв.	0,000	6,360	53,208	75,013	69,493	92,232	65,650	37,746	34,395	112,189
Медіана	0,000	35,665	108,514	157,356	190,652	210,460	173,742	137,007	143,542	247,992
Макс.	0,000	59,658	156,410	249,626	310,748	267,057	283,604	204,329	268,052	306,497
%CV	NA	45	33	32	37	28	38	40	44	29
GM	NA	30,490	104,387	150,767	173,768	185,812	162,613	121,946	132,738	223,841

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 31А

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) XL184-сульфату методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малат), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

48-648 годин										
Час (години)										
Суб'єкт	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	45,563	50,547	46,211	27,744	23,691	11,649	8,367	5,228	0,000	0,000
1444-1023	146,630	132,711	90,680	85,890	73,594	26,053	9,824	5,311	0,000	0,000
1444-1040	230,932	198,580	156,507	125,712	112,019	47,012	18,863	9,010	4,723	0,000
1444-1042	220,082	185,825	81,561	61,841	46,492	21,297	5,717	0,000	0,000	0,000
1444-1051	176,870	152,441	95,518	73,454	73,048	36,170	20,502	13,626	7,874	4,167
1444-1052	130,352	106,815	47,419	37,916	27,883	16,190	10,596	4,971	0,000	0,000
1444-1057	147,459	151,276	89,982	80,113	61,829	30,106	11,580	6,347	0,000	0,000
1444-1058	258,933	211,280	149,901	151,619	97,444	49,589	22,349	8,128	4,996	0,000
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	169,603	148,684	94,722	80,536	64,500	29,758	13,475	6,578	2,199	0,521
SD	67,915	52,708	40,823	41,620	31,252	13,782	6,195	3,916	3,175	1,473
SEM	24,011	18,635	14,433	14,715	11,049	4,873	2,190	1,384	1,123	0,521
Хв.	45,563	50,547	46,211	27,744	23,691	11,649	5,717	0,000	0,000	0,000
Медіана	162,165	151,859	90,331	76,784	67,439	28,080	11,088	5,829	0,000	0,000
Макс.	258,933	211,280	156,507	151,619	112,019	49,589	22,349	13,626	7,874	4,167
%CV	40	35	43	52	48	46	46	60	144	283
GM	152,912	137,642	86,953	70,735	57,000	26,794	12,223	NA	NA	NA

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 32

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) напівдимеру 6-деметил сульфату методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які представляють собою здорових чоловіків

0-24 годин										
	Час (години)									
Суб'єкт	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00
1444-1010	0,000	0,000	0,000	0,000	3,386	5,641	8,608	15,507	34,150	51,405
1444-1023	0,000	0,000	0,000	2,592	6,599	11,121	15,479	32,187	47,455	99,900
1444-1040	0,000	0,000	0,000	0,000	2,692	3,416	6,003	10,485	18,220	27,408
1444-1042	0,000	0,000	0,000	2,376	6,406	11,906	19,210	40,794	76,906	141,432
1444-1051	0,000	0,000	0,000	2,132	5,610	8,166	12,887	24,346	50,905	71,492
1444-1052	0,000	0,000	0,000	0,000	3,763	6,466	10,265	23,612	54,607	79,917
1444-1057	0,000	0,000	0,000	0,000	3,139	5,576	8,199	17,826	44,580	71,085
1444-1058	0,000	0,000	0,000	2,672	6,542	10,442	16,258	31,365	69,308	107,045
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	0,000	0,000	0,000	1,222	4,767	7,842	12,114	24,515	49,516	81,211
SD	0,000	0,000	0,000	1,315	1,681	3,061	4,595	9,960	18,570	35,102
SEM	0,000	0,000	0,000	0,465	0,594	1,082	1,625	3,521	6,566	12,410
Хв.	0,000	0,000	0,000	0,000	2,692	3,416	6,003	10,485	18,220	27,408
Медіана	0,000	0,000	0,000	1,066	4,687	7,316	11,576	23,979	49,180	75,705
Макс.	0,000	0,000	0,000	2,672	6,599	11,906	19,210	40,794	76,906	141,432
%CV	NA	NA	NA	108	35	39	38	41	38	43
GM	NA	NA	NA	NA	4,496	7,275	11,327	22,623	45,842	73,647

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 32A

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нг/мл) напівдимеру 6-деметил сульфату методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які представляють собою здорових чоловіків

48-648 годин										
	Час (години)									
Суб'єкт	48,00	72,00	120,00	144,00	168,00	240,00	336,00	408,00	504,00	648,00
1444-1010	84,732	122,418	164,550	168,502	174,221	159,028	158,082	144,822	127,233	97,753
1444-1023	141,710	176,888	212,151	207,554	215,785	198,217	177,675	135,964	125,529	108,334
1444-1040	49,742	59,747	72,988	67,894	85,113	66,807	59,122	46,038	39,328	29,436
1444-1042	223,640	323,165	247,344	250,230	267,533	212,848	186,228	150,688	141,540	107,324
1444-1051	146,757	146,869	154,952	157,981	173,296	176,893	133,908	136,789	121,149	105,230
1444-1052	149,399	208,455	242,883	243,269	274,906	245,792	222,108	179,242	162,042	157,284
1444-1057	117,309	162,565	179,245	188,012	215,041	170,955	150,313	120,915	121,615	104,173
1444-1058	218,918	271,897	311,399	288,310	371,830	297,836	225,057	208,293	202,228	143,171
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	141,526	184,001	198,189	196,469	222,216	191,047	164,062	140,344	130,083	106,588
SD	59,831	83,504	72,171	68,143	85,190	67,604	53,336	47,147	45,942	37,702
SEM	21,153	29,523	25,516	24,092	30,119	23,902	18,857	16,669	16,243	13,330
Хв.	49,742	59,747	72,988	67,894	85,113	66,807	59,122	46,038	39,328	29,436
Медіана	144,234	169,727	195,698	197,783	215,413	187,555	167,879	140,806	126,381	106,277
Макс.	223,640	323,165	311,399	288,310	371,830	297,836	225,057	208,293	202,228	157,284
%CV	42	45	36	35	38	35	33	34	35	35
GM	128,687	165,608	184,175	182,634	206,142	177,656	153,681	130,546	119,974	97,637

NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 33

Індивідуальна і описова статистика плазмових фармакокінетичних параметрів XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₁ (год.·нг/мл)	AUC _{0-inf} (год.·нг/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)	Співвідношення ^a (%)
1444-1010	778	1,00	10700	28800	72100	73900	0,0058	119	39,5
1444-1023	1030	1,98	12500	28800	61300	62500	0,00512	135	30,2
1444-1040	1440	2,00	17800	42800	74300	74700	0,00625	111	43,3
1444-1042	1480	2,00	17600	46800	72900	73100	0,0101	69,0	30,7
1444-1051	1240	1,00	11600	30700	66100	67500	0,00575	121	33,0
1444-1052	1320	3,00	14500	32100	61700	62200	0,00675	103	27,6
1444-1057	1400	1,00	15300	32200	56200	56400	0,00862	80,4	29,2
1444-1058	1340	1,00	14300	38100	73300	73500	0,00856	81,0	25,6
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	1250	1,62	14300	35000	67200	68000	0,00712	102	32,4
SD	238	0,74	2600	6770	6880	6910	0,00176	23,3	6,07
SEM	84,1	0,26	919	2390	2430	2440	0,000623	8,25	2,15
Хв.	778	1,00	10700	28800	56200	56400	0,00512	69,0	25,6
Медіана	1330	1,49	14400	32100	69100	70300	0,0065	107	30,4
Макс.	1480	3,00	17800	46800	74300	74700	0,0101	135	43,3
%CV	19	46	18	19	10	10	25	23	19
GM	1230	1,49	14100	34500	66900	67700	0,00694	100	31,9

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 4 виміряних метаболіти); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - уявна константа швидкості виведення; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу

Таблиця 33A

Індивідуальна і описова статистика фармакокінетичних параметрів напівдимерної плазми XL184 методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₁ (год.·нг/мл)	Співвідношення ^a (%)	Співвідношення ^b (%)	AUC _{0-inf} (год.·нг/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1010	35,6	24,00	669	2130	5690	7,89	3,11	6080	0,00531	131
1444-1023	38,4	7,98	853	2480	5470	8,92	2,69	5610	0,00786	88,2
1444-1040	35,1	24,03	741	2030	3830	5,15	2,23	3940	0,0108	64,2
1444-1042	76,7	5,00	1530	4320	7230	9,92	3,05	7370	0,0111	62,7
1444-1051	40,8	13,98	859	2350	5470	8,28	2,73	5800	0,00557	124
1444-1052	68,0	24,10	1410	4140	8740	14,2	3,90	8950	0,00708	97,9
1444-1057	69,8	24,08	1420	4070	8270	14,7	4,30	8550	0,00757	91,6
1444-1058	58,6	8,00	1150	3430	7630	10,4	2,66	7820	0,0093	74,5
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	52,9	16,40	1080	3120	6540	9,93	3,09	6770	0,00807	91,8
SD	17,3	8,55	341	976	1680	3,20	0,689	1700	0,00218	25,4
SEM	6,10	3,02	120	345	595	1,13	0,244	600	0,000771	9,00
Хв.	35,1	5,00	669	2030	3830	5,15	2,23	3940	0,00531	62,7
Медіана	49,7	18,99	1010	2950	6460	9,42	2,89	6730	0,00772	89,9
Макс.	76,7	24,10	1530	4320	8740	14,7	4,30	8950	0,0111	131
%CV	33	52	32	31	26	32	22	25	27	28
GM	50,4	14,02	1030	2980	6340	9,47	3,02	6560	0,00781	88,8

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 4 виміряних метаболіти); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу.

Таблиця 34

Індивідуальна і описова статистика плазмових фармакокінетичних параметрів XL184-N-оксиду методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нг/мл)	AUC _{0-∞} (год.·нг/мл)	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-∞} (год.·нг/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1010	64,8	24,00	945	2760	6780	9,40	3,71	7000	0,00486	143
1444-1023	101	24,00	1750	4990	8640	14,1	4,25	8850	0,00928	74,7
1444-1040	179	24,03	3390	9340	16700	22,5	9,74	16800	0,0109	63,5
1444-1042	130	24,03	2100	6580	10100	13,9	4,26	10200	0,0126	54,8
1444-1051	94,9	2,00	1760	5020	10000	15,1	4,99	10300	0,00596	116
1444-1052	135	3,00	1980	4620	7700	12,5	3,44	7850	0,00684	101
1444-1057	114	2,00	2040	4850	8420	15,0	4,37	8590	0,0083	83,5
1444-1058	129	2,00	2280	6690	12700	17,3	4,44	12800	0,00895	77,4
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	118	13,13	2030	5610	10100	15,0	4,90	10300	0,00846	89,2
SD	33,7	11,64	682	1940	3210	3,80	2,01	3170	0,00256	29,2
SEM	11,9	4,11	241	686	1130	1,34	0,711	1120	0,000905	10,3
Хв.	64,8	2,00	945	2760	6780	9,40	3,44	7000	0,00486	54,8
Медіана	122	13,50	2010	5010	9320	14,5	4,31	9530	0,00863	80,5
Макс.	179	24,03	3390	9340	16700	22,5	9,74	16800	0,0126	143
%CV	28	89	34	35	32	25	41	31	30	33
GM	114	7,29	1930	5320	9750	14,6	4,65	9930	0,00811	85,3

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 4 виміряних метаболіти); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-∞} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу

Таблиця 35

Індивідуальна і описова статистика плазмових фармакокінетичних параметрів XL184-сульфата методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нг/мл)	AUC _{0-∞} (год.·нг/мл)	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-∞} (год.·нг/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1010	112	24,00	1430	4470	11000	15,3	6,02	11900	0,00619	112
1444-1023	233	24,00	3710	11600	26900	43,9	13,2	27400	0,0095	72,9
1444-1040	311	3,00	6090	17700	43000	57,9	25,1	43500	0,00948	73,1
1444-1042	287	24,03	4020	15000	28100	38,5	11,8	28600	0,0122	56,8
1444-1051	177	48,00	3190	11400	30900	46,7	15,4	31700	0,00532	130
1444-1052	215	4,00	3920	10800	19700	31,9	8,80	20400	0,00734	94,4
1444-1057	263	24,08	4710	13200	28700	51,1	14,9	29400	0,00953	72,8
1444-1058	290	23,68	4700	16900	42700	58,3	14,9	43200	0,00913	75,9
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Середнє значення	236	21,85	3970	12600	28900	42,9	13,8	29500	0,00859	86,0
SD	66,7	14,04	1350	4180	10700	14,4	5,63	10600	0,00220	24,3
SEM	23,6	4,96	477	1480	3790	5,08	1,99	3750	0,000777	8,61
Хв.	112	3,00	1430	4470	11000	15,3	6,02	11900	0,00532	56,8

Медіана	248	24,00	3970	12400	28400	45,3	14,1	29000	0,00931	74,5
Макс.	311	48,00	6090	17700	43000	58,3	25,1	43500	0,0122	130
%CV	28	64	34	33	37	33	41	36	26	28
GM	226	16,11	3710	11800	26800	40,1	12,8	27600	0,00833	83,2

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 4 виміряних метаболіти); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу.

Таблиця 36

Індивідуальна і описова статистика фармакокінетичних параметрів плазми 6-деметил напівдимерної плазми методом РХ/МС/МС після одноразового перорального введення 175 мг XL184 (L-малатна сіль), що містить [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі), суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нг/мл)	AUC ₀₋₁ (год.·нг/мл)	Співвідношення ^a (%)	Співвідношення ^b (%)	AUC _{0-inf} (год.·нг/мл)	K _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1010	174	168,00	627	4750	87100	121	47,7	NR	NR	NR
1444-1023	216	168,00	1080	7800	101000	165	49,7	NR	NR	NR
1444-1040	85,1	168,00	348	2590	33600	45,2	19,6	NR	NR	NR
1444-1042	323	71,97	1570	12500	119000	163	50,1	NR	NR	NR
1444-1051	177	240,00	916	7060	88000	133	43,9	NR	NR	NR
1444-1052	275	168,00	972	8020	126000	204	56,3	NR	NR	NR
1444-1057	215	168,00	816	6430	90900	162	47,2	NR	NR	NR
1444-1058	372	168,00	1290	11100	150000	205	52,4	NR	NR	NR
N	8	8	8	8	8	8	8	NA	NA	NA
Середнє значення	230	165,00	951	7530	99500	150	45,9	NA	NA	NA
SD	91,2	45,25	377	3200	34500	51,5	11,2	NA	NA	NA
SEM	32,2	16,00	133	1130	12200	18,2	3,97	NA	NA	NA
Хв.	85,1	71,97	348	2590	33600	45,2	19,6	NA	NA	NA
Медіана	216	168,00	944	7430	96000	162	48,7	NA	NA	NA
Макс.	372	240,00	1570	12500	150000	205	56,3	NA	NA	NA
%CV	40	27	40	42	35	34	24	NA	NA	NA
GM	212	158,00	875	6850	92400	138	44,1	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 4 виміряних метаболіти); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу. Не придатний; NR: Не повідомляється.

Таблиця 37

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) XL184 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)											
	0,00	0,50	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	8,00	14,00	24,00	72,00	168,00
1444-1023	0,0	325,6	706,6	894,9	752,7	675,6	511,9	349,8	251,3	254,6	101,4	51,2
1444-1040	0,0	282,6	820,7	1132,9	876,2	912,1	806,5	501,4	486,3	573,4	227,6	54,2
1444-1042	0,0	145,3	674,9	1277,2	1177,6	1493,7	556,5	480,1	525,6	630,4	303,7	30,3
1444-1051	0,0	366,7	817,9	661,5	557,9	435,3	391,9	268,4	239,9	259,6	144,4	46,0
1444-1052	0,0	150,9	439,0	880,8	1056,2	755,1	457,2	301,1	233,3	306,3	0,0	23,9
1444-1057	0,0	429,4	1077,5	1026,3	686,3	733,3	416,1	338,6	297,9	277,5	178,8	53,6
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	0,0	283,4	756,1	978,9	851,2	834,2	523,4	373,2	339,1	383,6	159,3	43,2
SD	0,0	115,5	210,2	215,6	233,3	358,3	151,4	95,7	131,8	171,0	104,7	13,0
SEM	0,0	47,1	85,8	88,0	95,2	146,3	61,8	39,1	53,8	69,8	42,8	5,3
Хв.	0,0	145,3	439,0	661,5	557,9	435,3	391,9	268,4	233,3	254,6	0,0	23,9
Медіана	0,0	304,1	762,3	960,6	814,5	744,2	484,6	344,2	274,6	291,9	161,6	48,6
Макс.	0,0	429,4	1077,5	1277,2	1177,6	1493,7	806,5	501,4	525,6	630,4	303,7	54,2
%CV	NA	41	28	22	27	43	29	26	39	45	66	30
GM	NA	261,2	730,1	958,3	824,5	778,1	507,7	363,4	319,9	355,9	NA	41,3

NA: Не застосовується; ND: Немає даних; GM: Середнє геометричне

Таблиця 38

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) XL184 напівдимеру ** з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	139,5	166,1	173,5	97,2	162,4	111,4	129,1	109,6	89,2	58,2	0,0	0,0
1444-1040	0,0	81,0	85,9	77,2	76,6	67,1	66,7	52,1	60,2	75,2	0,0	0,0	0,0
1444-1042	0,0	0,0	65,7	136,3	164,3	134,3	210,1	198,0	216,3	295,1	130,0	0,0	0,0
1444-1051	0,0	132,3	213,3	198,6	186,7	138,3	158,0	98,8	154,6	124,1	69,5	31,7	0,0
1444-1052	0,0	140,9	236,4	234,6	203,0	222,9	192,0	190,2	254,7	171,2	0,0	47,7	10,7
1444-1057	0,0	204,9	235,7	160,3	166,6	183,3	137,7	137,8	172,0	175,6	78,7	12,7	0,0
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	0,0	116,4	167,2	163,4	149,1	151,4	146,0	134,3	161,2	155,1	56,1	15,4	1,8
SD	0,0	69,3	75,5	54,0	50,6	52,6	52,8	55,2	70,4	80,0	49,9	20,1	4,4
SEM	0,0	28,3	30,8	22,0	20,7	21,5	21,5	22,5	28,8	32,6	20,4	8,2	1,8
Хв.	0,0	0,0	65,7	77,2	76,6	67,1	66,7	52,1	60,2	75,2	0,0	0,0	0,0
Медіана	0,0	135,9	189,7	166,9	165,5	150,4	147,9	133,5	163,3	147,7	63,9	6,4	0,0
Макс.	0,0	204,9	236,4	234,6	203,0	222,9	210,1	198,0	254,7	295,1	130,0	47,7	10,7
%CV	NA	60	45	33	34	35	36	41	44	52	89	131	245
GM	NA	NA	149,4	154,6	140,6	142,2	136,7	122,9	146,0	139,5	NA	NA	NA

**Спільно елюований деметил XL184 глюкуронідом В; NA: Не застосовується; GM: Середнє геометричне

Таблиця 39

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) XL184-N-оксиду з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	0,0	175,4	224,8	189,5	232,5	183,2	144,4	143,6	140,5	73,8	0,0	8,9
1444-1040	0,0	66,3	217,5	321,2	304,2	327,1	293,7	268,4	319,9	309,6	103,3	38,1	10,7
1444-1042	0,0	0,0	131,0	331,2	344,9	161,7	284,1	110,9	69,4	111,0	100,1	0,0	0,0
1444-1051	0,0	0,0	200,6	221,9	181,3	153,4	137,5	135,2	129,0	208,3	85,1	0,0	0,0
1444-1052	0,0	0,0	132,1	195,6	325,7	235,5	235,9	133,9	104,0	160,6	0,0	0,0	0,0
1444-1057	0,0	87,9	215,0	340,5	252,8	237,0	216,4	167,0	178,6	229,0	60,4	34,2	0,0
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	0,0	25,7	178,6	272,5	266,4	224,5	225,1	160,0	157,4	193,2	70,5	12,1	3,3
SD	0,0	40,4	39,4	65,1	69,9	63,0	59,7	56,1	87,7	71,6	38,1	18,7	5,1
SEM	0,0	16,5	16,1	26,6	28,5	25,7	24,4	22,9	35,8	29,2	15,5	7,6	2,1
Хв.	0,0	0,0	131,0	195,6	181,3	153,4	137,5	110,9	69,4	111,0	0,0	0,0	0,0
Медіана	0,0	0,0	188,0	273,0	278,5	234,0	226,2	139,8	136,3	184,5	79,5	0,0	0,0
Макс.	0,0	87,9	217,5	340,5	344,9	327,1	293,7	268,4	319,9	309,6	103,3	38,1	10,7
%CV	NA	157	22	24	26	28	27	35	56	37	54	155	156
GM	NA	NA	174,7	265,9	258,3	217,3	218,0	153,3	140,3	182,5	NA	NA	NA

NA: Не застосовується; ND: Немає даних; GM: Середнє геометричне

Таблиця 40

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) XL184-сульфату *** з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	167,5	270,2	350,0	568,8	575,3	543,8	405,8	422,7	381,1	280,7	115,5	41,6
1444-1040	0,0	126,4	426,4	559,5	789,6	740,4	776,3	606,7	571,2	866,9	488,1	252,7	41,0
1444-1042	0,0	0,0	247,5	504,7	589,0	452,6	718,1	207,2	264,6	630,8	418,0	101,1	15,6
1444-1051	0,0	94,8	269,3	458,4	459,9	502,0	389,9	316,1	470,7	515,7	312,6	122,3	75,3
1444-1052	0,0	132,6	362,7	541,6	459,9	535,8	532,0	402,3	366,7	501,3	248,3	0,0	18,5
1444-1057	0,0	282,5	460,4	600,8	588,5	673,9	496,0	435,0	545,0	529,2	311,0	192,8	19,4
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	0,0	134,0	339,4	502,5	576,0	580,0	576,0	395,5	440,2	570,8	343,1	130,7	35,2
SD	0,0	92,4	90,4	89,0	120,8	108,5	144,4	132,7	114,6	165,4	91,1	86,0	22,8
SEM	0,0	37,7	36,9	36,4	49,3	44,3	59,0	54,2	46,8	67,5	37,2	35,1	9,3
Хв.	0,0	0,0	247,5	350,0	459,9	452,6	389,9	207,2	264,6	381,1	248,3	0,0	15,6
Медіана	0,0	129,5	316,5	523,2	578,7	555,6	537,9	404,1	446,7	522,5	311,8	118,9	30,2
Макс.	0,0	282,5	460,4	600,8	789,6	740,4	776,3	606,7	571,2	866,9	488,1	252,7	75,3
%CV	NA	69	27	18	21	19	25	34	26	29	27	66	65
GM	NA	NA	329,6	495,2	566,1	571,8	561,0	375,9	426,4	552,7	333,8	NA	29,9

*** Сумісно елюйовані з напівдимерним метиловим етером; NA: Не застосовується; ND: Немає даних; GM: Середнє геометричне

Таблиця 41

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) деметил-напівдимер сульфату з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	110,2	105,9	182,6	417,5	360,9	313,3	129,8
1444-1040	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,1	87,4	172,2	165,5	71,8
1444-1042	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	127,1	315,2	373,2	391,1	175,0
1444-1052	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	155,6	216,2	532,7	389,9	240,7
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Середнє значення	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	27,6	26,5	131,4	259,1	359,8	315,0	154,3
SD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	55,1	53,0	52,6	140,9	147,5	106,1	71,4
SEM	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	27,6	26,5	26,3	70,5	73,8	53,0	35,7
Хв.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,1	87,4	172,2	165,5	71,8
Медіана	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	141,4	265,7	367,1	351,6	152,4
Макс.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	110,2	105,9	182,6	417,5	532,7	391,1	240,7
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	200	200	40	54	41	34	46
GM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	121,4	223,3	333,4	298,2	140,8

GM: Середнє геометричне значення; NA: Не застосовується

5 Суб'єкти, у яких профіль ФК не містив більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації.

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1051	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	113,1	262,0	299,5	143,8
1444-1057	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	142,9	249,6	149,3	157,1

Таблиця 42

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) P5 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [^{14}C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1042	0,0	0,0	75,0	129,9	150,2	189,8	246,6	173,8	151,8	147,1	0,0	0,0	7,6
1444-1051	0,0	69,2	126,6	144,7	114,6	116,8	106,6	102,2	0,0	0,0	61,8	31,8	0,0
1444-1052	0,0	42,1	76,1	189,6	151,9	144,0	83,4	83,0	84,9	137,1	89,9	0,0	0,0
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Середнє значення	0,0	37,1	92,6	154,7	138,9	150,2	145,5	119,7	78,9	94,7	50,6	10,6	2,5
SD	0,0	34,9	29,5	31,1	21,1	36,9	88,3	47,9	76,1	82,2	46,0	18,4	4,4
SEM	0,0	20,1	17,0	17,9	12,2	21,3	51,0	27,6	43,9	47,5	26,6	10,6	2,5
Хв.	0,0	0,0	75,0	129,9	114,6	116,8	83,4	83,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Медіана	0,0	42,1	76,1	144,7	150,2	144,0	106,6	102,2	84,9	137,1	61,8	0,0	0,0
Макс.	0,0	69,2	126,6	189,6	151,9	189,8	246,6	173,8	151,8	147,1	89,9	31,8	7,6
%CV	NA	94	32	20	15	25	61	40	96	87	91	173	173
GM	NA	NA	89,7	152,7	137,8	147,2	129,9	113,8	NA	NA	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне значення; NA: Не застосовується

Суб'єкти, у яких профіль ФК не містив більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації.

5

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	0,0	0,0	0,0	146,8	0,0	0,0	0,0	0,0	112,5	0,0	37,7	11,4
1444-1040	0,0	0,0	0,0	126,4	145,3	160,8	0,0	0,0	81,0	103,9	0,0	0,0	0,0
1444-1057	0,0	0,0	0,0	123,7	184,7	0,0	131,9	86,6	128,2	98,7	0,0	21,5	0,0

Таблиця 43

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) P7 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [^{14}C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1051	0,0	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
N	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Середнє значення	0,0	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SEM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Хв.	0,0	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Медіана	0,0	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Макс.	0,0	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GM	NA	55,4	76,8	95,3	72,7	85,0	57,1	38,4	NA	NA	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне значення; NA: Не застосовується

Суб'єкти, у яких профіль ФК не містив більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації.

10

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1040	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1042	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1052	0,0	0,0	0,0	110,5	156,0	0,0	87,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1057	0,0	0,0	106,9	0,0	0,0	106,2	54,2	56,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Таблиця 44

Індивідуальні та середні концентрації в плазмі (нгЕкв/мл) Р2 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкти, у яких профіль ФК не містив більше п'яти послідовних точок даних з кількісним значенням концентрації.

Суб'єкт	Час (години)												
	0	0,5	1	2	3	4	5	8	14	24	72	168	336
1444-1023	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	41,5	0,0	0,0	0,0
1444-1040	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1042	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1051	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	49,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1052	0,0	0,0	58,7	0,0	74,1	0,0	0,0	72,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1444-1057	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	46,3	0,0	0,0	0,0

Таблиця 45

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів XL184 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₇₂	Співвідношення ^b	AUC _{0-inf}	K _{el}	t _{1/2}
	(нгЕкв/мл)	(год.)	(год.·нгЕкв/мл)	(год.·нгЕкв/мл)	(год.·нгЕкв/мл)	(%)	(год.·нгЕкв/мл)	(1/год.)	(год.)
1444-1023	895	1,98	29900	8890	17400	15,0	31100	0,00876	79,1
1444-1040	1130	2,00	52600	14300	33500	22,5	53700	0,0119	58,0
1444-1042	1490	4,00	53600	15200	37600	20,8	55000	0,0215	32,2
1444-1051	818	1,00	33200	7660	17400	25,1	38000	0,00685	101
1444-1052	1060	3,00	21300	8770	16100	10,2	24000	0,00909	76,2
1444-1057	1080	1,00	37700	9600	20600	26,4	39800	0,00906	76,5
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	1080	2,16	38100	10700	23800	20,0	40300	0,0112	70,5
SD	234	1,17	12800	3170	9340	6,24	12300	0,0053	23,2
SEM	95,5	0,48	5240	1300	3810	2,55	5010	0,00216	9,48
Хв.	818	1,00	21300	7660	16100	10,2	24000	0,00685	32,2
Медіана	1070	1,99	35500	9250	19000	21,7	38900	0,00908	76,4
Макс.	1490	4,00	53600	15200	37600	26,4	55000	0,0215	101
%CV	22	54	34	30	39	31	30	47	33
GM	1060	1,90	36200	10400	22400	19,0	38700	0,0104	66,6

GM: Середнє геометричне; ^b: відношення AUC_{0-t} (кожний аналіт)/AUC_{0-t} (батьківське + 6 вимірних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC_{0-t} - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂, площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу

Таблиця 46

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів XL184 напівдимеру ** з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₇₂	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-inf}	K _{el}	t _{1/2}
	(нгЕкв/мл)	(год.)	(год.·нгЕкв/мл)	(год.·нгЕкв/мл)	(год.·нгЕкв/мл)	(%)	(%)	(год.·нгЕкв/мл)	(1/год.)	(год.)
1444-1023	174	1,98	6290	2750	6290	21,0	3,15	NR	NR	NR
1444-1040	85,9	1,00	1550	1550	3360	2,95	0,664	NR	NR	NR
1444-1042	295	24,03	15200	5000	15200	28,4	5,91	NE	NE	NE
1444-1051	213	1,00	12900	3370	8020	38,9	9,77	NR	NR	NR

1444-1052	255	14,00	16400	5050	9160	77,0	7,89	17600	0,00889	77,9
1444-1057	236	1,00	14400	3940	10000	38,2	10,1	15100	0,0184	37,8
N	6	6	6	6	6	6	6	2	2	2
Середнє значення	210	7,17	11100	3610	8680	34,4	6,25	16400	0,0136	57,9
SD	73,0	9,72	5890	1350	3980	24,7	3,76	1770	0,00672	28,4
SEM	29,8	3,97	2400	552	1620	10,1	1,54	1250	0,00476	20,1
Хв.	85,9	1,00	1550	1550	3360	2,95	0,664	15100	0,00889	37,8
Медіана	225	1,49	13700	3650	8590	33,3	6,90	16400	0,0136	57,9
Макс.	295	24,03	16400	5050	15200	77,0	10,1	17600	0,0184	77,9
%CV	35	136	53	37	46	72	60	11	49	49
GM	196	2,96	8760	3360	7870	24,2	4,61	16300	0,0128	54,3

**Спільно елюйований деметил XL184 глюкуронідом В; GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/ AUC₀₋₁ (батьківське);

^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/ AUC₀₋₁ (батьківське + 6 виміряних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу; NE: Не оцінюється; NR: Не повідомляється, оскільки відношення AUC₀₋₁/AUC_{0-inf} <0,80

Таблиця 47

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів XL184-N-оксиду з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-inf} (год.·нгЕкв/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1023	233	4,00	13100	3650	8790	43,8	6,55	14100	0,0086	80,6
1444-1040	327	4,00	27900	7050	17000	53,0	12,0	29100	0,00847	81,8
1444-1042	345	3,00	8180	3110	8180	15,3	3,18	NR	NR	NR
1444-1051	222	2,00	10700	3660	10700	32,2	8,10	NR	NR	NR
1444-1052	326	3,00	3580	3560	7430	16,8	1,72	NR	NR	NR
1444-1057	341	2,00	16300	4790	11700	43,2	11,4	19100	0,0122	56,9
N	6	6	6	6	6	6	6	3	3	3
Середнє значення	299	3,00	13300	4300	10600	34,1	7,16	20800	0,00976	73,1
SD	56,0	0,89	8360	1460	3490	15,4	4,20	7640	0,00212	14,0
SEM	22,9	0,37	3410	594	1430	6,30	1,71	4410	0,00122	8,11
Хв.	222	2,00	3580	3110	7430	15,3	1,72	14100	0,00847	56,9
Медіана	327	3,00	11900	3650	9750	37,7	7,33	19100	0,0086	80,6
Макс.	345	4,00	27900	7050	17000	53,0	12,0	29100	0,0122	81,8
%CV	19	30	63	34	33	45	59	37	22	19
GM	294	2,88	11100	4140	10200	30,7	5,84	19900	0,00961	72,1

GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 6 виміряних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу; NR: Не повідомляється, оскільки відношення AUC₀₋₁/AUC_{0-inf} <0,80

Таблиця 48

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів XL184-сульфату*** використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C]-XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-inf} (год.·нгЕкв/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1023	575	4,00	58100	9980	25900	194	29,1	63800	0,00722	96,0
1444-1040	867	24,03	108000	15700	48200	205	46,3	113000	0,00958	72,3
1444-1042	718	5,00	69300	9370	34500	129	26,9	70500	0,0121	57,2
1444-1051	516	24,08	67600	10200	30100	204	51,2	80000	0,00606	114
1444-1052	542	1,98	41700	10200	28200	196	20,1	43400	0,0103	67,1
1444-1057	674	4,00	74500	12300	32500	198	52,1	76400	0,0101	68,4
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Середнє значення	649	10,52	69900	11300	33200	188	37,6	74500	0,00923	79,2

SD	132	10,53	22000	2360	7940	29,1	13,9	22900	0,00221	21,4
SEM	54,0	4,30	8970	964	3240	11,9	5,67	9330	0,000901	8,73
Хв.	516	1,98	41700	9370	25900	129	20,1	43400	0,00606	57,2
Медіана	625	4,50	68500	10200	31300	197	37,7	73500	0,00984	70,4
Макс.	867	24,08	108000	15700	48200	205	52,1	113000	0,0121	114
%CV	20	100	31	21	24	15	37	31	24	27
GM	638	6,71	67100	11100	32500	185	35,3	71600	0,00899	77,0

*** Сумісно елюйовані з напівдиммерним метиловим етером; GM: Середнє геометричне; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 6 виміряних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу

Таблиця 49

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів деметил-напівдиммер сульфату з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a (%)	Співвідношення ^b (%)	AUC _{0-inf} (год.·нгЕкв/мл)	K _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1023	418	24,00	92500	4250	22900	309	46,3	NR	NR	NR
1444-1040	172	72,00	43300	917	7150	82,3	18,6	NR	NR	NR
1444-1042	391	168,00	103000	2590	19100	192	40,0	NE	NE	NE
1444-1052	533	71,98	117000	2320	20300	549	56,3	NR	NR	NR
N	4	4	4	4	4	4	4	0	0	0
Середнє значення	379	84,00	89000	2520	17400	283	40,3	NA	NA	NA
SD	151	60,40	32000	1370	7000	200	15,9	NA	NA	NA
SEM	75,4	30,20	16000	683	3500	100	7,97	NA	NA	NA
Хв.	172	24,00	43300	917	7150	82,3	18,6	NA	NA	NA
Медіана	405	71,99	97800	2460	19700	251	43,2	NA	NA	NA
Макс.	533	168,00	117000	4250	22900	549	56,3	NA	NA	NA
%CV	40	72	36	54	40	71	40	NA	NA	NA
GM	350	67,61	83400	2200	15900	228	37,3	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне значення; NR: Не повідомляється, оскільки відношення AUC₀₋₁/AUC_{0-inf} <0,80; NE: Не оцінюється; NA: Не застосовується; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 6 виміряних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу.

Таблиця 50

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів P5 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a (%)	Співвідношення ^b (%)	AUC _{0-inf} (год.·нгЕкв/мл)	K _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1042	247	5,00	7920	3750	7280	14,8	3,08	8720	0,00945	73,4
1444-1051	145	2,00	7150	1180	2660	21,5	5,41	NR	NR	NR
1444-1052	190	1,98	7910	2470	7920	37,1	3,80	NR	NR	NR
N	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1
Середнє значення	194	2,99	7660	2470	5950	24,5	4,10	8720	0,00945	73,4
SD	51,1	1,74	442	1290	2870	11,4	1,19	NA	NA	NA
SEM	29,5	1,00	255	743	1660	6,61	0,689	NA	NA	NA
Хв.	145	1,98	7150	1180	2660	14,8	3,08	8720	0,00945	73,4
Медіана	190	2,00	7910	2470	7280	21,5	3,80	8720	0,00945	73,4
Макс.	247	5,00	7920	3750	7920	37,1	5,41	8720	0,00945	73,4
%CV	26	58	6	52	48	47	29	NA	NA	NA
GM	189	2,71	7650	2220	5350	22,8	3,99	8720	0,00945	73,4

GM: Середнє геометричне значення; NR: Не повідомляється, оскільки відношення AUC₀₋₁/AUC_{0-inf} <0,80; NA: Не застосовується; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 6 виміряних метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; K_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу.

Таблиця 51

Індивідуальна та середня статистика плазменних фармакокінетичних параметрів P7 з використанням радіо-кількісного методу після одноразового перорального введення 175 мг [¹⁴C] -XL184 (100 мкКі) суб'єктам, які являють собою здорових чоловіків

Суб'єкт	C _{max} (нгЕкв/мл)	t _{max} (год.)	AUC ₀₋₁ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₂₄ (год.·нгЕкв/мл)	AUC ₀₋₇₂ (год.·нгЕкв/мл)	Співвідношення ^a	Співвідношення ^b	AUC _{0-inf} (год.·нгЕкв/мл)	k _{el} (1/год.)	t _{1/2} (год.)
1444-1051	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NR	NR	NR
N	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Середнє значення	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NA	NA	NA
SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SEM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Хв.	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NA	NA	NA
Медіана	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NA	NA	NA
Макс.	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NA	NA	NA
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GM	95,3	2,00	510	625	625	1,54	0,386	NA	NA	NA

GM: Середнє геометричне значення; NR: Не повідомляється, оскільки відношення AUC₀₋₁/AUC_{0-inf} <0,80; NA: Не застосовується; ^a: відношення AUC₀₋₁ (метаболіт)/AUC₀₋₁ (батьківське); ^b: відношення AUC₀₋₁ (кожний аналіт)/AUC₀₋₁ (батьківське + 6 вимірювань метаболітів); C_{max} - максимальна концентрація, що спостерігається; T_{max} - час максимальної концентрації; AUC₀₋₁ - площа під кривою концентрація-час від нуля до часу останньої концентрації, що піддається вимірюванню; AUC₀₋₂₄ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 24 годин після введення дози XL184; AUC₀₋₇₂ - площа під кривою концентрація-час від нуля до 72 годин після введення дози XL184; AUC_{0-inf} - площа під кривою концентрація-час від нуля до нескінченності; k_{el} - константа швидкості термінальної елімінації; t_{1/2} - уявний кінцевий період напіввиведення; CL/F - уявний загальний кліренс; V/F - уявний загальний об'єм розподілу.

Процедура приготування носія для [¹⁴C] -XL184 для перорального розчину: ПЕГ-400/TPGS/Етанол 85/10/5 мас./мас./мас.

Приклад для 600 г - шкальні кількості пропорційно для інших бажаних об'ємів.

- 5 1. Нагрівають близько 600 г ПЕГ 400 в духовці, встановленої на 50 °С.
2. Нагрівають близько 100 г TPGS в духовці, встановленої на 50 °С. Нагрівають до повного розрідження TPGS.
3. Зважують скляну посудину ємністю 1000 мл з кришкою і записують вагу.
4. Зважують всю тару.
- 10 5. Зважують 510 г теплового ПЕГ 400 зі стадії 1 в скляну посудину зі стадії 4.
6. Зважують всю тару.
7. Зважують 60 г TPGS зі стадії 2 в скляну посудину зі стадії 6.
8. Змішують вміст посудини зі стадії 7, обережно перемішуючи.
9. Поміщають посудину зі стадії 8 в духовку, встановлену на 50 °С на 30 хвилин, періодично перемішуючи вміст, щоб переконаватися, що розчин гомогенний.
- 15 10. Витягають посудину зі стадії 9 з духовки і дали їй охолонути до кімнатної температури.
11. Помістили посудину на ваги і зважили всю тару.
12. Зважують 30 г етанолу в посудину зі стадії 11, закривають посудину кришкою та акуратно перемішують вміст до однорідного стану.
- 20 13. Маркують посудину наступним чином:
"Носій для [¹⁴C(U)] XL184 для перорального розчину"
"Зберігати в щільно закритій кришці при температурі від 25 °С до 37 °С"
Дата та час приготування
Дата та час використання (використовують протягом 24 годин з моменту приготування)
- 25 Примітка. Носій має зберігатися при температурі від 25 °С до 37 °С. Носій при тривалому впливі температури нижче 25 °С (4-6 годин) може стати заму́тненим через опади TPGS. Якщо це станеться, носій може бути нагрітий до 37 °С, щоб розчинити будь-який осад. Допускається поводження з носієм при температурі навколишнього середовища під час приготування композиції.
- 30 Процес приготування перорального розчину [¹⁴C]-XL184
175 мг/досліджуваного (на основі солі); 100 мкКі/досліджуваного; концентрація препарату в носії складає близько 8 мг/мл (на основі солі)
- 35 1. Готують 500 г носія відповідно до інструкцій; включаючи до складу ароматизатор кориці (0,1 % об/об).
2. Розливають близько 263 мл носія в контейнер для приготування тарованої дози (пропонована кількість 500 мл).
3. Додають 2100 мг немаркованого XL184.
4. Додають прибл. 10 мг маркованого XL184.
5. Розчиняють препарат в носії згідно з інструкцією.
- 40 6. Зважують загальну кількість.
7. Виводять дві або три аліквоти по 1 г кожна і визначають радіоактивність на одиницю ваги за допомогою LSC і потенціювання дії лікарських речовин.

8. Розподіляють близько 22 мл аліквот для кожного піддослідного та отримують точну вагу для кожної аліквоти.

9. Вводять кожну аліквоту піддослідному.

Доза, введена кожному піддослідному, буде точно визначена шляхом множення ваги кожної аліквоти зі Стадії 8 на активність, визначену на Стадії 7.

Посилання

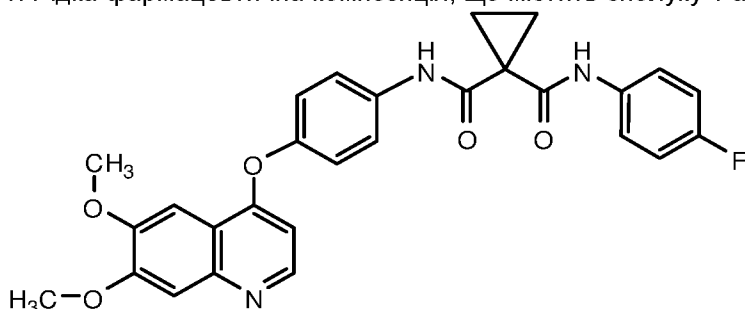
Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, Pfister DG, Cohen EE, Janisch L, Nauling F, Hong DS, Ng CS, Ye L, Gagel RF, Frye J, Müller T, Ratain MJ, Salgia R. Activity of XL184 (Cabozantinib), пероральний інгібітор тирозинкінази у пацієнтів з медулярним раком щитовидної залози. J Clin Oncol. 2011; 29(19):2660-6.

Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Кабозантиніб (XL184), новий MET та VEGFR2 інгібітор, одночасно пригнічує метастазування, ангиогенез та зростання пухлини. Mol Cancer Ther. 2011; 10(12):2298-308.

Вищевикладений опис був розкритий більш детально за допомогою ілюстрації та прикладу з метою ясності й розуміння. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні та переважні варіанти здійснення й методики. Однак слід розуміти, що може бути зроблено багато змін і модифікацій, залишаючись в межах суті та обсягу винаходу. Для фахівця в даній області техніки буде очевидним, що зміни і модифікації можуть бути здійснені в рамках обсягу прикладеної формули винаходу. Отже, слід розуміти, що наведений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження. Отже, обсяг винаходу має бути визначений не з посиланням на вищенаведений опис, а має бути визначений з посиланням на наступну прикладену формулу винаходу разом з повним обсягом еквівалентів, на які має право така формула винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Рідка фармацевтична композиція, що містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль



Сполука 1

та фармацевтично прийнятні носії, де носії містять від 50 до 95 мас. % поліетиленгліколю 400 (ПЕГ-400), від 1 до 30 мас. % TPGS і від 0,5 до 20 мас. % етанолу.

2. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, де сполука 1 являє собою сіль L-малат (або сіль S-малат).

3. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, де сполука 1 являє собою сіль D-малат (або сіль R-малат).

4. Рідка фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, де кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, присутньої в рідкому складі, становить від 1 до 200 мг.

5. Рідка фармацевтична композиція за п. 4, де кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, присутньої в рідкій композиції, становить 140 або 120 мг, або 80 мг, або 60 мг, або 40 мг, або 20 мг.

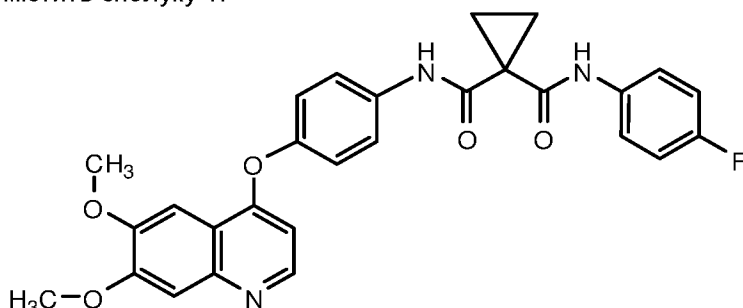
6. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка являє собою композицію, наведену в одній з нижчевикладених таблиць:

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/разова доза)		
	20-мг доза	40-мг доза	60-мг доза
Кабозантиніб (S)-малат	25,34	50,68	76,02
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	2934,88	5869,77	8804,65
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	345,28	690,56	1035,84
Етанол	172,64	345,28	517,92
Ароматизуючі агенти	3,45	6,91	10,36
Всього	3481,60	6963,19	10444,79

Інгредієнт	(% мас.)
Сполука 1	0,73
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	84,30
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	9,92
Етанол	4,96
Ароматизуючі агенти	0,10
Всього	100

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/доза)
Сполука 1	175,00
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	20268,53
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	2384,53
Етанол	1192,27
Ароматизуючі агенти	23,85
Всього	24044,18

- 5 7. Спосіб лікування уротеліальної карциноми або нирковоклітинного раку, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, рідкої фармацевтичної композиції, яка містить сполуку 1:



Сполука 1

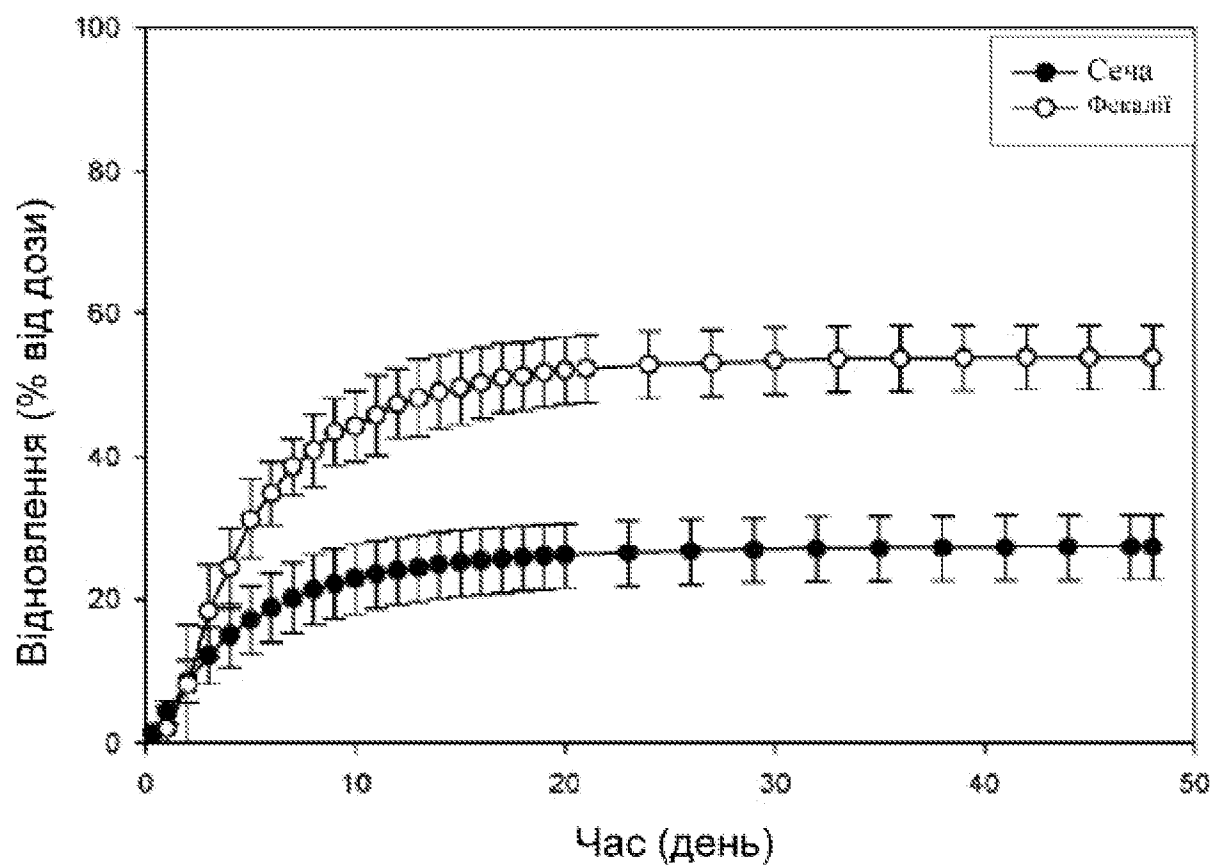
- 10 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятні носії, де фармацевтично прийнятні носії містять від 50 до 95 мас. % поліетиленгліколю 400 (ПЕГ-400), від 1 до 30 мас. % TPGS і від 0,5 до 20 мас. % етанолу.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що сполуку 1 вводять у вигляді солі L-малату (або солі S-малату).
- 15 9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що сполуку 1 вводять у вигляді солі D-малату (або солі R-малату).
10. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту в рідкій лікарській формі один раз на день натще в кількості 140, 120, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 або 5 мг.
- 20 11. Спосіб за п. 10, де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту в рідкій фармацевтичній композиції один раз на день натще в кількості 140, 120, 80, 60, 40 або 20 мг.
12. Спосіб за п. 8, де рідка фармацевтична композиція являє собою композицію, наведену в одній з нижчевикладених таблиць:

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/разова доза)		
	20-мг доза	40-мг доза	60-мг доза
Кабозантиніб (S)-малат	25,34	50,68	76,02
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	2934,88	5869,77	8804,65
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	345,28	690,56	1035,84
Етанол	172,64	345,28	517,92
Ароматизуючі агенти	3,45	6,91	10,36
Всього	3481,60	6963,19	10444,79

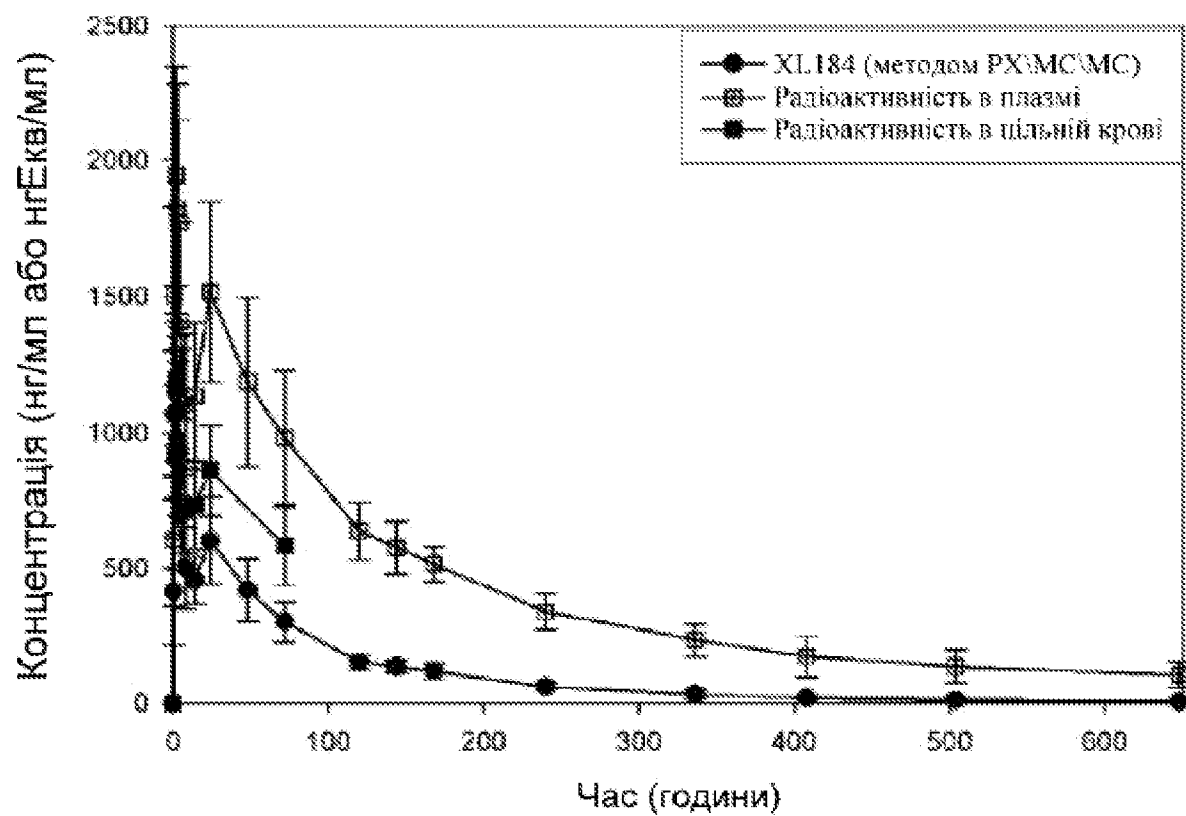
Інгредієнт	(% мас.)
Сполука 1	0,73
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	84,30
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	9,92
Етанол	4,96
Ароматизуючі агенти	0,10
Всього	100

Інгредієнт	Теоретична кількість (мг/доза)
Сполука 1	175,00
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	20268,53
Сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю (TPGS)	2384,53
Етанол	1192,27
Ароматизуючі агенти	23,85
Всього	24044,18

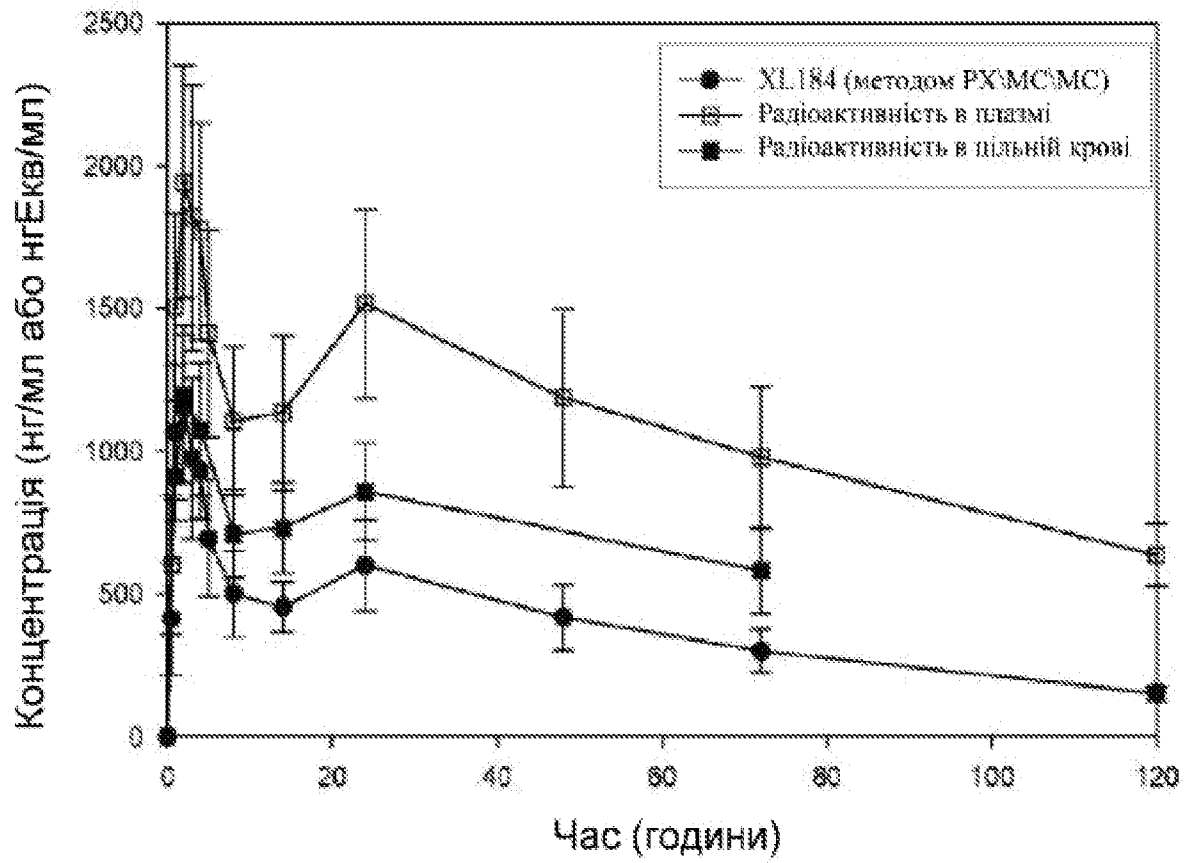
- 5 13. Спосіб за будь-яким з пп. 7-12, де повну серологічну відповідь спостерігають у пацієнтів, яких лікують рідкою фармацевтичною композицією, яка містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 7-12, де часткову серологічну відповідь спостерігають у пацієнтів, яких лікують сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю.
- 10 15. Спосіб за будь-яким з пп. 7-12, де стабільне захворювання спостерігають у пацієнтів, яких лікують сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю.



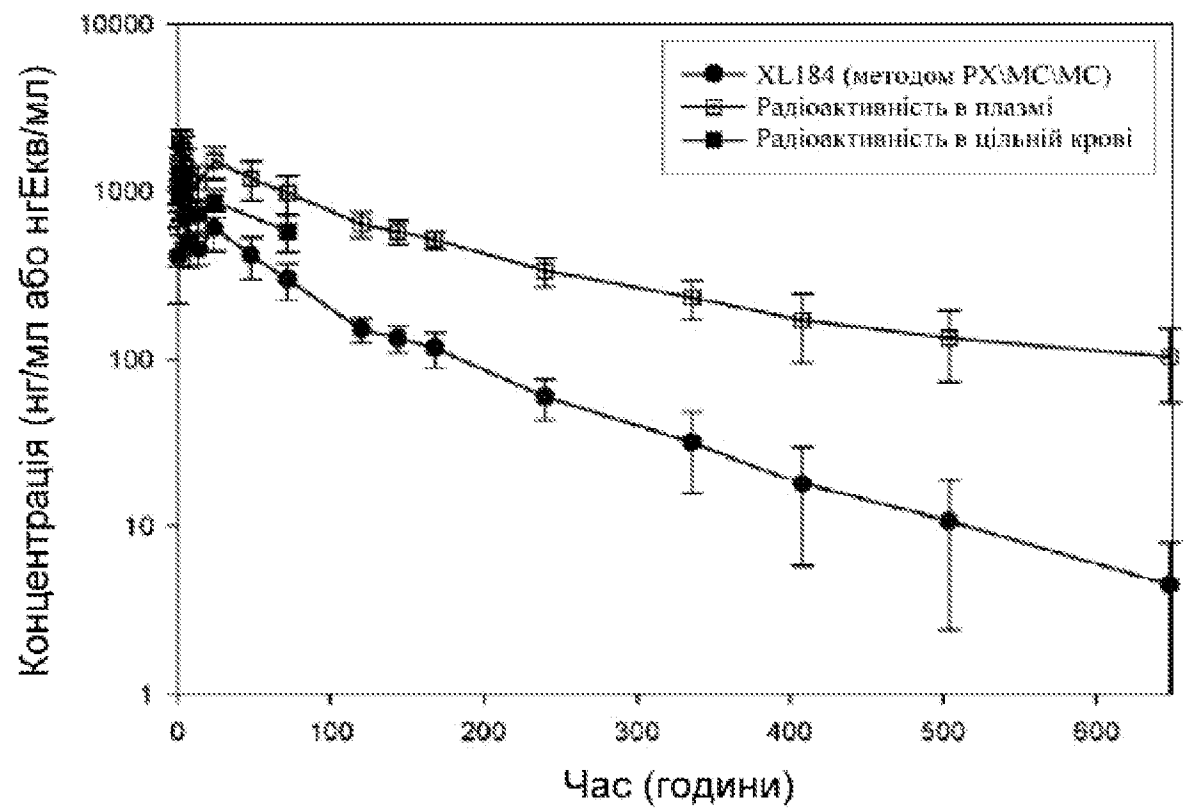
Фіг. 1



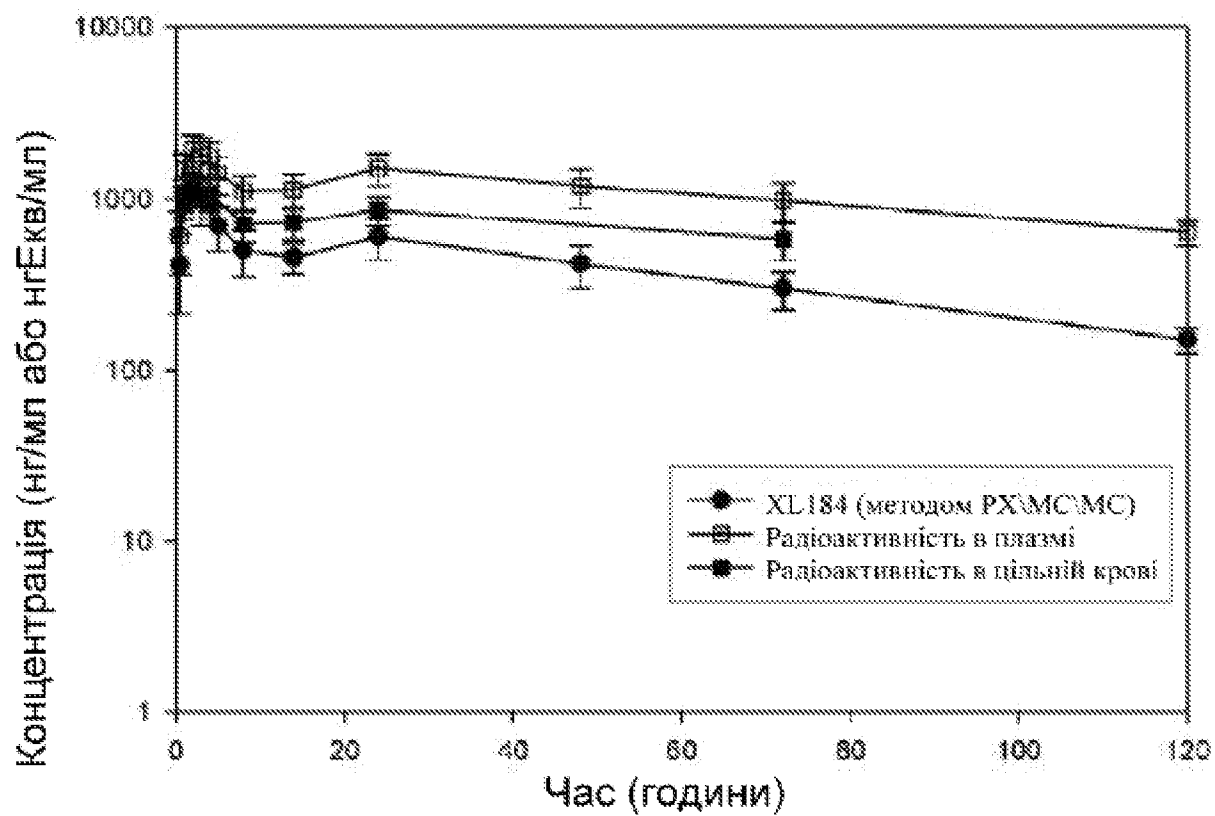
Фіг. 2



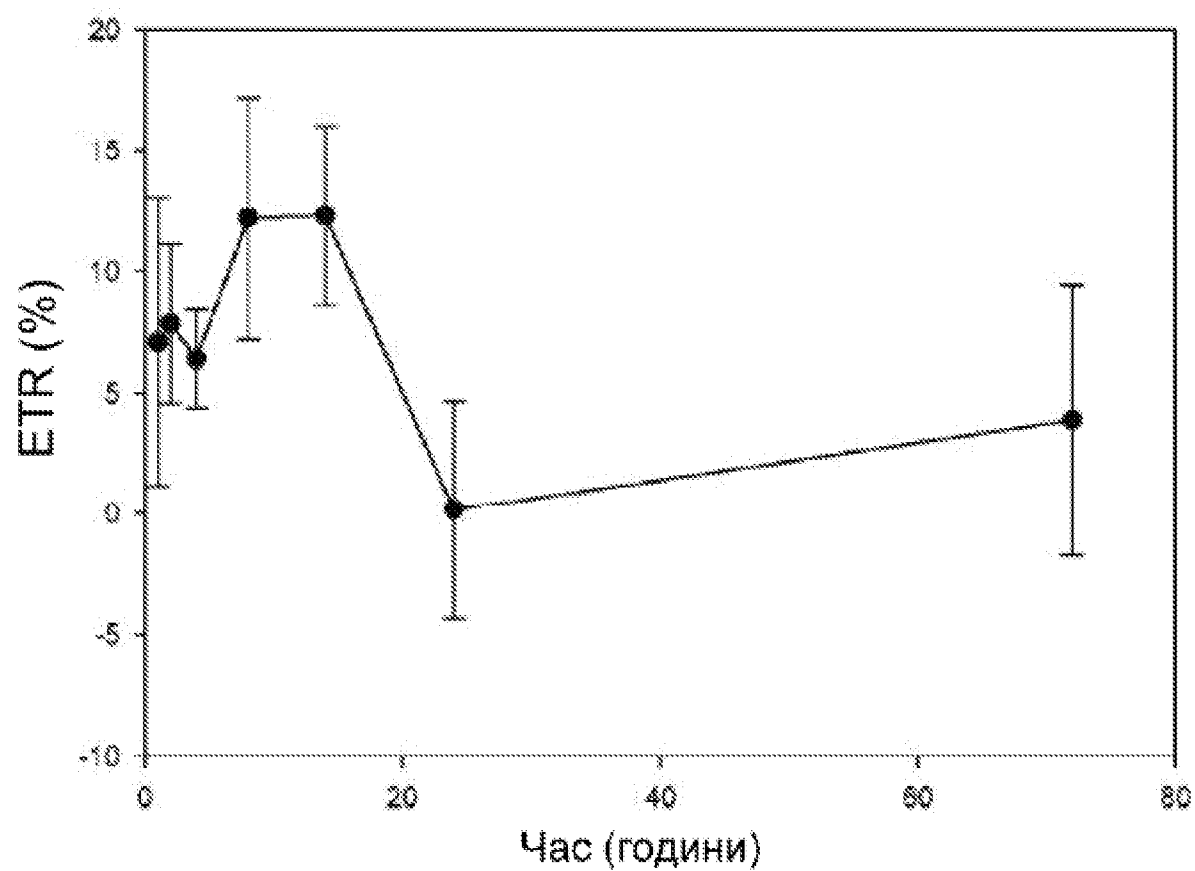
Фіг. 3



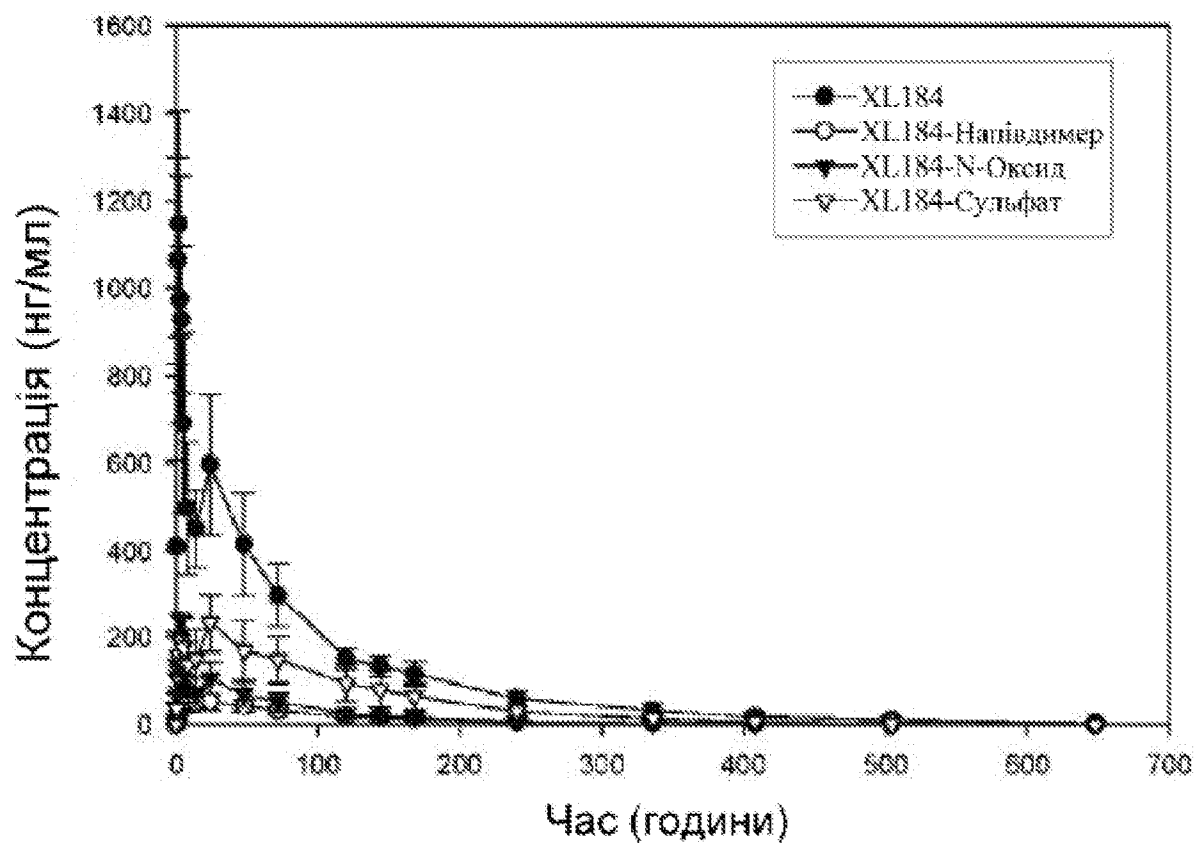
Фіг. 4



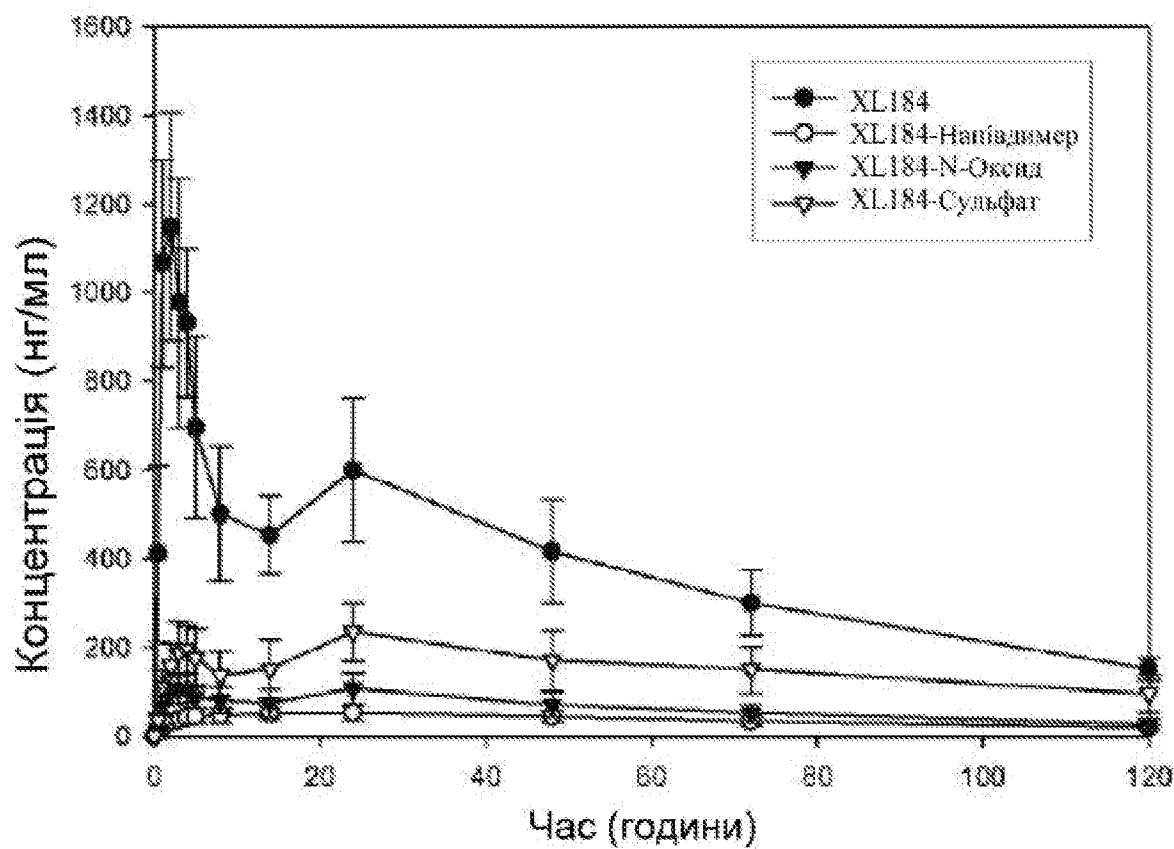
Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

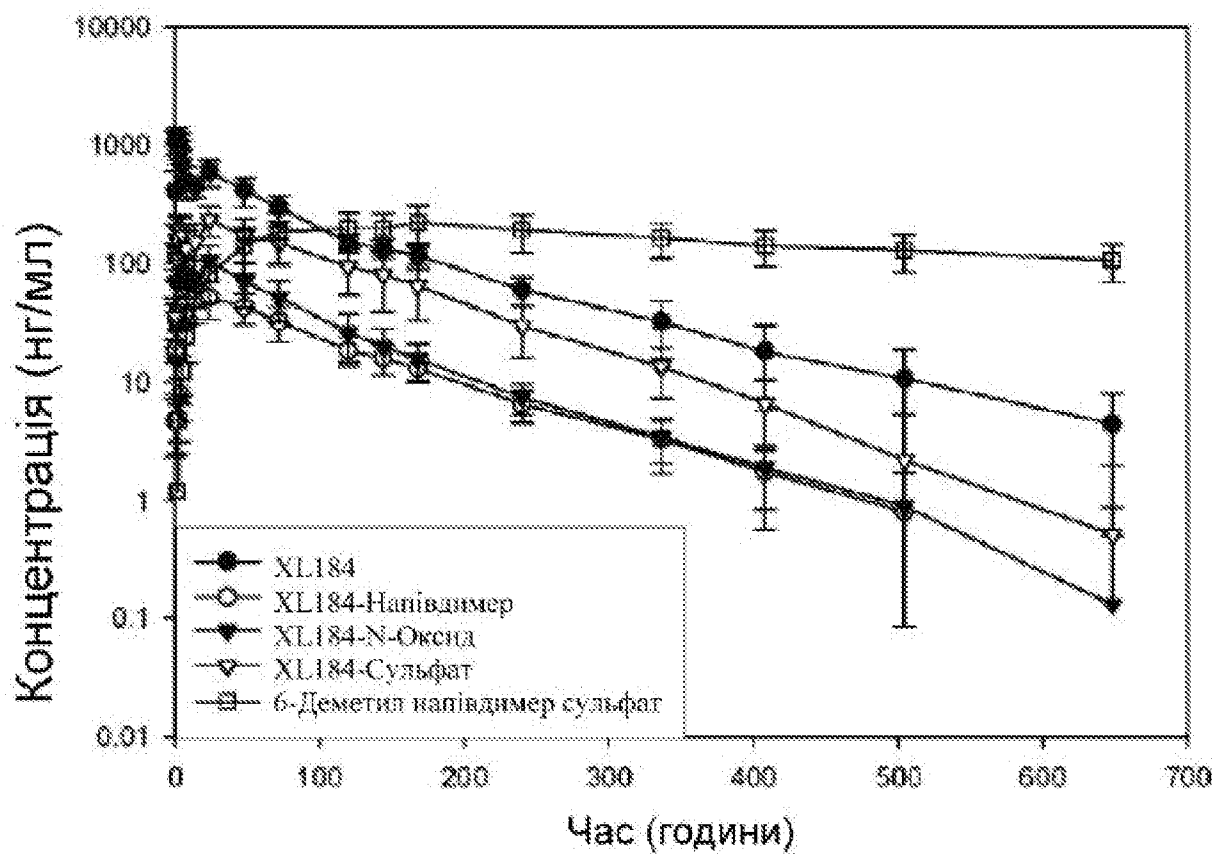


Fig. 9

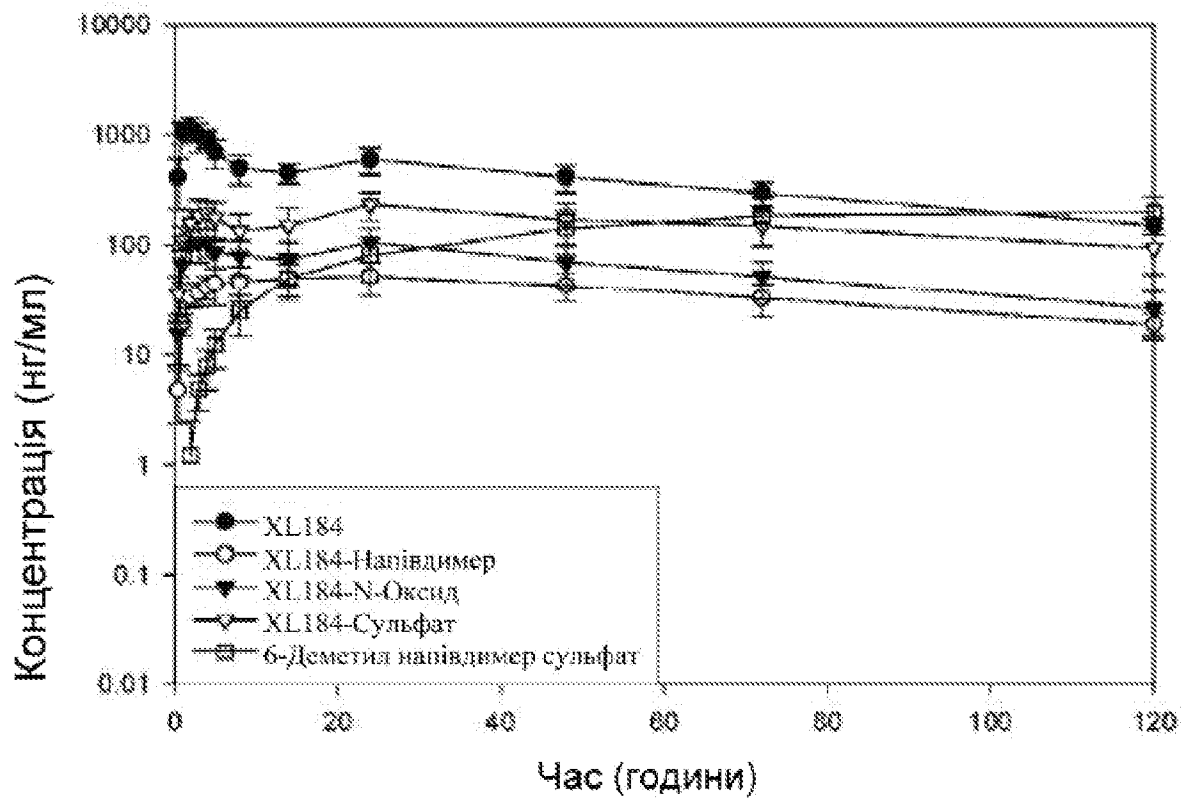
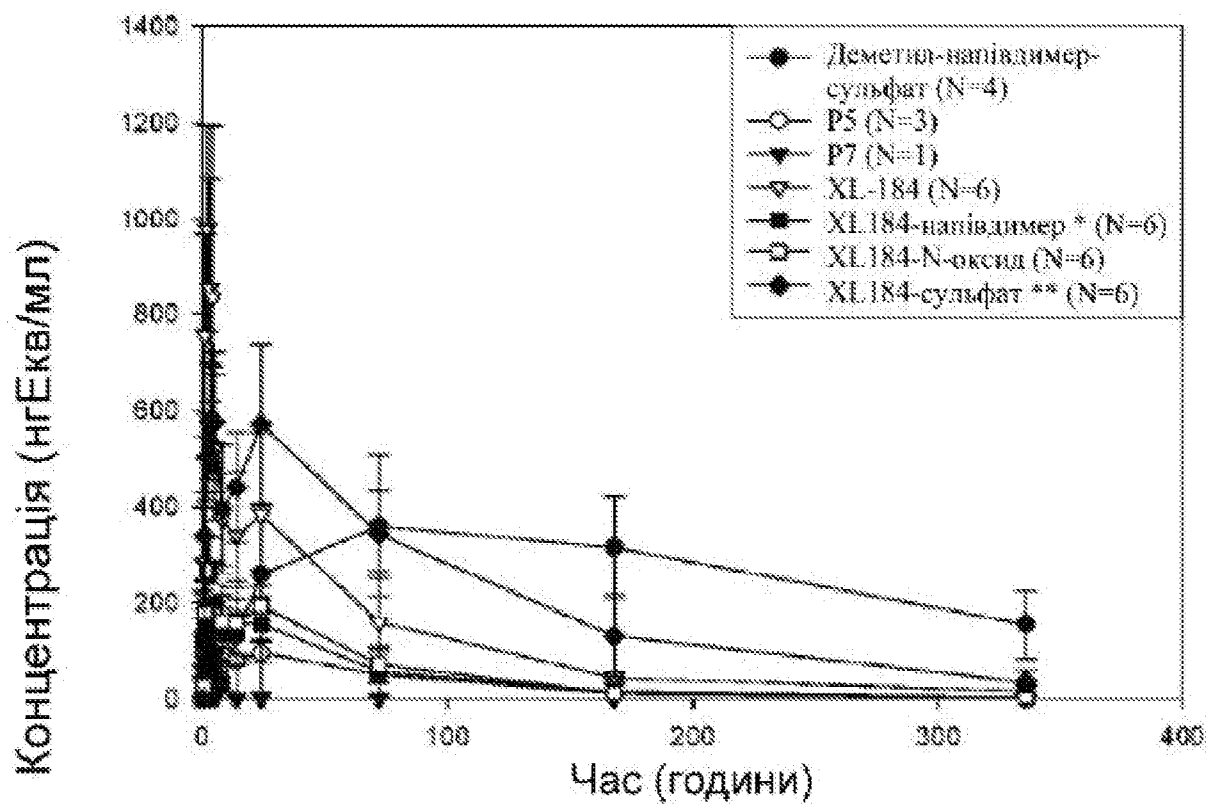


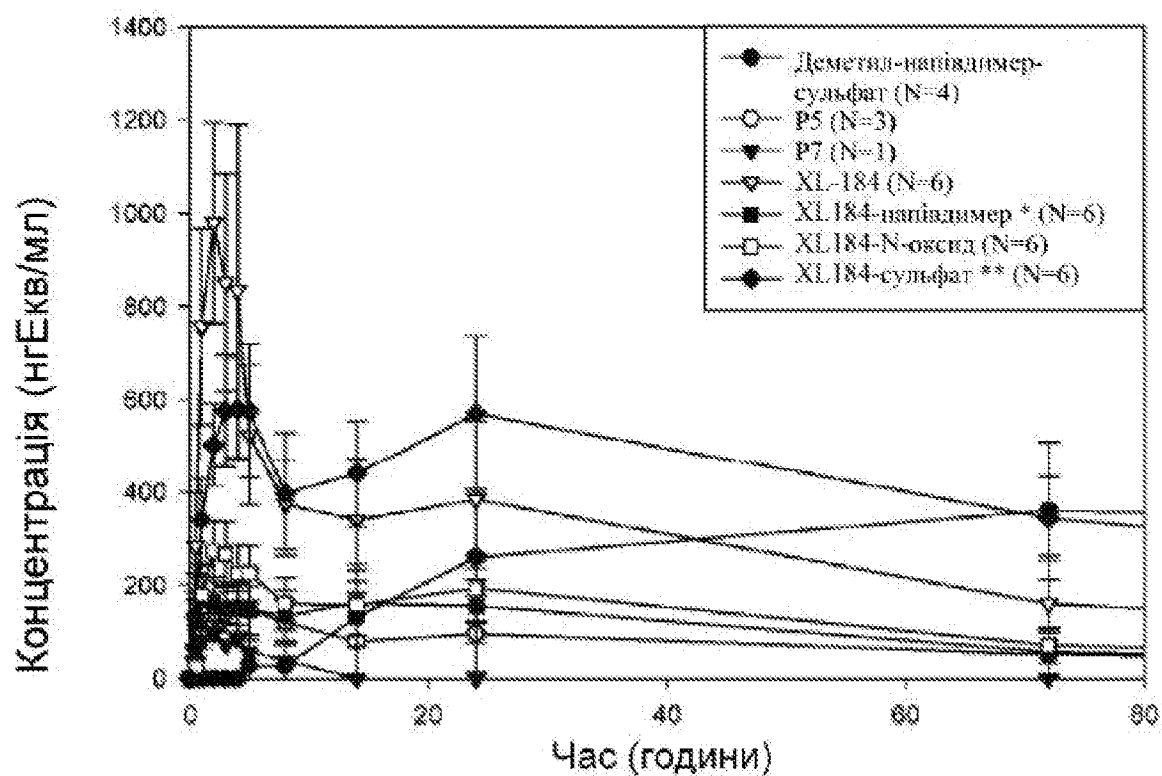
Fig. 10



* Сумісно елюйований з Деметилом XL184 глюкуронід В

** Сумісно елюйований з напівдимером метиловий естер

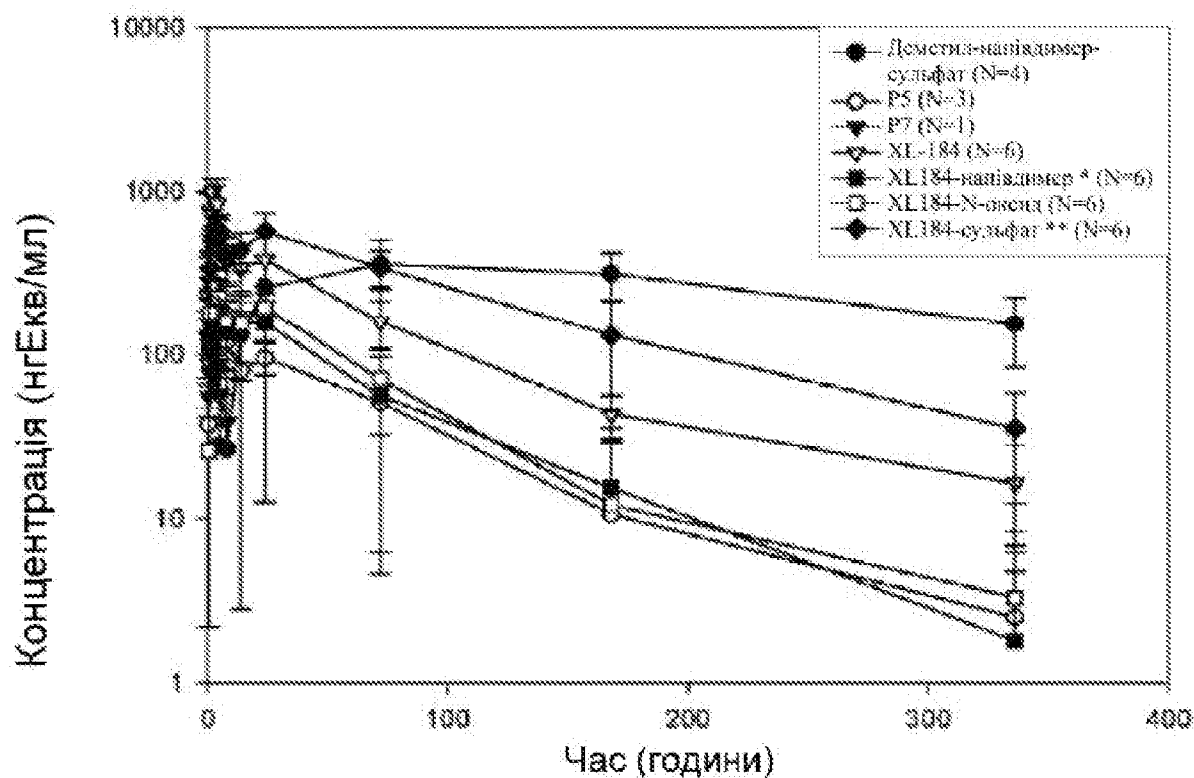
Fig. 11



* Сумісно елюйований з Деметилом XL-184 глюкуронід В

** Сумісно елюйований з напівдимером метиловий етер

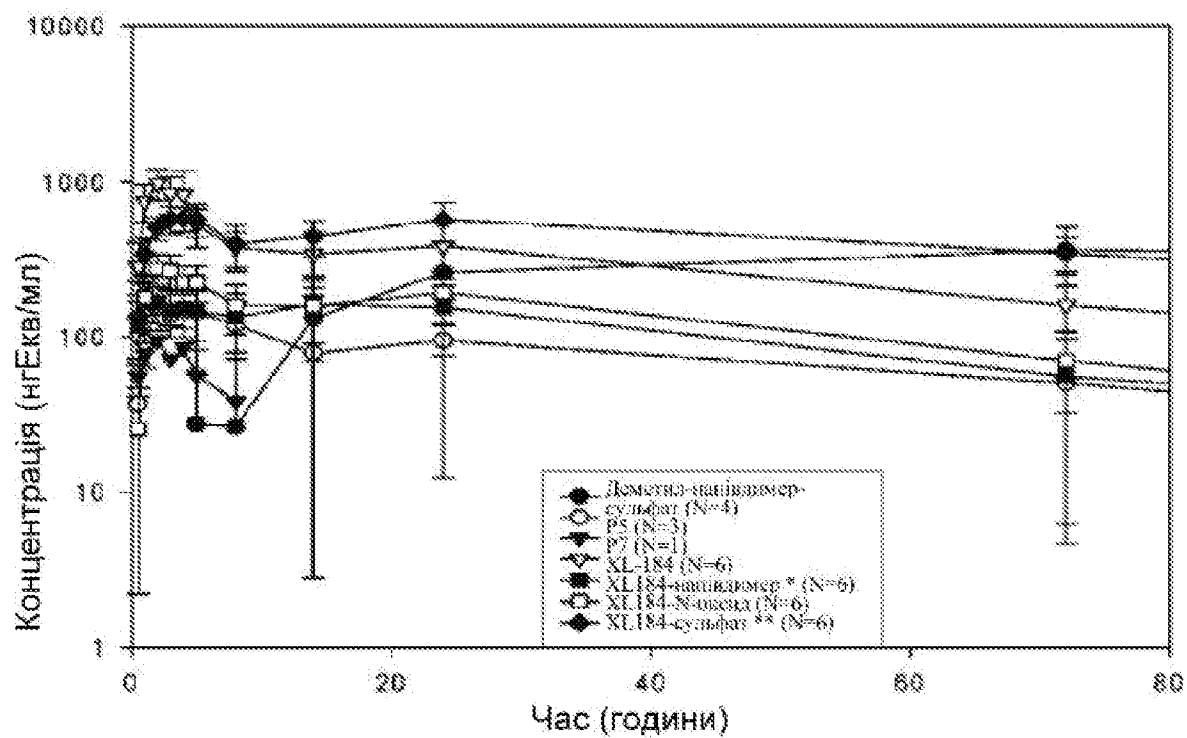
Fig. 12



* Сумісно елюйований з Деметилом XL-184 глюкуронід В

** Сумісно елюйований з напівдимером метиловий етер

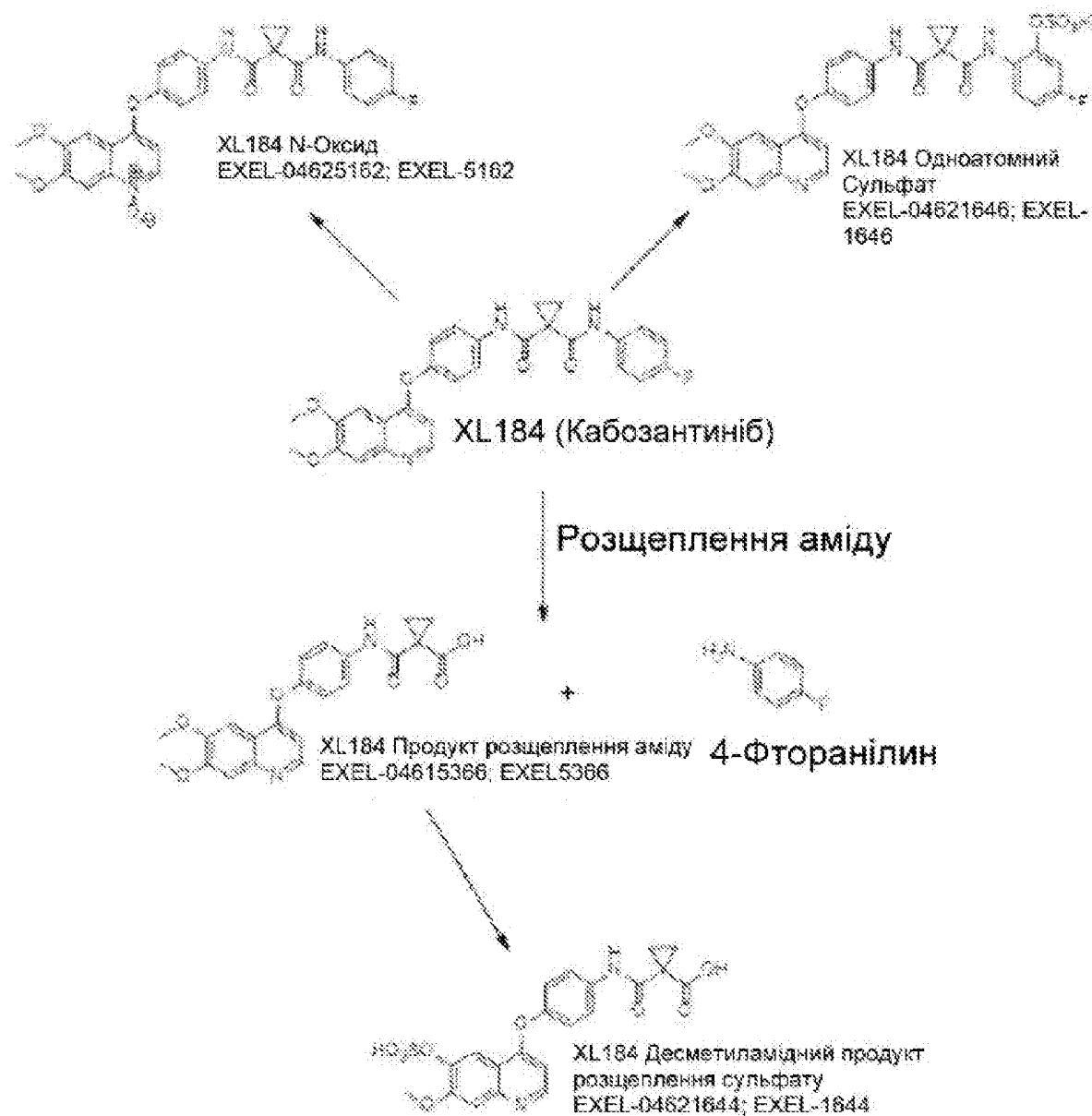
Fig. 13



* Сумісно елюйований з Деметилом XL184 глюкуронід В

** Сумісно елюйований з напівдимером метиловий етер

Фіг. 14



Фіг. 15