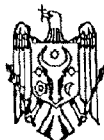




MD/EP 3362066 T2 2022.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3362066 (13) T2

(51) Int. Cl.: **A61K 31/4439** (2006.01.01)
C07H 19/12 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 45/06 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/706 (2006.01.01)
A61P 35/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0820 (22) Data de depozit: 2016.10.14 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16856278.3, 2016.10.14 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3362066, 2018.08.22 (31) Numărul cererii prioritare: 201562242282 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.10.15 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2022, 2022.08.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2021, 2021.10.06 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2018, 2018.10.31
(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER SAS, FR; CELGENE CORPORATION, US (72) Inventatori: AGRESTA Samuel V., US; VISWANADHAN Krishnan, US; DIMARTINO Jorge, US; CHOPRA Vivek Saroj Kumar, US; MACBETH Kyle J., US; KNIGHT Robert Douglas, US; KENVIN Laurie, US; XU Qiang, US (73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; CELGENE CORPORATION, US (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) **Terapie combinată pentru tratamentul tumorilor maligne**

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție furnizează metode și compoziții pentru tratarea cancerelor la pacienții care poartă o mutație IDH1 utilizând o combinație de inhibitor al unei enzime IDH1 mutante și un agent de demetilare a ADN-ului.

2

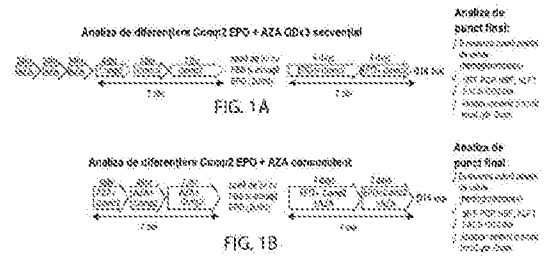
Describe o metodă de tratare a unei malignități hematologice, care cuprinde administrarea unui subiect a unui inhibitor mutant de izocitrat dehidrogenază 1 (IDH1) și a unui agent de demetilare a ADN-ului, în care inhibitorul mutant de IDH1 este (S)-N-((S)-l-

MD/EP 3362066 T2 2022.08.31

(2) -clorfenil)-2-((3,3-difluorciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluorpiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, tautomer, stereoizomer, izotopolog, promedicament sau un polimorf al acestuia (COMPUSUL 2), și în care malignitatea hematologică este o malignitate caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1.

Revendicări: 15

Figuri: 10



(54) Combination therapy for treating malignancies

(57) Abstract:

1

Provided are methods and compositions for treating cancers in patients carrying an IDH1 mutation using a combination of an inhibitor of a mutant IDH1 enzyme and a DNA demethylating agent.

2

Claims: 15

Fig.: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****REVENDICAREA PRIORITĂȚII**

5 Această cerere revendică prioritatea față de U.S.S.N. 62/242,282, depus în 15 octombrie 2015.

DOMENIU

Se furnizează aici terapii combinate pentru tratarea malignităților hematologice și tumorilor solide. Într-una din concretizări, terapiile implică tratamentul cu un inhibitor al IDH1 și cu un agent de demetilare a ADN-ului.

FOND

10 Izocitrat dehidrogenazele (IDH) catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului la 2-oxoglutarat (adică, α -cetoglutarat). Aceste enzime aparțin la două subclase distincte, una care utilizează NAD(+) ca acceptor de electroni, și alta, NADP(+). Au fost raportate cinci izocitrat dehidrogenaze: trei izocitrat dehidrogenaze dependente de NAD(+), care se localizează în matricea mitocondrială, și două izocitrat dehidrogenaze dependente de NADP(+), dintre care una este mitocondrială, și cealaltă este predominant citosolică. Fiecare izoenzimă dependentă de NADP(+)-este un homodimer.

15 IDH1 (izocitrat dehidrogenaza 1 (NADP+), citosolică) este cunoscută de asemenea sub denumirea de IDH; IDP; IDCD; IDPC sau PICD. Proteina care este codificată de această genă este izocitrat dehidrogenaza dependentă de NADP(+) care se găsește în citoplasmă și peroxizomi. Aceasta conține secvența de semnal de țintire peroxizomală PTS-1. Prezența acestei enzime în peroxizomi sugerează roluri în regenerarea NADPH pentru reducerile intraperoxisomale, cum ar fi conversia 2, 4-dienoil-CoAs în 3-enoil-CoAs, precum și în reacțiile peroxizomale care consumă 2-oxoglutarat, adică, alfa-hidroxilarea acidului fitanic. Enzima citoplasmatică are un rol semnificativ în producția de NADPH citoplasmatic.

25 Gena IDH1 umane codifică o proteină de 414 aminoacizi. Secvențele nucleotidice și secvențele de aminoacizi pentru IDH1 umană pot fi găsite ca intrări în GenBank NM_005896.2 și NP_005887.2, în mod corespunzător. Secvențele nucleotidice și secvențele de aminoacizi pentru IDH1 sunt de asemenea descrise de ex. în Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., trimis (DEC-2008) la bazele de date UniProtKB; Kullmann et al., trimis (JUN-1996) la EMBL/GenBank/DBJ; și Sjoeblohm et al., Science 314:268-274(2006).

IDH1 non mutată, de ex. de tip sălbatic, catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului la α -cetoglutarat, prin aceasta reducând NAD⁺ (NADP⁺) la NADH (NADPH), de ex., în reacția următoare:

35 Izocitrat + NAD⁺ (NADP⁺) $\rightarrow$ α -KG + CO₂ + NADH (NADPH) + H⁺.

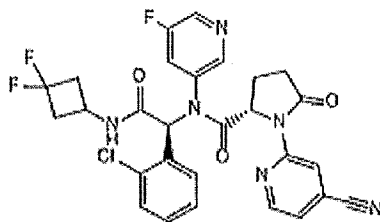
S-a descoperit că mutații ale IDH1 prezente în celulele canceroase au ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a α -cetoglutaratului la R(-)-2-hidroiglutarat (2HG). Se crede că producția 2HG contribuie la formarea și progresul cancerului (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

40 Hansen et al., Blood 2014, 124(21), 3734 dezvăluie un inhibitor potent al IDH1 mutante. Emadi et al. Am. J. Hematol. 2015, 90(5), E77-E79 dezvăluie faptul că prezența mutațiilor izocitrat dehidrogenazei poate prezice răspunsul clinic la un agent de hipometilare la pacienți cu leucemie mieloidă acută.

45 Dezvoltarea de inhibitori selectivi ai enzimei IDH1 mutante a furnizat posibilitatea unui beneficiu terapeutic pentru pacienții cu AML care poartă mutația IDH1. Au existat răspunsuri de succes în clinică cu populația de blăști scăzută, și beneficiul celulelor sangvine funcționale diferențiate. Cu toate acestea, încărcarea genetică este prezentă la pacienți chiar cu un răspuns global bun. De aceea, există necesitatea de terapii îmbunătățite pentru tratarea cancerelor care au mutații ale IDH1.

REZUMAT

50 Invenția de față se referă la un inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și un agent de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei malignități hematologice, cuprinzând administrarea la un subiect a inhibitorului izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentului de demetilare a ADN-ului, în care inhibitorul IDH1 mutante este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamida, (COMPUSUL 2), având următoarea formulă:



sau o sare, solvat, tautomer, sereiozomer, izotopolog, sau polimorf farmaceutic acceptabili ai acestuia și în care malignitatea hematologică este o malignitate caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1.

5 Se descriu aici metode de tratare a malignităților hematologice prin administrarea la un subiect a unei combinații de inhibitor al IDH1 mutante cu un agent de demetilare a ADN-ului. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

10 Se descrie aici o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect, a unei cantități terapeutic eficace de (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamide, sau o sare, solvat, tautomer, sereiozomer, izotopolog, sau polimorf farmaceutic acceptabili
15 ai acestuia (COMPUSUL 2), și unui agent de demetilare a ADN-ului. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, agentul de demetilare a ADN-ului este un analog al citidinei.

20 Într-una din concretizări, analogii citidinei utili în metodele furnizate aici, includ, dar nu se limitează la, 5-azacitidină (azacitidină), 5-azadeoxicitidină (decitabină), citarabină, pseudoizocitidină, gemcitabină, zebularină, FCdR, Emtriva, 5,6-dihidro-5-azacitidină și procaină. Într-una din concretizări, analogul citidinei este decitabină sau azacitidină. Într-una din concretizări, analogul citidinei este azacitidină.

25 Se descrie aici o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

30 Se descrie aici o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficace de COMPUS 2 și un analog al citidinei. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o
35 malignitate hematologică avansată.

Se descrie aici o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficace de
40 COMPUS 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

45 Se descrie aici o metodă de tratare a tumorilor solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2 și un agent de demetilare a ADN-ului.

50 Se descrie aici o metodă de tratare a tumorilor solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2 și azacitidină.

Se descrie aici o metodă de tratare a tumorilor solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de

prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de COMPUS 2 și azacitidină.

Se descrie aici a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de COMPUS 2 și un analog al citidinei.

Se descrie aici a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de COMPUS 2 și azacitidină.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1A ilustrează schema de combinație cu COMPUSUL 2 și azacitidină pentru tratamentul succesiv: 3 zile (QDx3) de pre-tratament cu azacitidină (AZA), urmat de tratamentul cu COMPUSUL 2 timp de 7 zile, urmat de eritropoietină (EPO) + COMPUSUL 2 timp de încă 7 zile. Celulele au fost recoltate în ziua 18 și supuse la diferite analize de punct final, pentru monitorizarea diferențierii și morții. **FIG. 1B** ilustrează schema de combinație dintre COMPUSUL 2 și azacitidină pentru tratamentul simultan: tratament timp de 7 zile cu combinație de azacitidină și COMPUSUL 2, urmat de 7 zile tratament cu azacitidină, COMPUSUL 2 și EPO. Celulele au fost recoltate în ziua 14 și supuse la diferite analize de punct final, pentru monitorizarea diferențierii și morții.

FIG. 2A ilustrează efectul azacitidinei, COMPUSULUI 2 și unei combinații simultane de azacitidină și COMPUSUL 2 asupra culorii peletei de celule, cu culoarea roșie indicând hemoglobinizarea. Azacitidina a avut un efect slab sau absent asupra culorii peletei de celule; cu toate acestea, cu combinația de azacitidină + COMPUSUL 2, colorarea/hemoglobinizarea a fost notabil mai mare decât cu COMPUSUL 2 singur. **FIG. 2B** ilustrează un efect de diferențiere similar cu o schemă succesivă a azacitidinei și COMPUSULUI 2. **FIG. 2C** ilustrează efectul schemelor de administrare concurentă și succesivă asupra markerului de diferențiere CD235a (Glicoforina A). Expresia intensificată a CD235a a fost observată în celulele tratate cu o combinație simultană de azacitidină + COMPUSUL 2, comparativ cu agenți unici.

FIG. 3A ilustrează efectul asupra exprimării ARN-ului al markerului de diferențiere HBG cu agenții unici azacitidină și COMPUS 2, și combinație simultană de azacitidină + COMPUS 2. **FIG. 3B** ilustrează efectul asupra exprimării ARN-ului al markerului de diferențiere KLF1 cu agenții unici azacitidină și COMPUS 2, și combinația simultană de azacitidină + COMPUS 2. **FIG. 3C** ilustrează efectul asupra exprimării ARN-ului al markerului de diferențiere HBG cu agenții unici AZA și COMPUS 2, și combinația succesivă de azacitidină + COMPUS 2. **FIG. 3D** ilustrează efectul asupra exprimării ARN-ului al markerului de diferențiere KLF1 cu agenții unici azacitidină și COMPUS 2, și combinația simultană de azacitidină + COMPUS 2.

FIG. 4 ilustrează efectul combinației de azacitidină și COMPUS 2 asupra creșterii și apoptozei în timp real ale celulelor TF-1 R132H.

FIG. 5 este o difractogramă în pulbere de raze X (XPRD) a COMPUSULUI 2 forma 1.

FIG. 6 este un profil de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) al COMPUSULUI 2 forma 1.

FIG. 7 este un profil de analiză termică gravimetrică (TGA) al COMPUSULUI 2 forma 1.

FIG. 8 este o difractogramă în pulbere de raze X (XPRD) al COMPUSULUI 2 forma 2.

FIG. 9 este un profil de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) al COMPUSULUI 2 forma 2.

FIG. 10 este un profil de analiză termică gravimetrică (TGA) al COMPUSULUI 2 forma 2.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Detaliile construcției și aranjamentul componentelor prezentate în descrierea care urmează sau ilustrate în desene nu se intenționează să fie limitatoare. Alte concretizări și diferite moduri de a practica invenția sunt incluse în mod expres. De asemenea, frazeologia și terminologia utilizate aici sunt pentru scopul descrierii, și nu ar trebui privite ca limitatoare. Utilizarea lui "incluzând," "cuprinzând," sau "având," "conținând", "implicând", și variațiilor acestora de aici, este intenționată să cuprindă articolele listate de aici înainte și echivalentele acestora, precum și termenii adiționali.

Definiții:

Termenul "inhibitor al IDH1 mutante" sau "inhibitor al IDH1 mutantă/mutante" înseamnă o moleculă, de ex. o polipeptidă, peptidă, sau moleculă mică (de ex., o moleculă mai mică de 1000 daltoni), sau aptamer, care se leagă la o subunitate de IDH1 mutantă și inhibă neo-activitatea, de ex. prin inhibarea formării unui dimer, de ex., unui homodimer al subunităților IDH1 mutante sau un heterodimer al unei subunități mutante și de tip sălbatic. În unele concretizări, inhibarea neo-activității este cel puțin 60%, 70%, 80%, 90%, 95% sau 99% comparativ cu activitatea în absența inhibitorului IDH1 mutante. Într-una din concretizări, inhibitorul IDH1 mutante este COMPUSUL 2.

Termenul "nivele ridicate de 2HG" înseamnă că 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% sau mai mult 2HG este prezent într-un subiect care poartă o alelă IDH1 mutantă, decât este prezent într-un subiect care nu poartă o alelă IDH1 mutantă.

Termenul "nivele ridicate de 2HG" se poate referi la cantitatea de 2HG dintr-o celulă, dintr-o tumoare, dintr-un organ care cuprinde o tumoare, sau dintr-un lichid corporal.

Termenul "lichid corporal" include unul sau mai multe dintre lichidul amniotic care înconjoară un făt, umoarea apoasă, sângele (de ex., plasma sangvină), serul, lichidul cefalorahidian, cerumenul, chimul, lichidul Cowper, ejaculatul feminin, lichidul interstițial, limfa, laptele, mucusul (de ex., drenajul nazal sau flegma), lichidul pleural, puroiul, saliva, sebumul, sperma, serul, transpirația, lacrimile, urina, secrețiile vaginale sau voma.

Termenii "inhibă" sau "previne" includ inhibiția și prevenirea complete și parțiale. Un inhibitor poate inhiba complet sau parțial ținta intenționată.

Termenul "subiect" este intenționat a include animale umane și neumane. Subiecți umani exemplificativi includ un pacient uman (denumit pacient), care are o tulburare, de ex., o tulburare descrisă aici, sau un subiect normal. Termenul "animale neumane" dintr-unul din aspectele invenției include toate vertebratele, de ex., non-mamiferele (cum ar fi păsări, amfibieni, reptile) și mamifere, cum ar fi primatele neumane, animalele domestice și/sau animalele utile în agricultură, de ex., oi, câini, pisici, vaci, porci, etc.

Termenul "tratează" înseamnă scade, suprimă, atenuează, diminuează, oprește sau stabilizează dezvoltarea sau progresul unei boli/tulburări (de ex., o malignitate hematologică, incluzând o malignitate hematologică avansată, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), sau o tumoră solidă, incluzând gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1), scade severitatea bolii/tulburării, sau îmbunătățește simptomele asociate cu boala/tulburarea.

O cantitate de compus, incluzând o sare, solvat, tautomer, stereoisomer, izotopolog, prodrug sau polimorf farmaceutic acceptabili ai acestuia, eficace pentru a trata o tulburare, sau o „cantitate terapeutică eficace” sau o „doză terapeutică eficace”, se referă la o cantitate de compus, incluzând o sare, solvat, tautomer, stereoisomer, izotopolog, prodrug, sau polimorf farmaceutic acceptabili ai acestuia, care este eficace, după o administrare unică sau multiplă la un subiect, în tratarea unei celule, sau în vindecarea, atenuarea, calmarea sau îmbunătățirea unui subiect cu o tulburare dincolo de cea așteptată în absența unui asemenea tratament.

Termenul "co-administrare" așa cum se utilizează aici în raport cu agenți terapeutici adiționali pentru cancer, înseamnă că agentul adițional terapeutic pentru cancer poate fi administrat împreună cu un compus furnizat aici ca parte a unei singure forme dozate (cum ar fi o compoziție cuprinzând un compus și un al doilea agent terapeutic așa cum a fost descris mai sus), sau ca forme dozate separate, multiple. Ca alternativă, agentul terapeutic adițional pentru cancer poate fi administrat înainte de, împreună cu, sau după, administrarea unui compus furnizat aici. Într-un asemenea tratament terapeutic combinat, compușii furnizați aici și al doilea unul sau mai mulți agenți terapeutici, sunt administrați prin metode convenționale. Administrarea unei compoziții cuprinzând un compus furnizat aici și un al doilea agent terapeutic la un subiect, nu împiedică administrarea separată a aceluia același agent terapeutic, sau icărui al doilea agent terapeutic sau oricărui compus furnizat aici la subiectul menționat în alt moment de timp din cursul unui tratament. Termenul "co-administrare", așa cum se utilizează aici în raport cu un tratament adițional pentru cancer, înseamnă că tratamentul adițional pentru cancer poate avea loc înainte de, consecutiv cu, concomitent cu, sau după, administrarea unui compus furnizat aici.

Termenul "agent de demetilare a ADN-ului" se referă la un agent care inhibă transferul unei grupe metil la ADN. Într-una din concretizări, agentul de demetilare a ADN-ului este un analog al citidinei.

Termenul "un analog al citidinei" la care se face referire aici este destinat a cuprinde baza liberă a analogului citidinei, sau o sare, solvat, hidrat, co-cristal, complex, prodrug, precursor, metabolit, și/sau derivat al acestuia. În anumite concretizări, un analog al citidinei la care se face referire aici cuprinde baza liberă a analogului citidinei, sau o sare, solvat, hidrat, co-cristal sau complex al acestuia. În anumite concretizări, un analog al citidinei la care se face referire aici cuprinde baza liberă a analogului citidinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă, solvat, sau hidrat al acestuia.

Termenul "substanțial lipsit de alți stereoisomeri", așa cum se utilizează aici, înseamnă un preparat îmbogățit într-un compus care are o stereochimie selectată la unul sau mai multe stereocentre selectate, cu cel puțin aproximativ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, sau 99%.

Termenul "îmbogățit" înseamnă că cel puțin procentul desemnat dintr-un preparat, este compusul care are stereochimia selectată la unul sau mai multe stereocentre selectate.

Termenul "cristalin" se referă la un solid care are o structură chimică foarte regulată. În special, un COMPUS 2 cristalin poate fi produs sub forma uneia sau mai multor forme cristaline ale COMPUSULUI 2. Pentru scopurile acestei cereri, termenii "formă cristalină", "formă cristalină unică" și "polimorf" sunt sinonime; termenii disting între cristale care au proprietăți diferite (de ex., diferite modele

de XRPD și/sau diferite rezultate ale scanării DSC). Termenul "polimorf" include pseudopolimorfi, care sunt solvați în mod obișnuit diferiți ai unui material, și astfel proprietățile acestora diferă una de alta. Astfel, fiecare polimorf distinct și pseudopolimorf distinct ai COMPUSULUI 2 este considerat a fi o formă cristalină unică distinctă aici.

Termenul "substanțial cristalin" se referă la forme care pot fi cel puțin un procent particular de greutate cristalină. Procentele de greutate particulare sunt 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, sau orice procent între 10% și 100%. În unele concretizări, substanțial cristalin se referă la un compus 2 care este cel puțin 70% cristalin. În alte concretizări, substanțial cristalin se referă la un compus 2 care este cel puțin 90% cristalin.

Termenul "izolat" se referă la forme care pot fi cel puțin un procent de greutate particular al unei forme cristaline particulare a compusului. Procente de greutate particulare sunt 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, sau orice procent între 90% și 100%.

Termenul "solvat sau solvata" înseamnă o asociere fizică a unui compus, incluzând o formă cristalină a acestuia, din această invenție, cu una sau mai multe molecule de solvent. Această asociere fizică include legătura de hidrogen. În anumite cazuri, solvatul va putea fi izolat, de exemplu atunci când una sau mai multe molecule de solvent sunt încorporate în rețeaua cristalină a solidului cristalin. "Solvat sau solvata" cuprinde solvații în fază de soluție și izolabili. Solvați reprezentativi includ, de exemplu, hidrat, etanolați sau metanolați.

Termenul "hidrat" este un solvat în care molecula de solvent este H₂O care este prezentă într-o cantitate definită stoichiometric, și de exemplu poate include hemihidrat, monohidrat, dihidrat, sau trihidrat.

Termenul "amestec" este utilizat pentru a se referi la elementele combinate ale amestecului, indiferent de starea de fază a combinației (de ex., lichid sau lichid/ cristalin).

Termenul "însămânțare" este utilizat pentru a se referi la adăugarea unui material cristalin, pentru a iniția recristalizarea sau cristalizarea.

Termenul "anti-solvent" este utilizat pentru a se referi la un solvent în care compușii, incluzând formele cristaline ale acestora, sunt slab solubili.

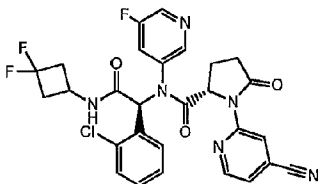
Termenul "purător sau adjuvant farmaceutic acceptabili" se referă la un purător sau adjuvant care pot fi administrați la un subiect, împreună cu un compus dintr-un aspect al acestei invenții, și care nu distruge activitatea farmacologică a acestuia și este netoxic atunci când este administrat în doze suficiente pentru a livra o cantitate terapeutică de compus.

Termenul "sare farmaceutic acceptabilă" așa cum se utilizează aici, se referă la săruri de adiție a acizilor sau bazelor ale compusului la care se referă termenul. Exemple de săruri farmaceutic acceptabile sunt discutate în Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Termenul "aproximativ" înseamnă în jurul a, în regiunea de, în mare, sau aproape. Atunci când termenul "aproximativ" este utilizat împreună cu un interval numeric, acesta modifică acel interval prin prelungirea granițelor peste și sub valorile numerice date. În general, termenul "aproximativ" este utilizat aici pentru a modifica o valoare numerică peste și sub valoarea dată cu o variație de 10%.

Compușii

COMPUSUL 2 este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamida, o sare, solvat, tauomer, stereoizomer, izotopolog sau polimorf farmaceutic acceptabili ai acestuia. COMPUSUL 2 are următoarea structură chimică:



COMPUSUL 2 poate cuprinde una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, H poate fi sub orice formă izotopică ("izotopolog"), incluzând ¹H, ²H (D sau deuteriu), și ³H (T sau tritiu); C poate fi sub orice formă izotopică, incluzând ¹²C, ¹³C, și ¹⁴C; O poate fi sub orice formă izotopică, incluzând ¹⁶O și ¹⁸O; și altele asemănătoare. De exemplu, COMPUSUL 2 este îmbogățit într-o formă izotopică specifică a H, C și/sau O cu cel puțin aproximativ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, sau 99%.

COMPUSUL 2 în anumite concretizări poate fi de asemenea reprezentat prin multiple forme tautomerice, în asemenea cazuri, un aspect al invenției include în mod expres toate formele tautomerice ale compusului 2 descrise aici, chiar dacă o singură formă tautomerică poate fi reprezentată (de ex., tautomerii ceto-enol). Toate aceste forme izomere ale COMPUSULUI 2 sunt incluse în mod expres aici.

Sinteza COMPUSULUI 2 este descrisă în cererea de brevet US publicată US-2013-0190249-A1 publicată în 25 iulie 2013.

5 Poate fi convenabil sau dezirabil să se prepare, purifice și/sau manipuleze o sare corespunzătoare a COMPUSULUI 2, de exemplu, o sare farmaceutic acceptabilă. Exemple de săruri farmaceutic acceptabile sunt discutate în Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

10 De exemplu, dacă COMPUSUL 2 este anionic, sau are o grupă funcțională care poate fi anionică (*de ex.*, -NH- poate fi —N-), atunci o sare poate fi formată cu un cation adecvat. Exemple de cationi anorganici adecvați includ, dar nu se limitează la, cationi de metale alcaline, cum ar fi Na⁺ și K⁺, cationi de metale alcalino-pământoase, cum ar fi Ca²⁺ și Mg²⁺, și alți cationi, cum ar fi Al³⁺. Exemple de unii ioni de amoniu substituiți adecvat sunt cei derivați de la: etilamină, dietilamină, diciclohexilamină, trietilamină, butilamină, etilendiamină, etanolamină, dietanolamină, piperazină, benzilamină, fenilbenzilamină, colină, meglumină, și trometamină, precum și aminoacizi, cum ar fi lizină și arginină. Un exemplu de ion de amoniu cuaternar obișnuit este N(CH₃)₄⁺.

15 Dacă COMPUSUL 2 este cationic, sau are o grupă funcțională care poate fi cationică (*de ex.*, -NHR poate fi —NH₂R⁺), atunci o sare poate fi formată cu un anion adecvat. Exemple de anioni anorganici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați de la următorii acizi anorganici: clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric, sulfuros, nitric, nitros, fosforos și fosforic.

20 Exemple de anioni organici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați de la următorii acizi organici: 2-acetoxibenzoic, acetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camforsulfonic, cinnamic, citric, edetic, ethanedisulfonic, ethanesulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glicolic, hidroximaleic, hidroxinaftalen carboxilic, isetionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantotenic, fenilacetic, fenilsulfonic, propionic, piruvic, salicilic, stearic, succinic, sulfanilic, tartric, toluensulfonic, și valeric. Exemple de anioni organici polimerici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați de la următorii acizi polimerici: acidul tanic, carboximetil celuloza.

30 COMPUSUL 2 pentru utilizare în metodele și compozițiile farmaceutice furnizate aici, include, de aceea, COMPUSUL 2 însuși, precum și sărurile, solvații, tautomerii, stereoizomerii, izotopologii, prodrogurile sau polimorfii acestuia farmaceutic acceptabili. COMPUSUL 2 furnizat aici poate fi modificat și convertit la un prodrog, prin atașarea funcționalităților adecvate, pentru a intensifica proprietățile biologice, *de ex.*, țintirea unui țesut particular. Asemenea modifiții (adică, prodroguri) sunt cunoscute în domeniu, și le includ pe cele care cresc penetrarea biologică într-un compartiment biologic dat (*de ex.*, sânge, sistem limfatic, sistem nervos central), cresc disponibilitatea orală, cresc solubilitatea pentru a permite administrarea prin injecție, modifică metabolismul și modifică viteza de excreție. Exemple de prodroguri includ esteri (*de ex.*, fosfați, esteri ai aminoacizilor (*de ex.*, valină)), carbamați și alți derivați farmaceutic acceptabili, care, după administrarea la un subiect, sunt capabili de a furniza compuși activi.

40 S-a descoperit că COMPUSUL 2 poate exista sub o varietate de forme solide. Într-una din concretizări, furnizate aici sunt formele solide care includ forme de cristal pur. Într-o altă concretizare, sunt furnizate aici forme solide care includ forme solvate și forme amorfe. Dezvăluirea de față furnizează anumite forme solide ale COMPUSULUI 2. În anumite concretizări, dezvăluirea de față furnizează compoziții cuprinzând COMPUSUL 2 sub o formă descrisă aici. În unele concretizări ale compozițiilor furnizate, COMPUSUL 2 este prezent sub formă de amestec de una sau mai multe forme solide; în unele concretizări ale compozițiilor furnizate, COMPUSUL 2 este prezent sub formă unică.

45 Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 este o formă cristalină unică, sau oricare dintre formele cristaline unice descrise aici. Sinteza formelor cristaline ale COMPUSULUI 2 este descrisă în publicațiile internaționale de brevet WO 2015/138837 și WO 2015/138839, ambele publicate în 17 septembrie 2015. Se furnizează de asemenea compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin un purtător sau diluant farmaceutic acceptabili; și COMPUSUL 2, în care COMPUSUL 2 este o formă cristalină unică, sau oricare dintre formele cristaline care sunt descrise aici. Se furnizează de asemenea utilizări ale COMPUSULUI 2, în care COMPUSUL 2 este o formă cristalină unică, sau oricare dintre formele cristaline unice descrise aici, pentru a prepara o compoziție farmaceutică.

50 Furnizat aici este un sortiment de informații de caracterizare pentru a descrie formele cristaline ale COMPUSULUI 2. Ar trebui înțeles, cu toate acestea, că nu toate aceste informații sunt necesare pentru un specialist din domeniu pentru a determina că o asemenea formă particulară este prezentă într-o compoziție dată, ci că determinarea unei forme particulare poate fi realizată utilizând orice porțiune a informațiilor de caracterizare pe care un specialist din domeniu o recunoaște ca suficientă pentru a stabili prezența unei forme particulare, *de ex.* chiar și un singur pic distinctiv poate fi suficient pentru ca un specialist din domeniu să aprecieze că este prezentă o formă particulară.

60 Într-una din concretizări, cel puțin un procent de greutate particular al COMPUSULUI 2 este cristalin. Procentele de greutate particulare pot fi 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%,

85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, sau orice procent între 10% și 100%. Atunci când un procent de greutate particular al COMPUSULUI 2 este cristalin, ceea ce rămâne din compusul 2 este forma amorfă a COMPUSULUI 2. Exemple nelimitative de COMPUS 2 cristalin includ o formă cristalină unică a compusului 1 sau un amestec de forme cristaline unice diferite. În unele concretizări, COMPUSUL 2 este cel puțin 90% din greutate cristalin. În alte concretizări, COMPUSUL 2 este cel puțin 95% din greutate cristalin.

Într-o altă concretizare, un procent de greutate particular al compusului 2 cristalin este o formă cristalină unică specifică, sau o combinație de forme cristaline unice. Procentele de greutate particulare pot fi 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, sau orice procent între 10% și 100%. Într-o altă concretizare, COMPUSUL 2 este cel puțin 90% din greutate o formă cristalină unică. Într-o altă concretizare, COMPUSUL 2 este cel puțin 95% din greutate o formă cristalină unică.

În descrierea care urmează a COMPUSULUI 2, concretizările invenției pot fi descrise cu referire la o formă cristalină particulară a COMPUSULUI 2, după cum este caracterizată prin una sau mai multe proprietăți așa cum au fost discutate aici. Descrierile care caracterizează formele cristaline pot fi de asemenea utilizate pentru a descrie amestecul de forme cristaline diferite care pot fi prezente într-un compus 2 cristalin. Cu toate acestea, formele cristaline particulare ale COMPUSULUI 2 pot fi de asemenea caracterizate prin una sau mai multe caracteristici ale formei cristaline așa cum a fost descrisă aici, cu sau fără referire la o formă cristalină particulară.

Formele cristaline sunt ilustrate suplimentar prin descrieri detaliate și exemple ilustrative date mai jos. Picurile de XRPD descrise în tabelele 1 și 2 pot varia cu $\pm 0,2^\circ$, depinzând de instrumentul utilizat pentru a obține datele. Intensitatea picurilor de XRPD descrise în tabelele 1 și 2 poate varia cu 10%.

Forma 1

Într-una din concretizări, o formă cristalină unică, Forma 1, a COMPUSULUI 2, este caracterizată printr-un spectru de difracție de raze X în pulbere (XRPD) prezentat în FIG. 5, și datele prezentate în tabelul 1, obținute utilizând o radiație CuK α . Într-o concretizare particulară, polimorful poate fi caracterizat prin unul sau mai multe dintre picurile luate din FIG. 5, după cum este prezentat în tabelul 1. De exemplu, polimorful poate fi caracterizat prin una, sau două, sau trei, sau patru, sau cinci, sau șase, sau șapte, sau opt, sau nouă dintre picurile prezente în tabelul 1.

Tabelul 1

Unghiul 2-Theta°	Intensitatea %
8,6	90,3
13,2	60,0
15,6	85,5
18,5	72,5
19,6	31,5
20,6	71,6
21,6	100,0
26,4	64,2
27,3	45,6

Într-o altă concretizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin picurile identificate la unghiurile 2 θ de 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6, și 26,4°. Într-o altă concretizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin picurile identificate la unghiurile 2 θ de 8,6, 15,6, 18,5, și 21,6°.

Într-o altă concretizare, Forma 1 poate fi caracterizată profilul de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) prezentat în FIG. 6. Graficul DSC reprezintă grafic fluxul de căldură în funcție de temperatura de la o probă, viteza de schimbare a temperaturii fiind aproximativ 10 °C /min. Profilul este caracterizat printr-o tranziție endotermă cu o temperatură de debut de aproximativ 140,1°C, cu o topire la aproximativ 149,9°C.

Într-o altă concretizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin analiza termică gravimetrică (TGA) prezentată în FIG. 7. Profilul de TGA reprezintă grafic procentul de pierdere de greutate al probei în funcție de temperatură, viteza de schimbare a temperaturii fiind aproximativ 10 °C /min. Pierdere de greutate reprezintă o pierdere de aproximativ 0,44% din greutatea probei, pe măsură ce temperatura se schimbă de la aproximativ 29,0°C la 125,0°C.

Forma 2

Într-una din concretizări, o formă cristalină unică, Forma 2, a COMPUSULUI 2 este caracterizată printr-un spectru de difracție de raze X în pulbere (XRPD) prezentat în FIG. 8, și datele prezentate în tabelul 2, obținute utilizând o radiație CuK α . Într-o concretizare particulară, polimorful poate fi caracterizat prin unul sau mai multe dintre picurile luate din FIG. 8, după cum este prezentat în tabelul 2. De exemplu, polimorful poate fi caracterizat prin una, sau două, sau trei, sau patru, sau cinci, sau șase, sau șapte, sau opt, sau nouă, sau zece, dintre picurile prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Unghiul 2-Theta°	Intensitate %
9,8	85,6
11,6	100,0
14,9	11,4
16,5	15,3
19,6	75,2
20,1	7,3
22,5	32,6
23,0	69,4
25,0	8,9
31,4	22,0

Într-o altă concretizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin picurile identificate la unghiurile 2 θ de 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0, și 31,4°. Într-o altă concretizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin picurile identificate la unghiurile 2 θ de 9,8, 11,6, 19,6, și 23,0°.

Într-o altă concretizare, Forma 2 poate fi caracterizată profilul de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) prezentat în FIG. 9. Graficul DSC reprezintă grafic fluxul de căldură în funcție de temperatura de la o probă, viteza de schimbare a temperaturii fiind aproximativ 10 °C /min. Profilul este caracterizat printr-o tranziție endotermă cu o temperatură de debut de aproximativ 62,7°C cu o topire la aproximativ 72,5°C, și o tranziție endotermă cu o temperatură de debut de aproximativ 145,6°C cu o topire la aproximativ 153,6°C.

Într-o altă concretizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin analiza termică gravimetrică (TGA) prezentat în FIG. 10. Profilul de TGA reprezintă grafic procentul de pierdere de greutate al probei în funcție de temperatură, viteza de schimbare a temperaturii fiind aproximativ 10 °C /min. Pierdere de greutate reprezintă o pierdere de aproximativ 0,57 % din greutatea probei, pe măsură ce temperatura se schimbă de la aproximativ 29,3°C la 170,3°C.

Alte concretizări se referă la o formă cristalină unică a COMPUSULUI 2, caracterizată printr-o combinație a caracteristicilor menționate mai sus alte oricăroră dintre formele cristaline unice discutate aici. Caracterizarea poate fi prin orice combinație de unul sau mai multe XRPD, TGA și DSC descrise pentru un polimorf particular. De exemplu, forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 poate fi caracterizată prin orice combinație de rezultate de XRPD care privesc poziția picurilor majore dintr-o scanare de XRPD; și/sau orice combinație de unul sau mai mulți dintre parametrii care derivă de la datele obținute de la o scanare de XRPD. Forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 poate fi de asemenea caracterizată prin determinări de TGA ale pierderii de greutate asociate cu o probă într-un interval de temperatură desemnat; și/sau temperatura la care începe o tranziție de pierdere de greutate particulară. Determinările de DSC ale temperaturii asociate cu fluxul de căldură maxim în timpul unei tranziții de flux de căldură și/sau temperatura la care o probă începe să sufere o tranziție de flux de căldură poate de asemenea să caracterizeze forma cristalină. Schimbarea de greutate dintr-o probă, și/sau schimbarea sorbției/desorbției apei per moleculă de compus 2 așa cum a fost determinat prin măsurători de sorbție/desorbție a apei pe un interval de umiditate relativă (de ex., de la 0% la 90%) poate de asemenea să caracterizeze o formă cristalină unică a COMPUSULUI 2.

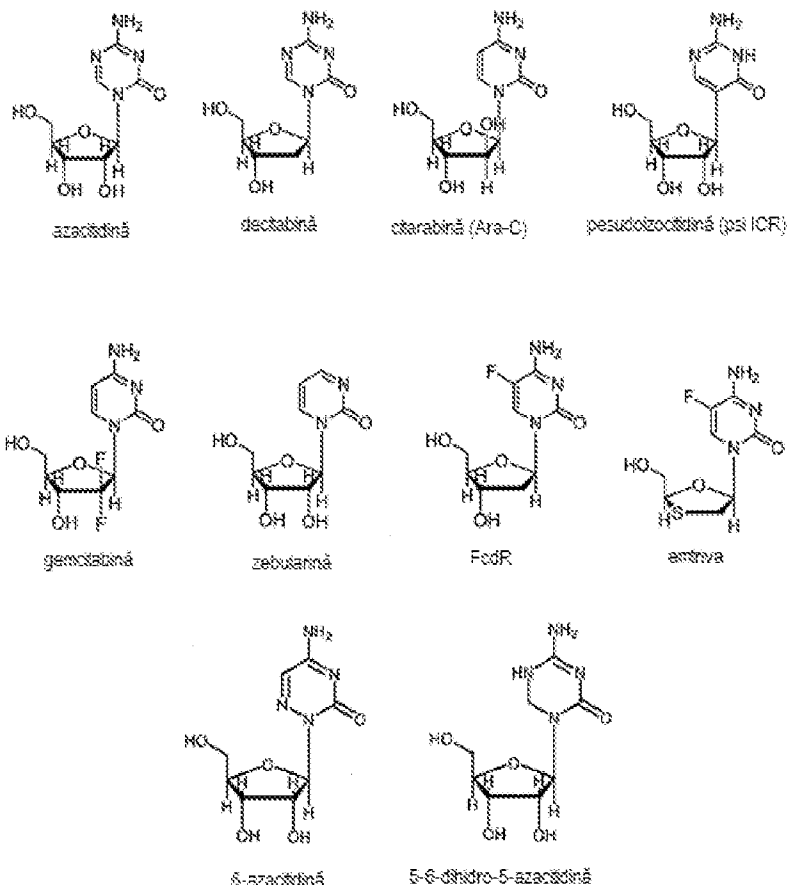
Agenții de demetilare a ADN-ului

Într-una din concretizări, metodele furnizate aici cuprind administrarea sau co-administrarea unui sau mai multor agenți de demetilare a ADN-ului. Într-una din concretizări, agenții de demetilare a ADN-ului sunt analogi ai citidinei. În anumite concretizări, analogul citidinei este azacitidină) sau 5-aza-2'-deoxicitidină (decitabină). În anumite concretizări, analogul citidinei este azacitidină. În anumite concretizări, analogul citidinei este 5-aza-2'-deoxicitidină (decitabină). În anumite concretizări, analogul citidinei este, de exemplu: 1- β -D-arabinofuranozilcitozină (citarabină sau ara-C); pseudoizo-citidină (psi

ICR); 5-fluoro-2'-deoxicitidină (FCdR); 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidină (gemcitabină); 5-aza-2'-deoxi-2',2'-difluorocitidină; 5-aza-2'-deoxi-2'-fluorocitidină; 1-β-D-ribofuranosil-2(1H)-pirimidinonă (zebularină); 2',3'-dideoxi-5-fluoro-3'-tiacitidină (emtriva); 2'-ciclocitidină (ancitabină); 1-β-D-arabinofuranosil-5-azacitozină (fazarabină sau ara-AC); 6-azacitidină (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidină (dH-aza-CR);

5 N⁴-pentiloxi-carbonil-5'-deoxi-5-fluorocitidină (capecitabină); N⁴-octadecil-citarabină; sau acid elaidic citarabină. În anumite concretizări, analogii citidinei includ orice compus care este structural înrudit cu citidina sau cu deoxicitidina, și mimează funcțional, și/sau antagonizează acțiunea citidinei sau a deoxicitidinei.

În anumite concretizări, analogi exemplificativi ai citidinei au structurile furnizate mai jos:



Analogii citidinei pentru utilizare în metodele furnizate aici pot fi preparați utilizând metode și proceduri de sinteză la care se face referire aici, sau care sunt disponibile în alt fel în literatură. De exemplu, metode particulare pentru sinteza azacitidinei și decitabinei sunt dezvăluite de exemplu în U.S. Patent No. 7,038,038 și în referințele discutate aici.

Alți analogi ai citidinei pentru utilizare în metodele furnizate aici pot fi preparați, *de ex.*, utilizând proceduri cunoscute în domeniu, sau pot fi cumpărați de la o sursă comercială. Într-una din concretizări, analogii citidinei pentru utilizare în metodele furnizate aici pot fi preparați sub o formă solidă specială (*de ex.*, formă amorfă sau cristalină). *Vezi, de ex.*, U.S. Patent 6,887,855, publicat în 8 mai 2005 și U.S. Patent 6,943,249, publicat în 13 septembrie 13, 2005.

Într-una din concretizări, analogul citidinei utilizat în metodele furnizate aici este o bază liberă, sau o sare sau solvat farmaceutic acceptabili ai acestuia. Într-una din concretizări, baza liberă sau sarea sau solvatul farmaceutic acceptabili este un solid în formă amorfă. Într-o altă concretizare, baza liberă sau sarea sau solvatul farmaceutic acceptabili sunt un solid sub formă cristalină. De exemplu, concretizări particulare furnizează azacitidină și decitabină sub formă solidă, care pot fi preparate, de exemplu, în conformitate cu metodele descrise în U.S. Patent Nos. 6,887,855; 6,943,249; 7,038,038; 7,078,518; 7,192,781; 7,772,199 și U.S. Patent Application Publication Nos. 2005/027675.

În alte concretizări, azacitidina și decitabina sub forme solide pot fi preparate utilizând alte metode cunoscute în domeniu.

Într-una din concretizări, analogul citidinei utilizat în metodele furnizate aici este o sare farmaceutic acceptabilă a analogului citidinei, care include, dar nu se limitează la, sărurile acetat, adipat,

alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat (besilat), bisulfat, butirat, citrat, camforat, camforsulfonat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, 1,2-etandisulfonat (edisilat), etansulfonat (esilat), format, fumarat, glucoheptanoat, glicerofosfat, glicolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, clorhidrat, bromhidrat, iodhidrat, 2-hidroxi-etansulfonat, lactat, maleat, malonat, metansulfonat (mesilat), 2-naftalensulfonat (napsilat), nicotinat, nitrat, oxalat, palmoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, salicilat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, tosilat, sau undecanoat.

Azaciditina este 4-amino-1-β-D-ribofuranozil-s-triazin-2(1*H*)-onă, cunoscută de asemenea sub denumirea de VIDAZA® (Celgene Corporation). Formula empirică a acesteia este C₈H₁₂N₄O₅, greutatea moleculară este 244. Azaciditina este un solid de la alb la albicios, care este insolubil în acetonă, etanol și metil cetonă; slab solubil în etanol/apă (50/50), propilen glicol și polietilen glicol; slab solubil în apă, octanol saturat cu apă, 5% dextroză în apă, N-metil-2-pirolidonă, ser fiziologic și 5% Tween 80 în apă, și solubil în dimetilsulfoxid (DMSO).

VIDAZA® este aprobat pentru tratamentul pacienților cu MDS de risc ridicat. Este furnizat sub formă sterilă pentru reconstituire ca suspensie pentru injecție subcutanată, sau reconstituire sub formă de soluție cu diluare suplimentară pentru perfuzie intravenoasă. Flacoanele de VIDAZA® conțin 100 mg azaciditină și 100 mg manitol sub formă de pulbere liofilizată sterilă. Schema de dozare aprobată este o injecție subcutanată de două ori pe zi, sau odată pe zi perfuzie intravenoasă sau șapte zile consecutive dintr-un ciclu de tratament de 28 de zile.

Azaciditina orală este eficientă și sigură la pacienți cu sindromul mielodisplazic de risc scăzut (MDS) și leucemie mieloidă acută (AML). Într-una din concretizări, doza utilizată la pacienții cu MDS și AML este 300 mg odată pe zi, pe baza dozării prelungite (14 sau 21 de zile ale unui ciclu de tratament de 28 de zile). Într-una din concretizări, doza inițială de azaciditină orală este 120 mg, și doza maximă tolerată este 480 mg.

Decitabina este 4-amino-1-(2-deoxi-β-D-eritro-pentofuranozil)-1,3,5-triazin-2(1*H*)onă, cunoscută de asemenea sub denumirea de DACOGEN®. Formula empirică a acesteia este C₈H₁₂N₄O₄, greutatea moleculară este 228,21. Decitabina este o pulbere fină, de la albă la aproape albă, care este slab solubilă în etanol/apă (50/50), metanol/apă (50/50) și metanol; slab solubilă în apă, și solubilă în dimetilsulfoxid (DMSO).

DACOGEN™ este aprobat pentru tratament pentru pacienți cu sindroame mielodisplazice. Acesta este furnizat într-un flacon de sticlă incoloră transparentă sub formă de pulbere sterilă albă liofilizată pentru injecție. Fiecare 20 ml, sub formă de flacon cu doză unică conțin 50 mg decitabină, 68 mg fosfat monobazic de potasiu (dihidrogen fosfat de potasiu) și 11,6 mg clorură de sodiu.

Compoziții și căi de administrare

Se descrie aici o compoziție farmaceutică, cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de inhibitor al IDH1 mutante și un agent de demetilare a ADN-ului. Într-una din concretizări, inhibitorul IDH1 mutante este COMPUSUL 2.

Se descrie aici o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate terapeutic eficientă de COMPUS 2 și azaciditină.

Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 și azaciditina sunt formulate sub forma unei compoziții. Într-o altă concretizare, COMPUSUL 2 și azaciditina sunt formulate ca și compoziții separate.

Într-una din concretizări, compușii utilizați în metodele furnizate aici pot fi formulați împreună cu un purtător sau adjuvant farmaceutic acceptabili în compoziții farmaceutice acceptabile înainte de a fi administrați la un subiect. Într-o altă concretizare, asemenea compoziții farmaceutice acceptabile cuprind suplimentar agenți terapeutici suplimentari în cantități eficiente pentru obținerea unei moduli a unei boli sau a simptomelor bolii, incluzându-le pe cele descrise aici.

Purtătorii, adjuvanții, și vehiculele farmaceutice acceptabile care pot fi utilizați în compozițiile farmaceutice ale unui aspect al acestei invenții includ, dar nu se limitează la, schimbători de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitonă, sisteme de livrare a medicamentului auto-emulgatoare (SEDDS), cum ar fi d-α-tocoferol polietilenglicol 1000 succinat, surfactanți utilizați în formele farmaceutice dozate, cum r fi Tween-urile sau alte matrice de livrare polimerice similare, proteine serice, cum ar fi albumina serică umană, substanțe tampon, cum ar fi fosfați, glicină, acid sorbit, sorbat de potasiu, amestecuri de gliceride parțiale ale acizilor grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi protamină sulfat, hidrogen fosfat disodic, hidrogen fosfat potasic, clorură de sodiu, săruri de zinc, dioxid de siliciu coloidal, trisilicat de magneziu,

polivinil pirolidonă, substanțe pe bază de celuloză, polietilen glicol, carboximetil celuloză sodică, poliacrilați, ceruri, polimeri bloc polietilen-polioxipropilenă, polietilen glicol și grăsime din lână. Ciclodextrine, cum ar fi α-, β-, și γ-ciclodextrina, sau derivați modificați chimic, cum ar fi hidroxialchilciclodextrinele, incluzând 2- și 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinele, sau alți derivați dizolvați pot fi de asemenea utilizați în mod avantajos pentru a intensifica livrarea COMPUSULUI 2 descris aici.

Compoziția farmaceutică poate cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient. Compoziția farmaceutică care cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient poate fi pentru administrare orală. Excipientul

poate fi un diluant, un liant, un dezintegrant, un agent de umectare, un stabilizator, un agent de alunecare sau un lubrifiant.

Compoziția farmaceutică poate cuprinde COMPUSUL 2 și/sau azacitidină și un excipient. Compoziția farmaceutică care cuprinde COMPUSUL 2 și/sau azacitidină și un excipient, poate fi pentru administrare orală.

Formatele de livrare orală pentru COMPUSUL 2 și/sau azacitidină includ, dar nu se limitează la, comprimate, capsule, soluții, suspensii, și siropuri, și pot cuprinde de asemenea o mulțime de granule, perle, pulberi sau pelete, care pot fi încapsulate sau nu. Asemenea formate pot fi de asemenea cele la care se face referire aici sub denumirea de "miez al medicamentului", care conține COMPUSUL 2 și/sau azacitidină.

Concretizări particulare de aici furnizează forme dozate orale solide care sunt comprimate sau capsule. În anumite concretizări, formularea este un comprimat cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină. În anumite concretizări, formularea este o capsulă cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină. În anumite concretizări, comprimatele sau capsulele furnizate aici opțional cuprind unul sau mai mulți excipienți, cum ar fi, de exemplu, agenți de alunecare, diluanți, lubrifianți, coloranți, dezintegranti, agenți de granulare, agenți de legare, polimeri, și agenți de învelire. În anumite concretizări, formularea este un comprimat cu eliberare imediată. În anumite concretizări, formularea este un comprimat cu eliberare controlată, care eliberează ingredientul farmaceutic activ (API), *de ex.*, substanțial în stomac. În anumite concretizări, formularea este o capsulă de gelatină tare. În anumite concretizări, formularea este o capsulă de gelatină moale. În anumite concretizări, capsula este o capsulă de hidroxipropil metilceluloză (HPMC). În anumite concretizări, formularea este o capsulă cu eliberare imediată. În anumite concretizări, formularea este o capsulă cu eliberare imediată sau controlată, care eliberează API-ul, *de ex.*, substanțial în stomac. În anumite concretizări, formularea este un comprimat cu dezintegrare rapidă care se dizolvă substanțial în gură după administrarea. În anumite concretizări, concretizările de aici cuprind utilizarea COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratarea unei malignități, caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, în care compoziția este preparată pentru administrare orală.

Concretizări particulare de aici furnizează formulări farmaceutice (*de ex.*, formulări orale cu eliberare imediată și/sau formulări care eliberează API substanțial în stomac) cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină, care realizează o valoare particulară a AUC (*de ex.*, AUC(0-t) sau AUC(0-∞)) la subiect (*de ex.*, om) la care este administrată oral formularea. Concretizări particulare furnizează formulări orale care realizează o valoare a AUC de cel puțin aproximativ 25 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 50 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 75 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 100 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 150 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 200 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 250 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 300 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 350 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 400 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 450 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 500 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 550 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 600 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 650 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 700 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 750 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 800 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 850 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 900 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 950 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1000 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1100 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1200 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1300 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1400 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1500 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1600 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1700 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1800 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 1900 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 2000 ng-hr/mL, cel puțin aproximativ 2250 ng-hr/mL, sau cel puțin aproximativ 2500 ng-hr/mL. În concretizări speciale, determinarea AUC este obținută dintr-un profil farmacocinetic timp-concentrație obținut din probe de sânge de la animale sau voluntari umani după dozare.

Concretizări particulare de aici furnizează formulări farmaceutice (*de ex.*, formulări orale cu eliberare imediată și/sau formulări care eliberează API substanțial în stomac), cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină, care realizează o concentrație plasmatică maximă ("C_{max}") la subiectul la care formularea este administrată oral. Concretizări particulare furnizează formulări orale care ating o C_{max} a COMPUSULUI 2 și/sau analogului citidinei de cel puțin aproximativ 25 ng/mL, cel puțin aproximativ 50 ng/mL, cel puțin aproximativ 75 ng/mL, cel puțin aproximativ 100 ng/mL, cel puțin aproximativ 150 ng/mL, cel puțin aproximativ 200 ng/mL, cel puțin aproximativ 250 ng/mL, cel puțin aproximativ 300 ng/mL, cel puțin aproximativ 350 ng/mL, cel puțin aproximativ 400 ng/mL, cel puțin aproximativ 450 ng/mL, cel puțin aproximativ 500 ng/mL, cel puțin aproximativ 550 ng/mL, cel puțin aproximativ 600 ng/mL, cel puțin aproximativ 650 ng/mL, cel puțin aproximativ 700 ng/mL, cel puțin aproximativ 750 ng/mL, cel puțin aproximativ 800 ng/mL, cel puțin aproximativ 850 ng/mL, cel puțin aproximativ 900 ng/mL, cel puțin aproximativ 950 ng/mL, cel puțin aproximativ 1000 ng/mL, cel puțin aproximativ 1100 ng/mL, cel puțin aproximativ 1200 ng/mL, cel puțin aproximativ 1300 ng/mL, cel puțin aproximativ 1400 ng/mL, cel puțin aproximativ 1500 ng/mL, cel puțin aproximativ 1600 ng/mL, cel puțin aproximativ 1700

ng/mL, cel puțin aproximativ 1800 ng/mL, cel puțin aproximativ 1900 ng/mL, cel puțin aproximativ 2000 ng/mL, cel puțin aproximativ 2250 ng/mL, sau cel puțin aproximativ 2500 ng/mL.

Se descriu aici formulări farmaceutice (*de ex.*, formulări orale cu eliberare imediată și/sau formulări care eliberează API substanțial în stomac) cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină, care ating un timp particular până la concentrația plasmatică maximă ("Tmax") în subiectul la care formularea este administrată oral.

Se descriu formulări orale care ating un Tmax a analogului citidinei de mai puțin de aproximativ 10 min., mai puțin de aproximativ 15 min., mai puțin de aproximativ 20 min., mai puțin de aproximativ 25 min., mai puțin de aproximativ 30 min., mai puțin de aproximativ 35 min., mai puțin de aproximativ 40 min., mai puțin de aproximativ 45 min., mai puțin de aproximativ 50 min., mai puțin de aproximativ 55 min., mai puțin de aproximativ 60 min., mai puțin de aproximativ 65 min., mai puțin de aproximativ 70 min., mai puțin de aproximativ 75 min., mai puțin de aproximativ 80 min., mai puțin de aproximativ 85 min., mai puțin de aproximativ 90 min., mai puțin de aproximativ 95 min., mai puțin de aproximativ 100 min., mai puțin de aproximativ 105 min., mai puțin de aproximativ 110 min., mai puțin de aproximativ 115 min., mai puțin de aproximativ 120 min., mai puțin de aproximativ 130 min., mai puțin de aproximativ 140 min., mai puțin de aproximativ 150 min., mai puțin de aproximativ 160 min., mai puțin de aproximativ 170 min., mai puțin de aproximativ 180 min., mai puțin de aproximativ 190 min., mai puțin de aproximativ 200 min., mai puțin de aproximativ 210 min., mai puțin de aproximativ 220 min., mai puțin de aproximativ 230 min., sau mai puțin de aproximativ 240 min. În concretizări speciale, valoarea Tmax este măsurată de la timpul la care formularea este administrată oral.

Concretizări particulare de aici furnizează forme dozate orale, cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină, în care formele dozate orale, au un înveliș enteric. Concretizări particulare furnizează un înveliș enteric permeabil sau parțial permeabil (*de ex.*, "crăpat") cu pori. În concretizări speciale, comprimatul acoperit enteric permeabil sau parțial permeabil eliberează COMPUSUL 2 și/sau azacitidină în manieră cu eliberare imediată, substanțial în stomac.

Sunt furnizate aici forme dozate proiectate pentru a maximiza absorbția și/sau livrarea eficace a COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei după administrarea orală, *de ex.*, pentru eliberarea substanțial în stomac. În consecință, anumite concretizări de aici furnizează o formă dozată orală solidă a COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei, utilizând excipienți farmaceutici proiectați pentru eliberarea imediată a API după administrarea orală, *de ex.*, substanțial în stomac. Formulări cu eliberare imediată particulare cuprind o cantitate specifică de COMPUS 2 și/sau azacitidină și opțional unul sau mai mulți excipienți. În anumite concretizări, formularea poate fi un comprimat cu eliberare imediată sau o capsulă cu eliberare imediată (cum ar fi, *de ex.*, o capsulă de HPMC).

Sunt furnizate aici metode de fabricare a formulărilor furnizate aici, cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină furnizate aici (*de ex.*, formulări orale cu eliberare imediată și/sau formulări care eliberează API substanțial în stomac). În concretizări speciale, formulările furnizate aici pot fi preparate utilizând metode convenționale cunoscute specialiștilor din domeniul formulării farmaceutice, după cum a fost descris de ex. în manualele pertinente. *Vezi, de ex.*, REMINGTON, THE SCIENCE ȘI PRACTICE OF PHARMACY, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

În concretizări speciale, formulările furnizate aici (*de ex.*, formulările orale cu eliberare imediată, formulările care eliberează API substanțial în stomac, sau formulările cu dezintegrare rapidă care s dizolvă substanțial în gură) cuprind COMPUSUL 2 și/sau azacitidină într-o cantitate specifică. În concretizări speciale, cantitatea specifică a COMPUSULUI 2 și/sau azacitidină din formulare este, *de ex.*, aproximativ 10 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 20 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 40 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 60 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 80 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 120 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 140 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 160 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 180 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 220 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 240 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 260 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 280 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 320 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 340 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 360 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 380 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 420 mg. Într-una din

concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 440 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 460 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 480 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 1900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 2500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 3000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 4000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea specifică este aproximativ 5000 mg.

În anumite concretizări, formularea este un comprimat, în care comprimatul este fabricat utilizând proceduri și echipamente de prelucrare a comprimatelor recunoscute în domeniu, standard. În anumite concretizări, metoda de formare a comprimatelor este comprimarea directă a unei compoziții pulverulente, cristaline și/sau granulare, cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină singure sau în combinație cu unul sau mai mulți excipienți, cum ar fi, de exemplu, purtători, aditivi, polimeri, sau altele asemănătoare. În anumite concretizări, ca alternativă la comprimarea directă, comprimatele pot fi preparate utilizând granulara umedă sau procesul de granulare uscată. În anumite concretizări, comprimatele sunt turnate, mai degrabă decât comprimate, începând cu un material umed sau tractabil în alt fel. În anumite concretizări, sunt utilizate tehnicile de comprimare și granulare.

În anumite concretizări, formularea este o capsulă, în care capsulele pot fi fabricate utilizând proceduri și echipamente de prelucrare a capsulelor recunoscute în domeniu, standard. În anumite concretizări, capsulele moi de gelatină pot fi preparate, în care capsulele conțin un amestec de COMPUS 2 și/sau analog al citidinei și materiale de ulei vegetal sau neapoase, miscibile cu apa, cum ar fi, de exemplu, polietilen glicol și altele asemănătoare. În anumite concretizări, capsulele tari de gelatină pot fi preparate, conținând granule de COMPUS 2 și/sau analog al citidinei în combinație cu un purtător pulverulent solid, cum ar fi, de exemplu, lactoză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidon de cartofi, amidon de porumb, amilopectină, derivați de celuloză, sau gelatină. În anumite concretizări, un înveliș de capsulă de gelatină tare poate fi preparat dintr-o compoziție de capsulă cuprinzând gelatină și o cantitate mică de plastifiant, cum ar fi glicerol. În anumite concretizări, ca alternativă la gelatină, învelișul de capsulă poate fi fabricat dintr-un material de carbohidrat. În anumite concretizări, compoziția de capsulă poate include adițional polimeri, învelișuri, arome și agenți de opacifiere, după necesități. În anumite concretizări, capsula cuprinde HPMC.

În anumite concretizări, formularea de COMPUS 2 și/sau azacitidină este preparată utilizând solvenți, fără a cauza degradarea hidrolitică semnificativă a azacitidinei. În concretizări speciale, formularea de COMPUS 2 și/sau azacitidină este un comprimat care conține un înveliș aplicat pe miezul de medicament, utilizând solvenți fără a cauza degradarea hidrolitică semnificativă a azacitidinei din formulare. În anumite concretizări, apa este utilizată ca solvent pentru învelirea miezului de medicament. În anumite concretizări, forma dozată orală de COMPUS 2 și/sau azacitidină este un comprimat care conține un înveliș de film aplicat pe miezul medicamentului folosind solvenți apoși. În concretizări speciale, este utilizată apa ca solvent pentru învelirea cu film. În concretizări speciale, comprimatul care conține COMPUSUL 2 și/sau azacitidină este acoperit cu film utilizând solvenți fără a efectua degradarea compoziției farmaceutice. În concretizări speciale, este utilizată apa ca solvent de învelire cu film, fără a efectua degradarea compoziției farmaceutice. În anumite concretizări, o formă dozată orală cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină și un înveliș de film apos efectuează eliberarea imediată a medicamentului după livrarea orală. În anumite concretizări, forma dozată orală cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină și un înveliș de film apos, efectuează eliberarea medicamentului în tractul gastrointestinal superior, *de ex.*, stomac, după administrarea orală. În concretizări speciale, un comprimat cu un înveliș de film pe bază apoasă cuprinde COMPUSUL 2 și/sau azacitidină ca API.

În anumite concretizări, furnizată aici este o formulare farmaceutică cu eliberare controlată pentru administrarea orală azacitidinei care eliberează COMPUSUL 2 și/sau azacitidină substanțial în stomac, cuprinzând: a) a o cantitate specifică de COMPUS 2 și/sau azacitidină; b) un component de

control al eliberării medicamentului pentru controlul eliberării de COMPUS 2 și/sau azacitidină substanțial în tractul gastrointestinal superior, de ex. în stomac; și c) opțional unul sau mai mulți excipienți. În anumite concretizări, forma dozată orală cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină este preparată ca un comprimat cu eliberare controlată, sau capsulă, care include un miez de medicament cuprinzând compoziția farmaceutică și excipienți opționali. Opțional, un "înveliș de etanșare" sau "înveliș" este aplicat. În anumite concretizări, o formulare furnizată aici cuprinzând COMPUSUL 2 și/sau azacitidină furnizată aici este un comprimat cu eliberare controlată, sau o capsulă, care conține o cantitate terapeutică eficientă de COMPUS 2 și/sau azacitidină, un component de control al eliberării medicamentului care controlează eliberarea COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei substanțial în stomac după administrarea orală, și opțional, unul sau mai mulți excipienți.

Concretizări particulare furnizează un component de control al eliberării medicamentului care este o matrice de polimer, care se umflă după expunerea la un lichid gastric pentru a efectua retenția gastrică a formulării și eliberarea prelungită a COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei din matricea polimerică substanțial în stomac. În anumite concretizări, asemenea formulări pot fi preparate prin încorporarea COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei într-o matrice polimerică adecvată în timpul formulării. Exemple de asemenea formulări sunt cunoscute în domeniu. *Vezi, de ex.*, Shell et al., U.S. Patent Publication No. 2002/0051820 (Application No. 09/990,061); Shell et al., U.S. Patent Publication No. 2003/0039688 (Application No. 10/045,823); Gusler et al., U.S. Patent Publication No. 2003/0104053 (Application No. 10/029,134).

În anumite concretizări, componentul de control al eliberării medicamentului poate cuprinde un înveliș care înconjoară miezul care conține medicamentul, în care învelișul eliberează COMPUSUL 2 și/sau azacitidina din miez, de ex. prin permiterea difuziei COMPUSULUI 2 și/sau azacitidinei din miez și promovarea retenției gastrice a formulării prin umflarea după expunerea la lichidele gastrice la o mărime care este reținută în stomac. În anumite concretizări, astfel de formulări pot fi preparate prin comprimarea întâi a amestecului COMPUSULUI 2 și/sau azacitidină cu unul sau mai mulți excipienți la forma de miez de medicament, și comprimarea unui alt amestec în pulbere peste miezul de medicament pentru a forma învelișul, sau includerea miezului de medicament într-un înveliș de capsulă fabricat din materiale adecvate. Exemple de astfel de formulări sunt cunoscute în domeniu. *Vezi, de ex.*, Berner et al., U.S. Patent Publication No. 2003/0104062 Application No. 10/213,823).

În anumite concretizări, formulările farmaceutice furnizate aici conțin COMPUSUL 2 și/sau azacitidină și, opțional, unul sau mai mulți excipienți pentru a forma un "miez de medicament." Excipienții opționali includ, *de ex.*, diluanți (agenți de volum), lubrifianți, dezintegranti, agenți de încărcare, stabilizatori, surfactanți, conservanți, agenți de colorare, agenți de aromatizare, agenți de legare, suporturi pentru excipienți, agenți de alunecare, excipienți de intensificare a permeabilității, plastifianți și altele asemănătoare, *de ex.*, după cum se cunosc în domeniu. Va fi înțeles de specialiștii din domeniu că unele substanțe servesc mai mult de un scop într-o compoziție farmaceutică. De exemplu, unele substanțe sunt lianți care ajută la menținerea unui comprimat legat după comprimare, dar cu toate acestea sunt de asemenea dezintegranti care ajută la spargerea comprimatului odată ce acesta atinge locul de livrare țintă. Selectarea excipienților și cantitățile de utilizat pot fi rapid determinate de omul de știință care formulează, pe baza experienței și luării în considerare a procedurilor standard și lucrărilor de referință disponibile în domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți lianți. Lianții pot fi utilizați de ex., pentru a conferi calitate coezivă unui comprimat, și astfel să asigure că comprimatul rămâne intact după comprimare. Lianți adecvați includ, dar nu se limitează la, amidon (incluzând amidon de porumb și amidon pregelatinizat), gelatină, zaharuri (incluzând sucroză, glucoză, dextroză și lactoză), polietilen glicol, propilen glicol, ceruri, și gume naturale și sintetice, *de ex.*, guma acacia, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, polimeri celulozici (incluzând hidroxipropil celuloză, hidroxipropilmetilceluloză, metil celuloză, etil celuloză, hidroxietil celuloză, carboximetil celuloză și altele asemănătoare), veegum, carbomer (*de ex.*, carbopol) sodic, dextrină, gumă guar, ulei vegetal hidrogenat, silicat de aluminiu și magneziu, maltodextrină, polimetacrilati, povidonă (*de ex.*, KOLLIDON, PLASDONE), celuloză microcristalină, printre altele. Agenții de legare includ de asemenea, *de ex.*, acacia, agar, acid alginic, cabomeri, carrageenan, acetofat de celuloză, ceratonia, chitosan, zahăr de cofetărie, copovidonă, dextrați, dextrină, dextroză, etilceluloză, gelatină, gliceril behenat, gumă guar, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil amidon, hipromeloză, inulină, lactoză, silicat de aluminiu magneziu, maltodextrină, maltoză, metilceluloză, poloxamer, policarbofil, polidextroză, polietilen oxid, polimetilacrilati, povidonă, alginat de sodiu, carboximetilceluloză sodică, amidon, amidon pregelatinizat, acid stearic, sucroză, și zeină. Agentul de legare poate fi, în raport cu miezul medicamentului, într-o cantitate de aproximativ 2% gr/gr din miezul medicamentului; aproximativ 4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 12% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 14% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 16%

gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 18% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 20%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 22% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 24%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 26% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 28%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 30% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 32%
 5 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 34% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 36%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 38% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 40%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 42% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 44%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 46% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 48%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 50% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 52%
 10 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 54% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 56%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 58% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 60%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 62% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 64%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 66% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 68%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 70% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 72%
 15 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 74% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 76%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 78% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 80%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 82% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 84%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 86% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 88%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 90% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 92%
 20 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 94% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 96%
 gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 98% gr/gr din miezul medicamentului, sau mai mult, dacă
 se determină a fi adecvat. În anumite concretizări, o cantitate adecvată dintr-un liant particular este
 determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți diluanți. Diluanții
 25 pot fi utilizați, *de ex.*, pentru a crește volumul, astfel încât să se furnizeze în cele din urmă un comprimat
 de mărime practică. Diluanții adecvați includ fosfat dicalcic, sulfat de calciu, lactoză, celuloză, caolin,
 manitol, clorură de sodiu, amidon uscat, celuloză microcristalină (de ex., AVICEL), celuloză micro fină,
 amidon pregelatinizat, carbonat de calciu, sulfat de calciu, zahăr, dextrați, dextrină, dextroză, fosfat de
 calciu dibazic dihidrat, fosfat de calciu tribazic, caolin, carbonat de magneziu, oxid de magneziu,
 30 maltodextrină, manitol, polimetacrilati (*de ex.*, EUDRAGIT), clorură de potasiu, clorură de sodiu, sorbitol
 și talc, printre altele. Diluanții includ de asemenea, *de ex.*, alginat de amoniu, carbonat de calciu, fosfat de
 calciu, sulfat de calciu, acetat de celuloză, zahăr comprimabil, zahăr de cofetărie, dextrați, dextrină,
 dextroză, eritritol, etilceluloză, fructoză, acid fumaric, gliceril palmitostearat, izomalț, caolin, lăcit,
 lactoză, manitol, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltodextrină, maltoză, trigliceride cu lanț
 35 mediu, celuloză microcristalină, celuloză microcristalină silicificată, celuloză pulbere, polidextroză,
 polimetilacrilati, simeticonă, alginat de sodiu, clorură de sodiu, sorbitol, amidon, amidon pregelatinizat,
 sucroză, sulfobutileter-β-ciclodextrină, talc, tragacanta, trehaloză, și xilitol. Diluanții pot fi utilizați în
 cantități calculate pentru a obține un volum dorit pentru un comprimat sau capsulă; în anumite
 concretizări, un diluant este utilizat într-o cantitate de aproximativ 5% sau mai mult, aproximativ 10% sau
 40 mai mult, aproximativ 15% sau mai mult, aproximativ 20% sau mai mult, aproximativ 22% sau mai mult,
 aproximativ 24% sau mai mult, aproximativ 26% sau mai mult, aproximativ 28% sau mai mult,
 aproximativ 30% sau mai mult, aproximativ 32% sau mai mult, aproximativ 34% sau mai mult,
 aproximativ 36% sau mai mult, aproximativ 38% sau mai mult, aproximativ 40% sau mai mult,
 aproximativ 42% sau mai mult, aproximativ 44% sau mai mult, aproximativ 46% sau mai mult,
 45 aproximativ 48% sau mai mult, aproximativ 50% sau mai mult, aproximativ 52% sau mai mult,
 aproximativ 54% sau mai mult, aproximativ 56% sau mai mult, aproximativ 58% sau mai mult,
 aproximativ 60% sau mai mult, aproximativ 62% sau mai mult, aproximativ 64% sau mai mult,
 aproximativ 66% sau mai mult, aproximativ 68% sau mai mult, aproximativ 70% sau mai mult, aproximativ 72% sau mai mult,
 aproximativ 74% sau mai mult, aproximativ 76% sau mai mult, aproximativ 78% sau mai mult, aproximativ 80% sau
 50 mai mult, aproximativ 82% sau mai mult, aproximativ 84% sau mai mult, aproximativ 86% sau mai mult,
 aproximativ 88% sau mai mult, aproximativ 90% sau mai mult, aproximativ 92% sau mai mult, aproximativ 94% sau mai mult,
 aproximativ 96% sau mai mult, aproximativ 98% sau mai mult, sau mai mult, sau aproximativ 95% sau mai
 mult, greutate/greutate, din miezul medicamentului; între aproximativ 10% și aproximativ 90% gr/gr din
 miezul medicamentului; între aproximativ 20% și aproximativ 80% gr/gr din miezul medicamentului;
 între aproximativ 30% și aproximativ 70% gr/gr din miezul medicamentului; între aproximativ 40% și
 aproximativ 60% gr/gr din miezul medicamentului. În anumite concretizări, o cantitate adecvată de
 55 diluant particular este determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți lubrifianți.
 Lubrifianții pot fi utilizați, *de ex.*, pentru a facilita fabricarea comprimatului. Exemple de lubrifianți
 adecvați includ, de exemplu, uleiuri vegetale cum ar fi ulei de arahide, ulei de bumbac, ulei de susan, ulei
 de măsline, ulei de porumb și ulei de cacao, glicerină, stearat de magneziu, stearat de calciu, și acid
 60 stearic. În anumite concretizări, stearații, dacă sunt prezenți, reprezintă nu mai mult de aproximativ 2 %
 de greutate din miezul care conține medicament. Exemple suplimentare de lubrifianți includ, *de ex.*,

stearat de calciu, glicerină monostearat, behenat de gliceril, palmitostearat de gliceril, lauril sulfat de magneziu, stearat de magneziu, acid miristic, acid palmitic, poloxamer, polietilen glicol, benzoat de potasiu, benzoat de sodiu, clorură de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc, și stearat de zinc. În concretizări speciale, lubrifiantul este stearat de magneziu. În anumite concretizări, lubrifiantul este prezent în raport cu miezul medicamentului, într-o cantitate de aproximativ 0,2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 0,4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 0,6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 0,8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1,0% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1,2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1,4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1,6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1,8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2,0% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2,2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2,4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2,6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2,8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 3,0% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 3,5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 4,5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 12% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 14% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 16% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 18% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 20% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 25% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 30% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 35% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 40% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 0,2% și aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 0,5% și aproximativ 5% gr/gr din miezul medicamentului, sau între aproximativ 1% și aproximativ 3% gr/gr din miezul medicamentului. În anumite concretizări, o cantitate adecvată de un particular lubrifiant este determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți dezintegranti. Dezintegrantii pot fi utilizați, *de ex.*, pentru a facilita dezintegrarea comprimatului, și pot fi, *de ex.*, amidonuri, argile, celuloze, algați, gume sau polimeri reticulați. Dezintegrantii includ de asemenea, *de ex.*, acid alginic, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu (*de ex.*, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), dioxid de siliciu coloidal, croscarmeloză sodică, crospovidonă (*de ex.*, KOLLIDON, POLIPLASDONE), gumă guar, silicat de magneziu și aluminiu, metil celuloză, celuloză microcristalină, poliacrilină de potasiu, celuloză în pulbere, amidon pregelatinizat, alginat de sodiu, glicolat de amidon sodic (*de ex.*, EXPLOTAB) și amidon. Dezintegrantii adiționali includ, *de ex.*, alginat de calciu, chitosan, docusat de sodiu, hidroxipropil celuloză, și povidonă. În anumite concretizări, dezintegrantul este, în raport cu miezul medicamentului, prezent într-o cantitate de aproximativ 1% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 3% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 9% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 12% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 14% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 16% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 18% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 20% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 22% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 24% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 26% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 28% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 30% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 32% gr/gr din miezul medicamentului, mai mult de aproximativ 32% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 1% și aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 2% și aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 3% și aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, sau între aproximativ 4% și aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului. În anumite concretizări, o cantitate adecvată dintr-un dezintegrant particular este determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți stabilizatori. Stabilizatorii (denumiți de asemenea intensificatori de absorbție) pot fi utilizați, *de ex.*, pentru a inhiba sau a încetini reacțiile de descompunere a medicamentului care includ, ca exemplu, reacțiile de oxidare. Agenții de stabilizare includ, *de ex.*, d-alfa-tocoferil polietilen glicol 1000 succinat (Vitamin E TPGS), acacia, albumină, acid alginic, stearat de aluminiu, alginat de amoniu, acid ascorbic, palmitat de ascorbil, bentonită, hidroxitoluen butilat, alginat de calciu, stearat de calciu, carboximetilceluloză de calciu, caragenan, ceratonia, dioxid de siliciu coloidal, ciclodextrine, dietanolamină, edetați, etilceluloză, etilenglicol palmitostearat, glicerină monostearat, gumă guar, hidroxipropil celuloză, hipromeloză, zahăr invertit, lecitină, silicat de magneziu și aluminiu, monoetanolamină, pectină, poloxamer, alcool polivinilic, alginat de potasiu, poliacrilină de potasiu, povidonă, galat de propil, propilen glicol, propilen

glicol alginat, rafinoză, acetat de sodiu, alginat de sodiu, borat de sodiu, carboximetil celuloză de sodiu, stearil fumarat de sodiu, sorbitol, alcool stearilic, sufobutil-b-ciclodextrină, trehaloză, ceară albă, gumă de xantan, xilitol, ceară galbenă, și acetat de zinc. În anumite concretizări, stabilizatorul este, în raport cu miezul medicamentului, prezent într-o cantitate de aproximativ 1% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 3% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 9% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 12% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 14% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 16% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 18% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 20% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 22% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 24% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 26% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 28% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 30% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 32% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 1% și aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 2% și aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 3% și aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, sau între aproximativ 4% și aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului. În anumite concretizări, o cantitate adecvată de stabilizator particular este determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți agenți de alunecare. Agenții de alunecare pot fi utilizați, *de ex.*, pentru a îmbunătăți proprietățile de curgere ale unei compoziții în pulbere sau granulat, sau pentru a îmbunătăți acuratețea dozării. Excipienții care pot funcționa ca agenți de alunecare includ, *de ex.*, dioxid de siliciu coloidal, trisilicat de magneziu, celuloză în pulbere, amidon, fosfat de calciu tribazic, silicat de calciu, celuloză în pulbere, dioxid de siliciu coloidal, silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, dioxid de siliciu, amidon, fosfat de calciu tribazic, și talc. În anumite concretizări, agentul de alunecare este, în raport cu miezul medicamentului, prezent într-o cantitate de mai puțin de aproximativ 1% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 1% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 2% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 3% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 4% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 5% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 9% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 12% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 14% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 16% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 18% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 20% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 22% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 24% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 26% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 28% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 30% gr/gr din miezul medicamentului, aproximativ 32% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 1% și aproximativ 10% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 2% și aproximativ 8% gr/gr din miezul medicamentului, între aproximativ 3% și aproximativ 7% gr/gr din miezul medicamentului, sau între aproximativ 4% și aproximativ 6% gr/gr din miezul medicamentului. În anumite concretizări, o cantitate adecvată de agent de alunecare particular este determinată de un specialist obișnuit din domeniu.

În anumite concretizări, formulările furnizate aici cuprind unul sau mai mulți intensificatori de permeație (denumiți de asemenea, *de ex.*, intensificatori de permeabilitate). În anumite concretizări, intensificatorul de permeație intensifică captarea azacitidinei prin peretele gastrointestinal (*de ex.*, stomac). În anumite concretizări, intensificatorul de permeație modifică viteza și/sau cantitatea de azacitidină care intră în fluxul sangvin. În concretizări speciale, d-alfa-tocoferil polietilen glicol-1000 succinatul (Vitamina E TPGS) este utilizat ca intensificator de permeație. În concretizări speciale, unul sau mai mulți alți intensificatori de permeație adecvați sunt utilizați, incluzând, *de ex.*, orice intensificator de permeație cunoscut în domeniu.

Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi administrate oral, parenteral, prin inhalare de spray, topic, rectal, nazal, bucal, vaginal sau printr-un rezervor implantat, de preferință prin administrare orală sau prin administrare prin injecție. Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice pot conține orice purtători, adjuvanți sau vehicule farmaceutic acceptabile, netoxice, convenționale. În unele cazuri, pH-ul formulării poate fi ajustat cu acizi farmaceutic acceptabili, baze sau tamponane farmaceutic acceptabile, pentru a intensifica stabilitatea compusului formulat sau forme de livrare a acestuia. Termenul parenteral așa cum se utilizează aici include tehnici de injecție sau perfuzie subcutanată, intracutanată, intravenoasă, intramusculară, intraarticulară, intraarterială, intrasinovială, intrasternală, intratecală, intralezională și intracraniană.

Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi sub formă de preparat injectabil steril, de exemplu, sub formă de suspensie apoasă injectabilă sau suspensie oleaginoasă

injectabilă. Această suspensie poate fi formulată în conformitate cu tehnicile cunoscute în domeniu, utilizând agenți de dispersie sau umectare adecvați (cum ar fi, de exemplu, Tween 80) și agenți de suspendare adecvați. Preparatul injectabil steril poate fi de asemenea o suspensie sau soluție injectabile sterile, într-un diluant sau solvent netoxici parenteral acceptabili, de exemplu sub formă de soluție în 1,3-butandiol. Dintre vehiculele acceptabile și solvenții acceptabili care pot fi utilizați sunt manitolul, apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. Adicional, uleiurile fixe, terile, sunt utilizate aditional ca mediu solvent sau mediu de suspendare. În acest scop, orice ulei fix fără gust poate fi utilizat, incluzând mono- sau digliceride sintetice. Acizii grași, cum ar fi acidul oleic și derivații de gliceride ale acestuia sunt utili în prepararea injectabilelor, la fel cum sunt și uleiurile naturale farmaceutic acceptabile, cum ar fi uleiul de măsline sau uleiul de ricin, în special sub versiunile acestora polietoxilate. Aceste soluții sau suspensii uleioase pot conține de asemenea un diluant sau dispersant alcool cu lanț lung, sau carboximetil celuloză sau agenți de dispersie similari, care sunt utilizați în mod obișnuit în formularea formelor dozate farmaceutic acceptabile, cum ar fi emulsiile și/sau suspensiile. Alți surfactanți utilizați în mod obișnuit, cum ar fi Tween sau Span, și/sau alți agenți de emulsionare similari sau intensificatori de biodisponibilitate care sunt utilizați în mod obișnuit în fabricarea formelor dozate solide, lichide sau altele, farmaceutic acceptabile, pot fi de asemenea utilizați în scopul formulării.

Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi de asemenea administrate sub formă de supozitoare pentru administrarea rectală. Aceste compoziții pot fi preparate prin amestecarea unui compus dintr-un aspect al acestei invenții cu un excipient neiritant adecvat, care este solid la temperatura camerei, dar lichid la temperatura rectului, și de aceea se va topi în rect pentru a elibera componentele active. Asemenea materiale includ, dar nu se limitează la, unt de cacao, ceară de albine, și polietilen glicoli.

Administrarea topică a compozițiilor farmaceutice furnizate aici este utilă atunci când tratamentul dorit implică zone sau organe rapid accesibile prin aplicare topică. Pentru aplicarea topică pe piele, compoziția farmaceutică ar trebui formulată cu un unguent adecvat, care conține componentele active suspendate sau dizolvate într-un purtător. Purtători pentru administrarea topică a compușilor dintr-unul din aspectele acestei invenții includ, dar nu se limitează la, ulei mineral, produse petroliere lichide, produse petroliere albe, propilen glicol, compuși de polioxietilenă polioxipropilenă, ceară de emulsionare și apă. Ca alternativă, compoziția farmaceutică poate fi formulată cu o loțiune sau cremă adecvată, care conțin compusul activ suspendat sau dizolvat într-un purtător cu agenți de emulsionare adecvați. Purtătorii adecvați includ, dar nu se limitează la, ulei mineral, monostearat de sorbitan, polisorbitat 60, cetil ester ceară, alcool cetearyl, 2-octildodecanol, alcool benzilic și apă. Compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi de asemenea aplicate topic în tractul intestinal inferior printr-o formulare de supozitor rectală sau într-o formulare de clismă adecvată. Plasturi transdermici topici sunt incluși de asemenea aici.

Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi administrate prin aerosol nazal sau inhalație nazală. Astfel de compoziții sunt preparate în conformitate cu tehnici bine cunoscute în domeniul formulării farmaceutice, și pot fi preparate sub formă de soluții în soluție salină, utilizând alcool benzilic sau alți conservanți adecvați, promotori de absorbție adecvați, pentru a intensifica biodisponibilitatea, fluorocarburii și/sau alți agenți de dizolvare sau dispersie cunoscuți în domeniu.

Atunci când compozițiile furnizate aici cuprind o combinație a COMPUSULUI 2 și azacitidină, COMPUSUL 2 și azacitidina ar trebui să fie prezenți la nivele de dozare între aproximativ 1 și 100%, și mai preferabil între aproximativ 5 și 95% din doza administrată în mod normal într-un regim de monoterapie. Azacitidina poate fi administrată separat, ca parte a unui regim cu doze multiple, de compuși dintr-un aspect al acestei invenții. Ca alternativă, azacitidina poate fi parte a unei forme dozate unice, amestecate împreună cu COMPUSUL 2 într-o singură compoziție.

Într-una din concretizări, compozițiile furnizate aici pot fi administrate de exemplu, prin injecție, intravenoasă, intraarterială, subdermică, intraperitoneală, intramusculară, sau subcutanată; sau bucal, nazal, transmucos, topic, într-un preparat oftalmic, sau prin inhalație, cu o doză situată de la aproximativ 0,5 la aproximativ 100 mg/kg de greutate corporală, ca alternativă doze între 1 mg și 1000 mg/doză, la fiecare de la 4 la 120 ore, sau în conformitate cu cerințele medicamentului particular. Metodele de aici contemplează administrarea unei cantități eficiente de COMPUS sau compoziție de compus pentru a obține efectul dorit sau declarat. Într-una din concretizări, compozițiile farmaceutice sunt administrate de la aproximativ 1 la aproximativ 6 ori per zi, sau ca alternativă, sub formă de perfuzie continuă. O asemenea administrare poate fi utilizată ca terapie cronică sau acută. Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu materialele purtătoare pentru a produce o formă dozată unică, variază, depinzând de gazda tratată și de modul particular de administrare. Un preparat tipic conține de la aproximativ 5% la aproximativ 95% compus activ (gr/gr). Ca alternativă, asemenea preparate conțin de la aproximativ 20% la aproximativ 80% compus activ.

Doze mai mici sau mai mari decât cele date mai sus pot fi necesare. Doza și regimurile de tratament specifice pentru orice subiect particular depind de o varietate de factori, incluzând activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, dieta, timpul

de administrare, viteza excreției, dispoziția subiectului la boală, afecțiune sau simptome, și judecata medicului care tratează.

După îmbunătățirea stării subiectului, o doză de întreținere de compus, compoziție sau combinație furnizate aici se poate administra, dacă este necesar. Ulterior, doza sau frecvența de administrare, sau ambele, pot fi reduse, în funcție de simptome, la un nivel la care starea îmbunătățită este păstrată, atunci când simptomele au fost atenuate la un nivel dorit. Cu toate acestea, subiecții pot necesita tratament intermitent pe termen lung după orice recurență a simptomelor de boală.

Dispersii solide ale COMPUSULUI 2

Într-o anumită concretizare, COMPUSUL 2 este administrat în compoziții, cuprinzând COMPUSUL 2, și unul sau mai mulți polimeri ca parte a unei dispersii solide (de ex., o dispersie solidă amorfă). În unele concretizări, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, și unul sau mai mulți polimeri. În unele concretizări, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri, și unul sau mai mulți surfactanți. În unele concretizări, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, și un polimer. În unele concretizări, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, un polimer, și un surfactant.

Într-o anumită concretizare, dispersiile solide furnizate aici, cuprinzând COMPUSUL 2, intensifică solubilitatea COMPUSULUI 2 în raport cu o formă cristalină pură a COMPUSULUI 2 (*de ex.*, Forma 1 sau Forma 2), și astfel furnizează o expunere îmbunătățită după dozarea orală a dispersiei solide la un subiect. Într-una din concretizări, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri, și opțional unul sau mai mulți surfactanți de intensificare a solubilității.

De exemplu, solubilitatea apoasă a formei 1 este de la aproximativ 0,025 mg/mL la aproximativ 0,035 mg/mL și solubilitatea apoasă a formei 2 este de la aproximativ 0,008 mg/mL la aproximativ 0,010 mg/mL.

Forma 2 are o solubilitate de aproximativ 0,018 mg/mL în lichid intestinal în stare de nemâncare (FASSIF) la un pH de 6,1 la 4 ore. Prin comparație, dispersiile amorse uscate prin pulverizare au o solubilitate de la aproximativ 0,05 mg/mL la aproximativ 0,50 mg/mL în FASSIF la 3 ore.

În unele concretizări, dispersia solidă prezintă cu cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, sau cel puțin aproximativ 90% expunere mai mare la COMPUSUL 2, atunci când este administrată la un subiect comparativ cu administrarea compusului 2 amorf in-situ. În unele concretizări, dispersia solidă prezintă cu cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, sau cel puțin aproximativ 90% expunere mai mare la COMPUSUL 2, atunci când administrat la un subiect comparativ cu administrarea COMPUSULUI 2 cristalin pur.

În studii farmacocinetice pe șobolan și maimuță, îmbunătățirea modestă a expunerii este observată după administrarea de forme dozate orale de dispersie solidă, comparativ cu ceea ce arată dozarea in situ amorfă. De exemplu, o dispersie solidă care conține 50% gr/gr COMPUS 2 și 50% gr/gr acetofalcat de polivinil (PVAP) are o expunere de aproximativ două ori mai mare comparativ cu compusul 2 amorf in situ la șobolani Sprague Dawley masculi. Nu există o diferență semnificativă a expunerii între o dispersie solidă care conține 70% gr/gr COMPUSUL 2 și 30% gr/gr formă dozată orală comparativ cu COMPUSUL 2 amorf in situ. La maimuțe cynomolgus masculi, expunerea la o dispersie solidă care conține 50% gr/gr COMPUSUL 2 și 50% gr/gr acetosuccinat de hidroxipropilmetil celuloză, cunoscută de asemenea sub denumirea de acetosuccinat de hipromeloză, (HPMCAS) nu arată diferență semnificativă comparativ cu compusul 2 amorf in situ. În mod similar, o dispersie solidă care conține 50% gr/gr COMPUSUL 2 și 50% gr/gr hidroxipropilmetilceluloză, cunoscută de asemenea sub denumirea de ftalat de hipromeloză (HPMC-ftalat) nu prezintă o diferență semnificativă comparativ cu COMPUSUL 2 amorf in situ. În timp ce compușii terapeutici amorfi in situ sunt utilizați în mod obișnuit pentru dozarea în studii pe animale, aceștia nu sunt adecvați în forme dozate pentru dozarea la oameni.

După cum a fost descris în studii de farmacocinetică pe șobolan din exemplul 4, expunerea la COMPUSUL 2 este îmbunătățită atunci când sunt administrate forme dozate de dispersie solidă, comparativ cu compusul 2 cristalin pur forma 2.

În unele concretizări, cel puțin o porțiune de COMPUS 2, din dispersia solidă este în stare amorfă (*de ex.*, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 55%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 65%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 75%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 85%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 98%, sau cel puțin aproximativ 99%). În alte concretizări, dispersia solidă este substanțial lipsită de COMPUSUL 2 cristalin.

În unele concretizări, compoziția este o dispersie de solid amorf (*de ex.* uscată prin pulverizare) cuprinzând COMPUSUL 2, și un polimer. Dispersia de solid amorf poate include, *de ex.*, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 4%, mai puțin de aproximativ

3%, mai puțin de aproximativ 2%, sau mai puțin de aproximativ 1% COMPUS 2 cristalin, *de ex.*, poate fi substanțial lipsită de COMPUSUL 2 cristalin.

Într-una din concretizări, dispersia solidă prezintă un nivel predeterminat de stabilitate fizică și/sau chimică. *De ex.*, dispersia solidă reține aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, aproximativ 80%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 98%, sau aproximativ 99%, de COMPUSUL 2 amorf, atunci când este depozitată la 25°C într-un recipient închis impermeabil față de apă, *de ex.*, un flacon de sticlă maro, un recipient din polietilenă de densitate mare (HDPE) sau pungi cu straturi duble de polietilenă cu o închidere de nailon răsucită plasate într-un recipient de HDPE cu agent de uscare.

În unele concretizări, polimerul crește stabilitatea chimică sau fizică (de ex., după cum este măsurată cu un calorimetru de scanare diferențială modulat a compusului 2, atunci când este depozitat (*de ex.*, la 2-8°C, *de ex.* 4°C sau la temperatura camerei) cu cel puțin aproximativ 10% (*de ex.*, cu cel puțin aproximativ 20%, cu cel puțin aproximativ 30%, cu cel puțin aproximativ 40%, cu cel puțin aproximativ 50%, cu cel puțin aproximativ 60%, cu cel puțin aproximativ 70%, cu cel puțin aproximativ 80%, sau cu cel puțin aproximativ 90%) comparativ cu compusul 2 amorf, fără a fi în prezența polimerului.

O dispersie solidă prezintă în general o temperatură de tranziție la sticlă, unde dispersia face o tranziție de la un solid sticlos la o compoziție gumoasă. În general, cu cât este mai mare temperatura de tranziție la sticlă, cu atât este mai mare stabilitatea fizică a dispersiei. Existența unei temperaturi de tranziție la sticlă indică în general faptul că cel puțin o mare porțiune a compoziției (de ex., dispersiei), se află în stare amorfă. Temperatura de tranziție la sticlă (T_g) a unei dispersii solidă adecvate pentru aplicații farmaceutice este în general cel puțin aproximativ 50°C. În unele concretizări, se preferă temperaturi mai mari. De aceea, în unele concretizări, o dispersie solidă dezvăluită aici are o T_g de cel puțin aproximativ 100°C (*de ex.*, cel puțin aproximativ 100°C, cel puțin aproximativ 105°C, cel puțin aproximativ 110°C, cel puțin aproximativ 115°C, cel puțin aproximativ 120°C, cel puțin aproximativ 125°C, cel puțin aproximativ 130°C, cel puțin aproximativ 135°C, cel puțin aproximativ 140°C, cel puțin aproximativ 150°C, cel puțin aproximativ 160°C, cel puțin aproximativ 170°C, cel puțin aproximativ 175°C, cel puțin aproximativ 180°C, sau cel puțin aproximativ 190°C). În unele concretizări, T_g este până la aproximativ 200°C. În unele concretizări, T_g este până la aproximativ 130°C (*de ex.*, cel puțin aproximativ 110°C, cel puțin aproximativ 111°C, cel puțin aproximativ 112°C, cel puțin aproximativ 113°C, cel puțin aproximativ 114°C, cel puțin aproximativ 115°C, cel puțin aproximativ 116°C, cel puțin aproximativ 117°C, cel puțin aproximativ 118°C, cel puțin aproximativ 119°C, cel puțin aproximativ 120°C, cel puțin aproximativ 121°C, cel puțin aproximativ 122°C, cel puțin aproximativ 123°C, cel puțin aproximativ 124°C, cel puțin aproximativ 125°C, cel puțin aproximativ 126°C, cel puțin aproximativ 127°C, cel puțin aproximativ 128°C, cel puțin aproximativ 129°C, or cel puțin aproximativ 130°C). Doar dacă nu se notează altceva, temperatura de tranziție la sticlă dezvăluită aici se măsoară în condiții uscate.

În unele concretizări, dispersia solidă are o temperatură de tranziție la sticlă mai mare decât temperatura de tranziție la sticlă a compusului 2 amorf, fără a fi în prezență de polimeri. În unele concretizări, dispersia solidă o rată de relaxare care este mai mică decât rata de relaxare a compusului 2 amorf, fără a fi în prezență de polimeri.

Exemple de polimeri din dispersia solidă includ derivați de celuloză (de ex., hidroxipropilmetilceluloză, cunoscută de asemenea sub denumirea de hipromeloză, (HPMC), ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, cunoscut de asemenea sub denumirea de ftalat de hipromeloză (HPMCP), acetosuccinat de hidroxipropilmetil celuloză, cunoscut de asemenea sub denumirea de acetosuccinat de hipromeloză, (HPMCAS), hidroxipropilceluloză (HPC)), etilceluloză, sau acetofthalat de celuloză; polivinilpirolidone (PVP); polietilen glicoli (PEG); alcooli polivinili (PVA); polivinil ester, cum ar fi acetofthalatul de polivinil (PVAP); acrilati, cum ar fi polimetacrilat (*de ex.*, Eudragit.RTM. E); ciclodextrine (*de ex.*, .beta.-ciclodextrină); poli (D, L- lactidă) (PLA), acid poli (D,L-lactidă, co-glicolidă (PLGA); și copolimeri și derivați ai acestora, incluzând de exemplu polivinilpirolidonă – acetat de vinil (PVP-VA), Polivinil caprolactamă-polivinil, și copolimer acetat-polietilenglicol, copolimer metilacrilat/acid metacrilic; Soluplus; copovidonă; și amestecuri ale acestora.

În unele concretizări, dispersia solidă include un polimer solubil în apă. În unele concretizări, dispersia solidă include un polimer parțial solubil în apă. În unele concretizări, polimerul este un polimer de celuloză.

În unele concretizări, polimerul este HPMCAS (*de ex.*, HPMCAS de diferite grade: HPMCAS-M, HPMCAS-MG or HPMCAS-HG). În unele concretizări, polimerul este PVAP. În unele concretizări, polimerul este HPMC (*de ex.*, HPMC de diferite grade: HMP60SH50, HPMCE50 or HPMCE15). În unele concretizări, polimerul este HPMCP (*de ex.*, HPMCP de diferite grade: *de ex.*, HMPCP-HP55).

În unele concretizări, polimerul este un polimer enteric dependent de pH. Asemenea polimeri enterici dependenți de pH dar nu se limitează la, derivați de celuloză (*de ex.*, acetofthalat de celuloză (CAP)), HPMCP, HPMCAS, carboximetilceluloză (CMC) sau o sare al acestuia (*de ex.*, o sare de sodiu, cum ar fi (CMC-Na)); trimelitatoacetat de celuloză (CAT), acetofthalat de hidroxipropil celuloză

(HPCAP), acetofalat de hidroxipropilmetil- celuloză (HPMCAP), și acetofalat demetil celuloză (MCAP), polimetacrilati (*de ex.*, Eudragit S), sau amestecuri ale acestora.

În unele concretizări, polimerul este acetosuccinat de hidroxipropilmetil celuloză, cunoscut de asemenea sub denumirea de acetosuccinat de hipromeloză, (HPMCAS), *de ex.*, HPMCAS-HG.

Într-o altă concretizare, polimerul este un polimer insolubil reticulat, de exemplu o polivinilpirolidonă (*de ex.*, crospovidonă). Într-o altă concretizare, polimerul este polivinilpirolidonă (PVP).

În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți în dispersia solidă într-o cantitate de între aproximativ 10% gr/gr și 90% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 20% gr/gr și aproximativ 80% gr/gr; între aproximativ 30% gr/gr și aproximativ 70% gr/gr; între aproximativ 40% gr/gr și aproximativ 60% gr/gr; sau între aproximativ 15% gr/gr și aproximativ 35% gr/gr). În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 10% gr/gr la aproximativ 80% gr/gr, de exemplu de la aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 75% gr/gr, sau de la aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 65% gr/gr, sau de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr, de exemplu, aproximativ 46% gr/gr, aproximativ 47% gr/gr, aproximativ 48% gr/gr, aproximativ 49% gr/gr, aproximativ 50% gr/gr, aproximativ 51% gr/gr, aproximativ 52% gr/gr, aproximativ 53% gr/gr, sau aproximativ 54% gr/gr. În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 48% gr/gr, aproximativ 48,5% gr/gr, aproximativ 49% gr/gr, aproximativ 49,5% gr/gr, aproximativ 50% gr/gr, aproximativ 50,5% gr/gr, aproximativ 51% gr/gr, aproximativ 51,5% gr/gr, aproximativ 52% gr/gr, sau aproximativ 52,5% gr/gr.

În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr. În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 35% gr/gr la aproximativ 65% gr/gr. În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 60% gr/gr. În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr. În unele concretizări, cel unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 50% gr/gr.

În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 10% gr/gr și 90% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 20% gr/gr și aproximativ 80% gr/gr; între aproximativ 30% gr/gr și aproximativ 70% gr/gr; între aproximativ 40% gr/gr și aproximativ 60% gr/gr; sau între aproximativ 15% gr/gr și aproximativ 35% gr/gr). În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 10% gr/gr la aproximativ 80% gr/gr, de exemplu de la aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 75% gr/gr, sau de la aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 65% gr/gr, sau de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr, de exemplu, aproximativ 46% gr/gr, aproximativ 47% gr/gr, aproximativ 48% gr/gr, aproximativ 49% gr/gr, aproximativ 50% gr/gr, aproximativ 51% gr/gr, aproximativ 52% gr/gr, aproximativ 53% gr/gr, sau aproximativ 54% gr/gr. În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 48% gr/gr, aproximativ 48,5% gr/gr, aproximativ 49% gr/gr, aproximativ 49,5% gr/gr, aproximativ 50% gr/gr, aproximativ 50,5% gr/gr, aproximativ 51% gr/gr, aproximativ 51,5% gr/gr, aproximativ 52% gr/gr, sau aproximativ 52,5% gr/gr.

În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr. În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 35% gr/gr la aproximativ 65% gr/gr. În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 60% gr/gr. În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr. În unele concretizări, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 50% gr/gr.

Într-o altă concretizare, dispersia solidă include de la aproximativ 20% gr/gr la aproximativ 80% gr/gr COMPUSUL 2, și de la aproximativ 20% gr/gr la aproximativ 80% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 75% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 75% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 30% gr/gr la aproximativ 70% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 35% gr/gr la aproximativ 65% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 35% gr/gr la aproximativ 65% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 60% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 40% gr/gr la aproximativ 60% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% polimer/i. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 50% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 50% gr/gr polimer/i.

Într-o altă concretizare, dispersia solidă include de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr COMPUSUL 2, și de la aproximativ 45% gr/gr la aproximativ 55% gr/gr HPMCAS (de ex., HPMCAS-MG sau HPMCAS-HG, sau alte grade, cum ar fi LF, MF, HF, sau LG) sau PVAP. Într-o altă concretizare, dispersia solidă include aproximativ 50% gr/gr COMPUSUL 2, și aproximativ 50% gr/gr din HPMCAS.

În unele concretizări, dispersia solidă include de asemenea un surfactant sau o substanță farmaceutic acceptabilă inertă. Exemple de surfactanți din dispersia solidă includ lauril sulfat de sodiu (SLS), vitamina E sau un derivat al acesteia (*de ex.*, vitamina E TPGS), docusat de sodiu, dodecil sulfat de sodiu, polisorbati (cum ar fi Tween 20 și Tween 80), poloxameri (cum ar fi Poloxamer 335 și Poloxamer 407), gliceril monooleat, Span 65, Span 25, Capryol 90, copolimeri pluronic (*de ex.*, Pluronic F108, Pluronic P-123), și amestecuri ale acestora. În unele concretizări, surfactantul este SLS. În unele concretizări, surfactantul este vitamina E sau un derivat al acesteia (*de ex.*, vitamina E TPGS).

În unele concretizări, surfactantul este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 0,1% gr/gr la aproximativ 10% gr/gr, de exemplu de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 2% gr/gr, sau de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 3% gr/gr, de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 4% gr/gr, sau de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 5% gr/gr. În unele concretizări, surfactantul este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 0,1% gr/gr, aproximativ 0,2% gr/gr, aproximativ 0,3% gr/gr, aproximativ 0,4% gr/gr, aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 0,6% gr/gr, aproximativ 0,7% gr/gr, aproximativ 0,8% gr/gr, aproximativ 0,9% gr/gr, sau aproximativ 1% gr/gr. În unele concretizări, surfactantul este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 1% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, aproximativ 2% gr/gr, aproximativ 2,5% gr/gr, aproximativ 3% gr/gr, aproximativ 3,5% gr/gr, aproximativ 4% gr/gr, aproximativ 4,5% gr/gr, sau aproximativ 5% gr/gr.

Procese de preparare a dispersiilor solide

Dispersia solidă poate fi preparată în conformitate cu un proces descris aici. În general, metodele care ar putea fi utilizate le includ pe cele care implică îndepărtarea rapidă a solventului sau a amestecului de solvenți dintr-un amestec sau răcirea unei probe topite. Asemenea metode includ, dar nu se limitează la, evaporarea rotativă, uscarea prin înghețare (adică, liofilizarea), uscarea la vid, coagularea prin topire, și extruziunea prin topire. Una din concretizările acestei dezvoltări implică dispersia solidă obținută prin uscarea prin pulverizare. Una din concretizările acestei dezvoltări implică dispersia solidă obținută prin uscarea prin pulverizare. Într-una din concretizări, produsul obținut prin uscarea prin pulverizare este uscat pentru a îndepărta solventul sau amestecul de solvenți.

Preparatele dezvoltate aici, *de ex.*, o compoziție farmaceutică, pot fi obținute prin uscarea prin pulverizare a unui amestec cuprinzând COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri, și un solvent adecvat sau un amestec de solvenți adecvat. Uscarea prin pulverizare implică atomizarea unui amestec lichid, care conține, *de ex.*, un solid și un amestec de solvenți, și îndepărtarea solventului sau a amestecului de solvenți. Solventul sau amestecul de solvenți poate conține de asemenea un solvent nevolatil, cum ar fi acidul acetic glacial. Atomizarea poate fi realizată, de exemplu, printr-o duză electrosonică sau de presiune cu două fluide sau pe un disc rotativ.

Uscarea prin pulverizare convertește o alimentare lichidă către o formă de particule uscate. Uscarea prin pulverizare implică în general atomizarea unei soluții de alimentare lichide într-un spray de picături și punerea în contact a picăturilor cu aer fierbinte sau gaz fierbinte într-o cameră de uscare. Spray-urile sunt în general produse fie prin atomizare rotative (roată), fie duze. Evaporarea umidității din picături și formarea particulelor uscate au loc în condiții de temperatură controlată și flux de aer controlat.

Opțional, un al doilea proces de uscare, cum ar fi uscarea în pat fluidizat, sau uscarea la vid, poate fi utilizat pentru a reduce solvenții reziduali (și alți aditivi, cum ar fi acidul acetic glacial) la nivele farmaceutic acceptabile. În mod tipic, uscarea prin pulverizare implică punerea în contact a unei suspensii sau soluții lichide înalt dispersate (*de ex.*, o soluție atomizată), cu un volum suficient de aer fierbinte sau gaz (de ex., azot, de ex., azot pur), pentru a produce evaporarea și uscarea picăturilor lichide. Preparatul de uscat prin pulverizare poate fi orice soluție, suspensie rugoasă, nămol, dispersie coloidală, sau pastă, care pot fi atomizate utilizând aparatul de uscare prin pulverizare selectat. Într-o procedură standard, preparatul este pulverizat într-un curent de aer filtrat fierbinte (sau în gaz, de ex. azot), care evaporă solventul și duce produsul direct într-un colector (de ex., un ciclon). Aerul sau gazul uzate sunt apoi golite cu solvent (sau amestec de solvenți, incluzând orice aditivi, cum ar fi acidul acetic glacial), (de ex., apoi filtrate), sau, ca alternativă, aerul sau gazul uzate sunt trimise într-un condensator, pentru a captura, și a recicla potențial, solventul sau amestecul de solvenți. De exemplu, dacă un gaz (de ex., azot) este utilizat, gazul este apoi opțional reciclat, încălzit din nou, și returnat la unitate într-un sistem buclă închisă. Tipurile disponibile în comerț de aparate pot fi utilizate pentru a realiza uscarea prin pulverizare. De exemplu, uscătoarele prin pulverizare comerciale sunt fabricate de Buchi Ltd. and Niro (*de ex.*, linia PSD de uscătoare prin pulverizare fabricate de Niro).

Uscarea prin pulverizare implică în mod obișnuit încărcări solide de material de la aproximativ 1% la aproximativ 30% sau până la aproximativ 50% (adică, compus terapeutic activ plus și excipienți), de preferință cel puțin aproximativ 10%. În unele concretizări, o încărcare de solide de mai puțin de 10% poate avea ca rezultat randamente slabe, și timp de execuții inacceptabil de lungi. În general, limita

5 soluției rezultate, și solubilitatea componentelor din soluție. În general, viscozitatea soluției poate determina mărimea particulei din produsul de pulbere rezultat.

Tehnicile și metodele de uscare prin pulverizare pot fi găsite în Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); și Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Progr. Monogr. Series 2 (1954). În general,

10 uscarea prin pulverizare este executată cu o temperatură de admisie de la aproximativ 40°C la aproximativ 200°C, de exemplu, de la aproximativ 70°C la aproximativ 150°C, de preferință de la aproximativ 40°C la aproximativ 60°C, aproximativ 50°C la aproximativ 55°C, sau aproximativ 80°C la aproximativ 110°C, *de ex.*, aproximativ 90°C. Uscarea prin pulverizare este în general executată cu o

15 temperatură de evacuare de la aproximativ 20 °C la aproximativ 100°C, de exemplu de la aproximativ 25°C la aproximativ 30°C (*de ex.*, aproximativ 26°C), aproximativ 40°C la aproximativ 50°C, aproximativ 50°C la aproximativ 65°C, *de ex.*, aproximativ 56°C la aproximativ 58°C.

Îndepărtarea solventului sau a amestecului de solvenți poate necesita o etapă de uscare ulterioară, cum ar fi uscarea la tavă, uscarea în pat fluidizat (*de ex.*, de la aproximativ temperatura camerei la aproximativ 100°C), uscarea la vid, uscarea la microunde, uscarea cu un cilindru rotativ sau uscarea cu vid biconic (*de ex.*, de la aproximativ temperatura camerei la aproximativ 200°C).

20

Într-una din concretizări, uscarea prin pulverizare este uscare prin pulverizare fluidizată (FSD). Etapele FSD pot include, de exemplu: prepararea unei soluții de alimentare lichide (*de ex.*, care conține COMPUSUL 2, și opțional polimeri și/sau surfactanți, dizolvați sau suspendați în solvent sau solvenți; atomizarea (*de ex.*, cu o duză de presiune, un atomizor sau disc rotativ, o duză cu două fluide sau alte

25 metode de atomizare) soluției de alimentare după livrarea în camera de uscare a unui uscător prin pulverizare, *de ex.*, care operează în mod FSD; uscarea soluției de alimentare în camera de uscare cu aer încălzit sau cu gaz încălzit (*de ex.*, azot) pentru a obține un produs, în care particulele mai mari de produse se elimină prin separare, *de ex.*, cad la fund, în timp ce particulele fine sunt purtate de un curent de aer sau gaz până la vârful camerei de uscare (*de ex.*, prin convecție naturală) și către un ciclon, și reintroducerea (*de ex.*, la vârful camerei de uscare sau axial, în mijlocul camerei), particulelor fine în camera de uscare, în care particulele fine reintroduse se pot aglomera cu produsul nou format pentru a genera un produs aglomerat, în care, dacă produsul aglomerat este îndeajuns de mare, se va elimina prin separare, și dacă nu este îndeajuns de mare pentru a se elimina prin separare, produsul aglomerat va di

30 purtat prin convecție la vârful camerei și către ciclon, și reintrodus în cameră. Acest proces se repetă până când un produs aglomerat care este îndeajuns de mare pentru a se elimina prin cădere, este format. Particulele fine pot fi reintroduse din ciclon către camera de uscare printr-o țevă de alimentare.

În unele concretizări, mai degrabă decât uscarea soluției de alimentare cu aer încălzit sau cu gaz încălzit, soluția de alimentare poate în loc să fie congelată prin pulverizare, *de ex.* camera este la

40 temperatura camerei (*de ex.*, 21± 4 °C) sau este răcită, *de ex.* gaz rece (*de ex.*, azot) este utilizat pentru proces.

FSD poate include suplimentar colectarea produsului aglomerat într-o primă cameră de fluidizare, care poate fi urmată de descărcarea produsului aglomerat din prima cameră de fluidizare către a doua cameră de fluidizare, în care se poate petrece un proces de post uscare.

45

Produsul aglomerat (*de ex.*, care se elimină prin separare în camera de uscare), poate fi apoi transferat din a doua cameră de fluidizare către a treia cameră de fluidizare, unde produsul aglomerat este răcit. Produsul aglomerat (*de ex.*, o dispersie solidă a unui compus amorf) poate fi apoi prelucrat suplimentar. De exemplu, produsul poate fi comprimat direct. Produsul poate fi opțional amestecat cu un surfactant, excipient, sau purtător farmaceutic acceptabil, *de ex.*, înainte de comprimarea directă. Produsul

50 poate fi prelucrat suplimentar, *de ex.* măcinat, granulat, omogenizat, și/sau amestecat cu un granulat topit, surfactant, excipient, și/sau purtător farmaceutic acceptabil.

FSD poate fi executată într-un uscător în pulbere comercial, care operează în mod de uscător prin pulverizare fluidizat (mod FSD). FSD poate fi realizată fie în mod de ciclu deschis, fie în mod de ciclu închis (*de ex.*, gazul de uscare, *de ex.* azot, este reciclat). Exemple de uscătoare prin pulverizare adecvate pentru utilizare în FSD includ uscătoarele de la Niro (*de ex.*, linia PSD de uscătoare prin pulverizare fabricate de Niro: PHARMASD.TM.; uscătoare de linie SD sau chimice). FSD poate fi executată în mod esențial în orice uscător prin pulverizare care este configurat pentru a permite reintroducerea particulelor fine în camera de uscare.

55

Post uscarea adițională, *de ex.* într-un uscător în pat fluidizat sau cu vid, sau într-un post uscător biconic cu con dublu sau într-un uscător prin rostogolire, poate fi executată dacă este necesar/aplicabil, pentru a îndepărta solvenții suplimentari. În unele concretizări, este executată o etapă de post uscare.

60

Pentru a îndepărta solventul sau amestecul de solvenți, uscarea prin pulverizare, uscarea la vid, uscarea în pulverizare fluidizată, uscarea la tavă, liofilizarea, rotaevaporarea, și alte proceduri de uscare pot fi aplicate. Aplicarea oricăroră dintre aceste metode, utilizând parametri de prelucrare adecvați, în conformitate cu această dezvoltare, ar furniza COMPUSUL 2 în stare amorfă în produsul de dispersie solid final. După utilizarea unor condiții adecvate (de ex., temperaturi de ieșire scăzute în uscătorul în pulbere, utilizarea de solvenți cu punct de fierbere scăzut, utilizarea de gaz încălzit), care are ca rezultat o dispersie, de ex., pulbere, cu proprietăți dorite (de ex., dimensiune medie a particulei (d50) de 40-200 microni 9 de ex., 40-150 microni), densitate a vracului de pulbere >0,2g/ml (de ex., de la 0,2 la 0,5 g/ml), sau >0,25 g/ml, fluiditate îmbunătățită a pulberii (de ex., forțe de coeziune scăzute, fricțiune internă inter-particule mică); și/sau pulbere uscată cu OVI-uri scăzute (impurități volatile organice), de ex. sub limita ICH și/sau sub specificațiile utilizatorului), dispersia poate fi direct comprimată într-o formă dozată.

În unele concretizări, temperatura de admisie este între aproximativ 50°C și aproximativ 200°C, de ex., între aproximativ 60°C și aproximativ 150°C, între aproximativ 70°C și aproximativ 100°C, între aproximativ 60°C și aproximativ 95°C, între aproximativ 65°C și aproximativ 85°C, între aproximativ 70°C și aproximativ 90°C, între aproximativ 85°C și aproximativ 95°C, sau între aproximativ 70°C și aproximativ 85°C.

În unele concretizări, temperatura de evacuare este între aproximativ temperatura camerei (de ex., temperatura camerei USP (de ex., 21±4°C)) și aproximativ 80°C, de ex., între aproximativ 25°C și aproximativ 75°C, între aproximativ 30°C și aproximativ 65°C, între aproximativ 35°C și aproximativ 70°C, între aproximativ 40°C și aproximativ 65°C, între aproximativ 45°C și aproximativ 60°C, între aproximativ 35°C și aproximativ 45°C, între aproximativ 35°C și aproximativ 40°C, sau între aproximativ 37°C și aproximativ 40°C.

În unele concretizări, punctele de fixare a temperaturii paturilor fluidizate (temperatura pentru fiecare pat fiind selectată independent de temperatura selectată pentru un alt pat) este între aproximativ temperatura camerei (de ex., temperatura camerei USP (de ex., 21±4°C)) și aproximativ 100°C, de ex., între aproximativ 30°C și aproximativ 95°C, între aproximativ 40°C și aproximativ 90°C, între aproximativ 50°C și aproximativ 80°C, între aproximativ 60°C și aproximativ 85°C, între aproximativ 65°C și aproximativ 95°C, sau între aproximativ 80°C și aproximativ 95°C.

FSD poate fi executată pe un amestec care conține COMPUSUL 2. De exemplu, FSD poate fi executată pe un amestec care conține COMPUSUL 2, și unul sau mai mulți polimeri, și opțional unul sau mai mulți surfactanți, și opțional unul sau mai mulți excipienți adiționali, pentru a obține o dispersie solidă de COMPUS 2 amorf, de ex., care poate fi direct comprimată într-o formă dozată orală (de ex., comprimat). Ca alternativă, dispersia poate fi omogenizată cu unul sau mai mulți excipienți înainte de comprimare.

Procesul pentru prepararea unei dispersii solide de COMPUSUL 2 poate cuprinde:
a) formarea unui amestec de COMPUS 2, unul sau mai mulți polimeri, și unul sau mai mulți solvenți; și
b) îndepărtarea rapidă a solventului/solvenților din soluție pentru a forma o dispersie amorfă solidă cuprinzând COMPUSUL 2 și cei unul sau mai mulți polimeri. Cei unul sau mai mulți polimeri și unul sau mai mulți solvenți pot fi oricare dintre cei dezvoltăți aici.

În unele concretizări, solventul este îndepărtat prin uscare prin pulverizare. În unele concretizări, dispersia solidă este uscată la tavă, utilizând un uscător la tavă cu convecție. În unele concretizări, dispersia solidă este cernută.

Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 este cristalin. Într-o altă concretizare, COMPUSUL 2 este amorf.

După cum va fi apreciat de un specialist din domeniu, uscarea prin pulverizare poate fi executată, și este adesea executată în prezența unui gaz inert, cum ar fi azot. În anumite concretizări, procesele care implică uscarea prin pulverizare pot fi executate în prezența unui lichid supercritic, care implică dioxid de carbon sau un amestec incluzând carbon dioxid.

Procesul de preparare a unei dispersii solide de COMPUS 2 poate cuprinde:

a) formarea unui amestec de COMPUS 2, un polimer, și un solvent; și
b) uscarea prin pulverizare a amestecului pentru a forma o dispersie solidă cuprinzând COMPUSUL 2 și polimerul.

Post-uscarea și/sau lustruirea dispersiei uscate prin pulverizare umede sub specificațiile ICH sau sub cele date pentru solvenții reziduali poate fi opțional executată.

Aceste procese pot fi utilizate pentru a prepara compozițiile farmaceutice dezvoltate aici. Cantitățile și caracteristicile componentelor utilizate în procese pot fi ca cele dezvoltate aici.

În unele concretizări, solventul cuprinde unul sau mai mulți solvenți volatili, pentru a dizolva sau a suspenda COMPUSUL 2 și polimerul. În unele concretizări, cei unul sau mai mulți solvenți dizolvă complet COMPUSUL 2 și polimerul.

În unele concretizări, cei unul sau mai mulți solvenți este un solvent volatil (de ex., clorură de metilen, acetonă, metanol, etanol, cloroform, tetrahidrofuran (THF), sau un amestec al acestora). Exemple

de solvenți volatili adecvați îi includ pe cei care dizolvă sau suspendă compusul terapeutic activ fie singur fie în combinație cu un alt co-solvent. În unele concretizări, solvenții dizolvă complet compusul terapeutic activ. În unele concretizări, solventul este acetona. În unele concretizări, solventul este metanolul.

În unele concretizări, solventul este un solvent nevolatil (*de ex.*, acizi organici, cum ar fi acid acetic glacial, dimetil sulfoxid (DMSO), dimetilformamidă (DMF), sau apă). În unele concretizări, un solvent nevolatil este un component dintr-un sistem de solvenți. De exemplu solventul nevolatil este prezent ca component într-un solvent de la aproximativ 1% la aproximativ 20% gr/gr (*de ex.*, de la aproximativ 3% gr/gr la aproximativ 15% gr/gr, de la aproximativ 4% gr/gr la aproximativ 12% gr/gr, sau de la aproximativ 5% gr/gr la aproximativ 10% gr/gr).

În unele concretizări, solventul este un amestec de solvenți. De exemplu, solventul poate include de la aproximativ 0% la aproximativ 30% acetona și de la aproximativ 70% la aproximativ 100% metanol, sau solventul poate include de la aproximativ 0% la aproximativ 40% acetona și de la aproximativ 60% la aproximativ 100% metanol. Alte rapoarte exemplificative de metanol la acetona includ 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45, și 50:50.

În unele concretizări, solventul este o combinație de solvenți, incluzând cel puțin un solvent nevolatil. De exemplu, solventul este o combinație de componente care includ un solvent volatil și un solvent nevolatil. În unele concretizări, sistemul de solvenți este o combinație de un solvent volatil sau o combinație de solvenți, cum ar fi metanol și acetona, cu un solvent nevolatil, cum ar fi acid acetic glacial. De exemplu, sistemul de solvenți cuprinde de la aproximativ 40% la aproximativ 80% metanol, de la aproximativ 20% la aproximativ 35% acetona, și de la aproximativ 1% la aproximativ 15% acid acetic glacial (*de ex.*, de la aproximativ 50% la aproximativ 70% metanol, de la aproximativ 25% la aproximativ 30% acetona, și de la aproximativ 3% la aproximativ 12% acid acetic glacial).

În unele concretizări, sistemul de solvenți este o combinație de solvent volatil sau o combinație de solvenți, cum ar fi metanol și acetona cu un solvent nevolatil, cum ar fi apă. De exemplu, sistemul de solvenți cuprinde de la aproximativ 40% la aproximativ 80% metanol, de la aproximativ 20% la aproximativ 35% acetona, și de la aproximativ 0,1% la aproximativ 15% apă (*de ex.*, de la aproximativ 50% la aproximativ 70% metanol, de la aproximativ 25% la aproximativ 30% acetona, și de la aproximativ 1% la aproximativ 5% apă).

Compozițiile farmaceutice de dispersie solidă pot fi fabricate printr-un proces descris aici. De exemplu, o dispersie solidă de: (a) COMPUSUL 2 și (b) unul sau mai mulți polimeri, și opțional unul sau mai mulți surfactanți, și opțional unul sau mai mulți excipienți adiționali.

Compoziții farmaceutice care conține dispersii solide de COMPUS 2

În anumite concretizări, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice, cuprinzând: (a) o dispersie solidă, cuprinzând COMPUSUL 2 și un polimer; și (b) unul sau mai mulți purtători farmaceutic acceptabili. Exemple de purtători farmaceutic acceptabili sunt agenți de încărcare, dezintegranti, agenți de umectare, agenți de alunecare, și lubrifianți.

În unele concretizări, compozițiile farmaceutice pot fi administrate oral în orice formă dozată acceptabilă oral, incluzând, dar nelimitându-se la, capsule, comprimate, emulsii și suspensii apoase, dispersii și soluții apoase.

În unele concretizări compoziția farmaceutică este un comprimat.

În unele concretizări compoziția farmaceutică cuprinde o formă dozată comprimată direct a COMPUSULUI 2.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică include de asemenea un agent de încărcare. Agentul de încărcare poate fi, de exemplu, celuloză microcristalină, lactoză, manitol, etil celuloză, sorbitol, amidon, sucroză, fosfat de calciu, celuloză în pulbere, celuloză microcristalină silicificată, isomalt, sau amestecuri ale acestora. În unele concretizări, agentul de încărcare este celuloză microcristalină.

În unele concretizări, agentul de încărcare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 10% gr/gr și 50% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 15% gr/gr și aproximativ 45% gr/gr; între aproximativ 20% gr/gr și aproximativ 40% gr/gr; între aproximativ 25% gr/gr și aproximativ 35% gr/gr; sau între aproximativ 28% gr/gr și aproximativ 32% gr/gr). În unele concretizări, agentul de încărcare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de la aproximativ 20% gr/gr la aproximativ 35% gr/gr, de exemplu de la aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 34% gr/gr, sau de la aproximativ 26% gr/gr la aproximativ 33% gr/gr, sau de la aproximativ 27% gr/gr la aproximativ 32% gr/gr, de exemplu, aproximativ 28% gr/gr, aproximativ 28,5% gr/gr, aproximativ 29% gr/gr, aproximativ 29,5% gr/gr, aproximativ 30% gr/gr, aproximativ 30,5% gr/gr, aproximativ 31% gr/gr, sau aproximativ 31,5% gr/gr. În unele concretizări, agentul de încărcare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 29% gr/gr, aproximativ 29,1% gr/gr, aproximativ 29,2% gr/gr, aproximativ 29,3% gr/gr, aproximativ 29,4% gr/gr, aproximativ 29,5% gr/gr, aproximativ 29,6% gr/gr, aproximativ 29,7% gr/gr, aproximativ 29,8% gr/gr, aproximativ 29,9% gr/gr, sau aproximativ 30% gr/gr. În unele

concretizări, agentul de încărcare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 25% gr/gr și aproximativ 35% gr/gr. În unele concretizări, agentul de încărcare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 29,5% gr/gr.

5 În unele concretizări, compoziția farmaceutică include de asemenea un dezintegrant. Dezintegrantul poate fi, de exemplu, dioxid de siliciu coloidal, celuloză în pulbere, silicat de calciu, crosprovidonă, alginat de calciu, metil celuloză, chitosan, carboxi metil celuloză, croscarmeloză sodică, carboximetil amidon, alginat de sodiu, sodium amidon glicolate, amidon pregelatinizat, sau amestecuri ale acestora. În unele concretizări, dezintegrantul este croscarmeloză sodică.

10 În unele concretizări, dezintegrantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 1% gr/gr și 15% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 3% gr/gr și aproximativ 12% gr/gr; între aproximativ 4% gr/gr și aproximativ 10% gr/gr; între aproximativ 5% gr/gr și aproximativ 7% gr/gr; sau între aproximativ 6% gr/gr și aproximativ 7% gr/gr). În unele concretizări, dezintegrantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 3% gr/gr, aproximativ 3,5% gr/gr, aproximativ 4% gr/gr, aproximativ 49,5% gr/gr, aproximativ 5% gr/gr, aproximativ 5,5% gr/gr, aproximativ 6% gr/gr, 15 sau aproximativ 6,5% gr/gr, aproximativ 7% gr/gr, aproximativ 7,5% gr/gr, aproximativ 8% gr/gr, aproximativ 8,5% gr/gr, aproximativ 9% gr/gr, aproximativ 9,5% gr/gr, sau aproximativ 10% gr/gr. În unele concretizări, dezintegrantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 5% gr/gr și aproximativ 7% gr/gr. În unele concretizări, dezintegrantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 6% gr/gr.

20 În unele concretizări, compoziția farmaceutică include de asemenea un agent de umectare. Agentul de umectare poate fi, de exemplu, lauril sulfat de sodiu, dodecil sulfat de sodiu, polisorbați (cum ar fi Tween 20 și Tween 80), poloxameri (cum ar fi Poloxamer 335 și Poloxamer 407), monooleat de gliceril, sau amestecuri ale acestora. În unele concretizări, agentul de umectare este lauril sulfat de sodiu.

25 În unele concretizări, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 0,1% gr/gr și 2% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 0,5% gr/gr și aproximativ 2% gr/gr; între aproximativ 0,5% gr/gr și aproximativ 1,5% gr/gr; sau între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 1,5% gr/gr). În unele concretizări, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,1% gr/gr, aproximativ 0,2% gr/gr, aproximativ 0,3% gr/gr, aproximativ 0,4% gr/gr, aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 0,6% gr/gr, aproximativ 0,7% gr/gr, sau 30 aproximativ 0,8% gr/gr, aproximativ 0,9% gr/gr, aproximativ 1% gr/gr, aproximativ 1,1% gr/gr, aproximativ 1,2% gr/gr, aproximativ 1,3% gr/gr, aproximativ 1,4% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, aproximativ 1,6% gr/gr, aproximativ 1,7% gr/gr, aproximativ 1,8% gr/gr, aproximativ 1,9% gr/gr, sau aproximativ 2% gr/gr. În unele concretizări, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 0,5% gr/gr și aproximativ 1,5% gr/gr. În unele concretizări, agentul 35 de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1% gr/gr.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică include de asemenea un agent de alunecare. Agentul de alunecare poate fi, de exemplu, dioxid de siliciu, dioxid de siliciu coloidal, fosfat de calciu tribazic, stearat de magneziu, trisilicat de magneziu, celuloză în pulbere, talc, amidon, și amestecuri ale acestora. În unele concretizări, agentul de alunecare este dioxid de siliciu coloidal.

40 În unele concretizări, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 0,1% gr/gr și 5% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 4% gr/gr; între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 3% gr/gr; sau între aproximativ 1,5% gr/gr și aproximativ 2,5% gr/gr). În unele concretizări, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 1% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, 45 aproximativ 2% gr/gr, aproximativ 2,5% gr/gr, aproximativ 3% gr/gr, aproximativ 3,5% gr/gr, sau aproximativ 4% gr/gr, aproximativ 4,5% gr/gr, sau aproximativ 5% gr/gr. În unele concretizări, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1,1% gr/gr, aproximativ 1,2% gr/gr, aproximativ 1,3% gr/gr, aproximativ 1,4% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, aproximativ 1,6% gr/gr, aproximativ 1,7% gr/gr, aproximativ 1,8% gr/gr, aproximativ 1,9% gr/gr, aproximativ 2% gr/gr, 50 2,1% gr/gr, aproximativ 2,2% gr/gr, aproximativ 2,3% gr/gr, aproximativ 2,4% gr/gr, aproximativ 2,5% gr/gr, aproximativ 2,6% gr/gr, aproximativ 2,7% gr/gr, aproximativ 2,8% gr/gr, aproximativ 2,9% gr/gr, sau aproximativ 3% gr/gr. În unele concretizări, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 3% gr/gr. În unele concretizări, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 2% gr/gr.

55 În unele concretizări, compoziția farmaceutică include de asemenea un lubrifiant. Lubrifiantul poate fi, de exemplu, stearat de magneziu, talc, stearil fumarat de sodiu, behenat de gliceril, ulei vegetal hidrogenat, stearat de zinc, stearat de calciu, sucroză stearat, alcool polivinilic, lauril sulfat de magneziu, sau amestecuri ale acestora. În unele concretizări, lubrifiantul este stearat de magneziu.

60 În unele concretizări, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 0,1% gr/gr și 5% gr/gr (*de ex.*, între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 4% gr/gr; între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 3% gr/gr; sau între aproximativ 1% gr/gr și aproximativ 2% gr/gr).

În unele concretizări, lubrifianul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 1% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, aproximativ 2% gr/gr, aproximativ 2,5% gr/gr, aproximativ 3% gr/gr, aproximativ 3,5% gr/gr, sau aproximativ 4% gr/gr, aproximativ 4,5% gr/gr, sau aproximativ 5% gr/gr. În unele concretizări, lubrifianul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,1% gr/gr, aproximativ 0,2% gr/gr, aproximativ 0,3% gr/gr, aproximativ 0,4% gr/gr, aproximativ 0,5% gr/gr, aproximativ 0,6% gr/gr, aproximativ 0,7% gr/gr, aproximativ 0,8% gr/gr, aproximativ 0,9% gr/gr, aproximativ 1% gr/gr, aproximativ 1,1% gr/gr, aproximativ 1,2% gr/gr, aproximativ 1,3% gr/gr, aproximativ 1,4% gr/gr, aproximativ 1,5% gr/gr, aproximativ 1,6% gr/gr, aproximativ 1,7% gr/gr, aproximativ 1,8% gr/gr, aproximativ 1,9% gr/gr, aproximativ 2% gr/gr, 2,1% gr/gr, aproximativ 2,2% gr/gr, aproximativ 2,3% gr/gr, aproximativ 2,4% gr/gr, sau aproximativ 2,5% gr/gr. În unele concretizări, lubrifianul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de între aproximativ 0,5% gr/gr și aproximativ 2,5% gr/gr. În unele concretizări, lubrifianul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1,5% gr/gr.

În unele concretizări, dispersia solidă reprezintă de la aproximativ 25% la 85% din greutatea totală a compoziției farmaceutice. În unele concretizări, dispersia solidă reprezintă aproximativ 50% la aproximativ 70% din greutatea totală a compoziției farmaceutice.

În unele concretizări, COMPUSUL 2 reprezintă de la aproximativ 15% la 45% din greutatea totală a compoziției farmaceutice, și cei unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 15% la 45% din greutatea totală a compoziției farmaceutice.

În unele concretizări, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 20% gr/gr din compoziția farmaceutică, cei unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 40% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 25% gr/gr din compoziția farmaceutică, cei unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 35% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 30% gr/gr din compoziția farmaceutică, cei unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 30% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 35% gr/gr din compoziția farmaceutică, cei unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 25% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, dispersia solidă reprezintă de la aproximativ 50% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de încărcare reprezintă de la aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 35% gr/gr din compoziția farmaceutică, dezintegrantul reprezintă de la aproximativ 5% gr/gr la aproximativ 7% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de alunecare reprezintă de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 3% gr/gr din compoziția farmaceutică, lubrifianul reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 2,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, prin aceasta totalizând 100% din greutatea compoziției.

În unele concretizări, dispersia solidă reprezintă aproximativ 60% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de încărcare reprezintă aproximativ 29,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, dezintegrantul reprezintă aproximativ 6% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de alunecare reprezintă aproximativ 2% gr/gr din compoziția farmaceutică, lubrifianul reprezintă aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, de la aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 35% gr/gr COMPUS 2, de la aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 35% gr/gr din acetosuccinat de hipromeloză (HPMCAS), de la aproximativ 25% gr/gr la aproximativ 35% gr/gr celuloză microcristalină, de la aproximativ 5% gr/gr la aproximativ 7% gr/gr croscarmeloză sodică, de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr lauril sulfat de sodiu, aproximativ de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 3% gr/gr dioxid de siliciu coloidal, și rom între aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 2,5% gr/gr stearat de magneziu, prin aceasta totalizând 100% din greutatea compoziției.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, aproximativ 30% gr/gr COMPUS 2, aproximativ 30% gr/gr acetosuccinat de hipromeloză (HPMCAS), aproximativ 29,5% gr/gr celuloză microcristalină, aproximativ 6% gr/gr croscarmeloză sodică, aproximativ 1% gr/gr lauril sulfat de sodiu, aproximativ 2% gr/gr dioxid de siliciu coloidal, și aproximativ 1,5% gr/gr stearat de magneziu.

În unele concretizări, dispersia solidă, agentul de încărcare, dezintegrantul, agentul de umectare, agentul de alunecare și lubrifianul sunt adăugate intragranular. În unele concretizări, o cantitate adițională de agent de încărcare, dezintegrant, agent de alunecare, și lubrifiant sunt adăugate extragranular.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, următoarele componente adăugate intragranular: dispersia solidă reprezintă de la aproximativ 50% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de încărcare reprezintă de la aproximativ 18% gr/gr la aproximativ 26% gr/gr din compoziția farmaceutică, dezintegrantul reprezintă de la aproximativ 2% gr/gr la aproximativ 6% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, agent de alunecare reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și lubrifiant reprezintă de la aproximativ 0,25% gr/gr la aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, o compoziție farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extragranular: o cantitate adițională de agent de încărcare, care reprezintă de la aproximativ 4% gr/gr la aproximativ 12% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de dezintegrant care reprezintă de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 3% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de agentul de alunecare care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și o cantitate adițională de lubrifiant, care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și se adaugă extragranular.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, următoarele componente adăugate intragranular: dispersia solidă reprezintă aproximativ 60% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de încărcare reprezintă aproximativ 21,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, dezintegrant reprezintă aproximativ 4% gr/gr din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, agent de alunecare reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și lubrifiant reprezintă aproximativ 0,5% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, o compoziție farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extragranular: o cantitate adițională de agent de încărcare reprezintă aproximativ 8% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de dezintegrant care reprezintă aproximativ 2% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de agent de alunecare care reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și o cantitate adițională de lubrifiant, care reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și se adaugă extragranular.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, următoarele componente adăugate intragranular: dispersia solidă cuprinzând COMPUSUL 2 și acetosuccinat de hipromeloză (HPMCAS), care reprezintă de la aproximativ 50% gr/gr la aproximativ 70% gr/gr din compoziția farmaceutică, celuloză microcristalină care reprezintă de la aproximativ 18% gr/gr la aproximativ 26% gr/gr din compoziția farmaceutică, croscarmeloză sodică care reprezintă de la aproximativ 2% gr/gr la aproximativ 6% gr/gr din compoziția farmaceutică, lauril sulfat de sodiu care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, dioxid de siliciu coloidal care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și stearat de magneziu care reprezintă de la aproximativ 0,25% gr/gr la aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, o compoziție farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extragranular: o cantitate adițională de celuloză microcristalină care reprezintă de la aproximativ 4% gr/gr la aproximativ 12% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de croscarmeloză sodică care reprezintă de la aproximativ 1% gr/gr la aproximativ 3% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de dioxid de siliciu coloidal care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și o cantitate adițională de stearat de magneziu care reprezintă de la aproximativ 0,5% gr/gr la aproximativ 1,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, și se adaugă extragranular.

În unele concretizări, compoziția farmaceutică cuprinde, următoarele componente adăugate intragranular: dispersia solidă cuprinzând COMPUSUL 2 și acetosuccinat de hipromeloză (HPMCAS), care reprezintă aproximativ 60% gr/gr din compoziția farmaceutică, celuloză microcristalină reprezintă aproximativ 21,5% gr/gr din compoziția farmaceutică, croscarmeloză sodică reprezintă aproximativ 4% gr/gr din compoziția farmaceutică, lauril sulfat de sodiu reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, dioxid de siliciu coloidal reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și stearat de magneziu reprezintă aproximativ 0,5% gr/gr din compoziția farmaceutică.

În unele concretizări, o compoziție farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extragranular: o cantitate adițională de celuloză microcristalină care reprezintă aproximativ 8% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de croscarmeloză sodică reprezintă aproximativ 2% gr/gr din compoziția farmaceutică, o cantitate adițională de dioxid de siliciu coloidal reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și o cantitate adițională de stearat de magneziu reprezintă aproximativ 1% gr/gr din compoziția farmaceutică, și se adaugă extragranular.

Metode de utilizare

În anumite concretizări, activitatea inhibitoare a COMPUSULUI 2 față de mutanții IDH1 (de ex., IDH1 R132H, IDH1 R132C, IDH1 R132L, IDH1 R132V, IDH1 R132S sau IDH1 R132GF) poate fi

testată prin metodele descrise în Exemplul A din PCT Publication No. WO 2013/107291 și US Publication No. US 2013/0190249, sau metode analoge.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a malignităților hematologice, prin administrarea la un subiect a unei combinații de inhibitor al IDH1 mutante cu un agent de demetilare a ADN-ului. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a tumorilor solide prin administrarea la un subiect a unei combinații de inhibitor al IDH1 mutante cu un agent de demetilare a ADN-ului.

Într-una din concretizări, inhibitorul IDH1 mutante este COMPUSUL 2.

Într-una din concretizări, agentul de demetilare a ADN-ului este azacitidina.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmale mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUSUL 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmale mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2, sau a unei suspensii solide a acestuia, și azacitidină. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmale mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de o formă cristalină unică COMPUSUL 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 este în orice procent între 90% și 100% pură. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a malignităților hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmale mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficace de COMPUS 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei malignități hematologice, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmale mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutic eficace de o formă cristalină unică a COMPUSULUI 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 este în orice procent între 90% și 100% pură. Într-una din concretizări, malignitatea hematologică este o malignitate hematologică avansată.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul, sarcomul, sau cancerul de plămâni fără celule mici, fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2, sau a cristalin forma al acestuia, și azacitidină.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul, sarcomul, sau cancerul de plămâni fără celule mici, fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2 și azacitidină.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutic eficace de COMPUS 2, sau o suspensie solidă a acestuia, și azacitidină.

Într-una din concretizări, furnizat aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități terapeutice eficiente de o formă cristalină unică a COMPUSULUI 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 este orice procent între 90% și 100% pură.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutică eficientă de COMPUS 2 și azacitidină.

Într-una din concretizări, furnizată aici este o metodă de tratare a unei tumori solide, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1, cuprinzând administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate terapeutică eficientă de o formă cristalină unică a COMPUSULUI 2 și azacitidină. Într-una din concretizări, forma cristalină unică a COMPUSULUI 2 este orice procent între 90% și 100% pură.

Într-una din concretizări, malignitatea de tratat este caracterizată printr-o alelă mutantă a IDH1, în care mutația IDH1 are ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a alfa cetoglutaratului la R(-) 2 hidroxioglutarat la un pacient. Într-unul din aspectele acestei concretizări, IDH1 mutantă are o mutație a R132X. Într-unul din aspectele acestei concretizări, mutația R132X este selectată dintre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S și R132G. Într-un alt aspect, mutația R132X este R132H sau R132C. Într-un aspect suplimentar, mutația R132X este R132H.

O malignitate poate fi analizată prin secvențierea probelor de celule, pentru a determina prezența, și natura specifică a (de ex., aminoacidul schimbat prezent într-o mutație la aminoacidul 132 din IDH1) unei mutații la aminoacidul 132 din IDH1.

Fără a fi legați de nici o teorie, solicitanții cred că alelele mutante ale IDH1 prin care mutația IDH1 are ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a alfa cetoglutaratului la R(-)-2-hidroxioglutarat, și în special mutațiile R132H ale IDH1, caracterizează un subset al tuturor tipurilor de cancer, fără a ține cont de natura celulară a acestora, sau de locația acestora în corp. Astfel, compuşii și metodele descrise aici sunt utile pentru a trata o malignitate hematologică, incluzând o malignitate hematologică avansată, cum ar fi leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmele mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL), sau limfomul (de ex., limfomul cu celule T), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1 care conferă o asemenea activitate, și în special o mutație R132H sau R132C a IDH1. Într-un alt aspect, compuşii, și metodele descrise aici sunt utile pentru a trata o tumoare solidă, cum ar fi gliomul, melanomul, condrosarcomul, colangiocarcinomul (incluzând colangiocarcinomul intrahepatic (IHCC), cancerul de prostată, cancerul de colon, sau cancerul de plămâni fără celule mici (NSCLC), fiecare fiind caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1 care conferă o asemenea activitate, și în special o mutație R132H sau R132C a IDH1.

Într-una din concretizări malignitatea este o tumoare în care cel puțin 30, 40, 50, 60, 70, 80 sau 90% dintre celulele tumorale poartă o mutație a IDH1, și în special o mutație R132H sau R132C a IDH1, la momentul diagnosticului sau tratamentului.

Într-una din concretizări, eficiența tratamentului malignității este monitorizată prin măsurarea nivelelor de 2HG din subiect. În mod obișnuit, nivelele de 2HG se măsoară înainte de tratament, în care un nivel ridicat este indicat pentru utilizarea COMPUSULUI 2. Odată ce nivelele ridicate sunt stabilite, nivelul de 2HG este determinat în timpul cursului, și/sau după terminarea, tratamentului, pentru a stabili eficacitatea. În anumite concretizări, nivelul de 2HG este determinat doar în timpul cursului, și/sau după terminarea, tratamentului. O reducere a nivelelor de 2HG în timpul cursului tratamentului, și după tratament, indică eficacitatea. În mod similar, o determinare conform căreia nivelele de 2HG nu sunt ridicate în timpul cursului tratamentului sau după tratament, indică de asemenea eficacitatea. În mod obișnuit, măsurătorile 2HG sunt utilizate împreună cu alte determinări bine cunoscute ale eficacității tratamentului malignității, cum ar fi reducerea numărului și mărimii tumorilor și/sau a altor leziuni asociate cu cancerul, îmbunătățirea sănătății generale a subiectului, și modificări ale altor biomarkeri care sunt asociați cu eficacitatea tratamentului malignității.

2HG poate fi detectat într-o probă prin metodele din PCT Publication No. WO 2011/050210 și US Publication No. US2012/0121515, sau prin metode analoge, într-o metodă exemplificativă, 2HG poate fi detectat într-o probă prin LC/MS. Proba este amestecată 80:20 cu metanol, și centrifugată la 3000 rpm timp de 20 de minute la 4 grade Celsius. Supernatantul rezultat poate fi colectat și depozitat la -80 de grade Celsius înainte de LC-MS/MS pentru a evalua nivelele de 2-

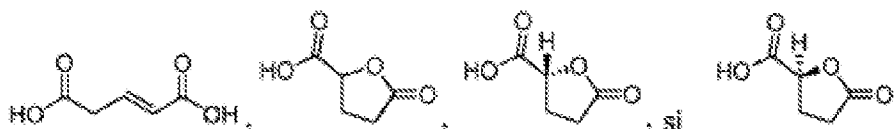
hidroxiglutarat. O varietate de metode de separare de cromatografie lichidă (LC) poate fi utilizată. Fiecare metodă poate fi cuplată cu ionizarea de electropulverizare negativă (ESI, -3,0 kV), cu spectrometre de masă cu triplu-cuadropol, care operează în mod de monitorizare a mai multor reacții (MRM), cu parametrii MS optimizați cu soluții standard de metabolit infuzate. Metaboliții pot fi separați prin cromatografie de fază inversată, utilizând 10 mM tributil-amină ca agent de împerechere a ionilor în faza mobilă apoasă, în conformitate cu o variantă a metodei raportate anterior (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). O metodă permite rezoluția metaboliților TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, unde B se referă la o fază organică mobilă de 100% metanol. O altă metodă este specifică pentru 2-hidroxiglutarat, care funcționează la un gradient liniar rapid, de 50% -95% B (tampoanele așa cum au fost definite mai sus) timp de 5 minute. O Synergy Hydro-RP, 100mm × 2 mm, 2,1 μm, mărimea particulei (Phenomenex) poate fi utilizată ca și coloană, așa cum a fost descris mai sus. Metaboliții pot fi cuantificați prin comparație cu suprafețele picului cu standarde cu metaboliți puri la concentrație cunoscută. Studii ale fluxului metaboliților de la ¹³C-glutamină pot fi executate așa cum a fost descris în, *de ex.*, Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

Într-una din concretizări, 2HG este evaluat direct.

Într-o altă concretizare, un derivat al 2HG format în procesul de executare a metodei analitice este evaluat. Ca exemplu, un asemenea derivat poate fi un derivat format în analiza MS. Derivații pot include un adduct de sare, *de ex.*, un adduct de Na, o variantă de hidratare, sau o variantă de hidratare care este de asemenea un adduct de sare, *de ex.*, un adduct de sodiu, *de ex.*, așa cum se formează în analiza MS.

Într-o altă concretizare un derivat metabolic al 2HG este evaluat. Exemple includ specii care se acumulează sau sunt ridicate, sau reduse, ca rezultat al prezenței 2HG, cum ar fi glutarat sau glutamină care vor fi corelate cu 2HG, *de ex.*, R-2HG.

Derivați exemplificativi ai 2HG includ derivații deshidratați, cum ar fi compuși furnizați mai jos, sau un adduct de sare a acestora:



Se cunoaște că 2HG se acumulează în tulburarea metabolică moștenită acidurie 2-hidroxiglutarică. Această boală este cauzată de deficiența de enzimă 2-hidroxiglutarat dehidrogenază, care transformă 2HG în α-KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Pacienții cu deficiența de 2-hidroxiglutarat dehidrogenază acumulează 2HG în creier, după cum este evaluat prin analiza MRI și CSF, dezvoltă leucoencefalopatie, și au un risc crescut de a dezvolta tumori cerebrale (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Suplimentar, nivele cerebrale ridicate de 2HG au ca rezultat nivele crescute de ROS (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), contribuind potențial la un risc crescut de cancer. Capacitatea 2HG de a acționa ca agonist al receptorului NMDA poate contribui la acest efect (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG poate fi de asemenea toxic pentru celule, prin inhibarea competitivă a enzimelor care utilizează glutamatul și sau αKG. Acestea includ transaminazele, care permit utilizarea azotului din glutamat pentru biosinteza aminoacizilor și acizilor nucleici, și prolil hidroxilazele dependente de αKG, cum ar fi cele care reglează nivelele de Hif1-alfa.

Astfel, în conformitate cu o altă concretizare, furnizată aici este o metodă de tratare a aciduriei 2-hidroxiglutarice, în special a aciduriei D-2-hidroxiglutarice, la un subiect, prin administrarea la subiect a COMPUSULUI 2 cu azacitidină.

Metodele de tratament descrise aici pot cuprinde adițional diferite etape de evaluare înainte de tratamentul, și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2 și azacitidină.

Într-una din concretizări, înainte de tratamentul, și/sau după tratamentul, cu COMPUSUL 2 și azacitidină, metoda cuprinde suplimentar etapa de evaluare a creșterii, mărimii, invazivității, stadiului și/sau a altui fenotip al malignității.

Într-una din concretizări, înainte de tratamentul, și/sau după tratamentul, cu COMPUSUL 2 și azacitidină, metoda cuprinde suplimentar etapa de evaluare a genotipului IDH1 al malignității. Acest fapt poate fi realizat prin metode obișnuite din domeniu, cum ar fi secvențierea ADN, imunoanaliza, și/sau evaluarea prezenței, distribuției sau nivelului 2HG.

Într-una din concretizări, înainte de tratamentul, și/sau după tratamentul, cu COMPUSUL 2 și azacitidină, metoda cuprinde suplimentar etapa de determinare a nivelului de 2HG la subiect. Aceasta se

poate realiza prin analiză spectroscopică, de ex., prin analiză pe bază de rezonanță magnetică, de ex., măsurătoare MRI și/sau MRS, analiza probelor de lichid corporal, cum ar fi analiza serului sau a lichidului măduvei spinării, sau prin analiza materialului chirurgical, *de ex.*, prin spectroscopie de masă.

5 Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 și azacitidina sunt administrate concomitent. Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 și azacitidina sunt administrate succesiv.

10 Într-una din concretizări, depinzând de boala de tratat și de starea subiectului, COMPUSUL 2 poate fi administrat prin căile de administrare orală, parenterală (de ex., intramuscular, intraperitoneal, injecție sau perfuzie intravenoasă, CIV, intracistenală, injecție subcutanată, sau implant), inhalatorie, nazală, vaginată, rectală, sublinguală sau topică (de ex., transdermic sau local). COMPUSUL 2 poate fi formulat

15 singur sau împreună cu unul sau mai mulți agenți activi, într-o doză unitară adecvată, cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule farmaceutic acceptabile, adecvate pentru fiecare cale de administrare.

20 Într-una din concretizări, cantitatea de COMPUS 2 administrată în metodele furnizate aici se poate situa, *de ex.*, între aproximativ 5 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între

25 aproximativ 20 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între

30 aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este or între aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 250 mg/zi. În anumite concretizări, dozele particulare sunt, *de ex.*, aproximativ 10 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 20 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 50 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 75 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 100 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este

35 aproximativ 120 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 150 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 250 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 300 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 350 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 400 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 450 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 600 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este

40 aproximativ 700 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 800 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 900 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 1,000 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 1,200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza este or aproximativ 1,500 mg/zi. În anumite concretizări, dozele particulare sunt, *de ex.*, până la aproximativ 10 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 20 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la

45 aproximativ 50 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 75 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 100 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 120 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 150 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la

50 la aproximativ 250 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 300 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 350 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 400 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 450 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 600 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la

55 la aproximativ 700 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 800 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 900 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 1200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 1500 mg/zi.

60 Într-una din concretizări, cantitatea de COMPUS 2 din compoziția farmaceutică sau forma dozată furnizate aici se poate situa, *de ex.*, între aproximativ 5 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 10 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 20 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între

55 aproximativ 50 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg și aproximativ 250 mg. În anumite concretizări, cantități particulare sunt, *de ex.*, aproximativ 10 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 20 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este

60 aproximativ 50 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 75 mg. Într-una din

concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 120 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 150 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 350 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 450 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 1200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este or aproximativ 1500 mg. În anumite concretizări, cantități particulare sunt, *de ex.*, până la aproximativ 10 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 20 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 50 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 75 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 120 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 150 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 350 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 450 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1500 mg.

Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 poate fi livrat sub formă de doză unică, cum ar fi, *de ex.*, injecție bolus unică, sau comprimate sau pilule orale, sau în timp, cum ar fi, *de ex.*, perfuzie continuă în timp sau doze în bolus divizate în timp. Într-una din concretizări, compusul 1 poate fi administrat repetitiv dacă este necesar, de exemplu, până când pacientul experimentează boală stabilă sau regresie a bolii, sau până când pacientul experimentează progres al bolii sau toxicitate inacceptabilă. Boala stabilă sau lipsa acesteia este determinată prin metodele cunoscute în domeniu cum ar fi evaluarea simptomelor pacientului, examinare fizică, vizualizarea tumorii care a fost imaginată utilizând raze X, scanare CAT, PET, sau MRI și alte modalități de evaluare acceptate în mod obișnuit.

În anumite concretizări, COMPUSUL 2 este administrat la un pacient în cicluri (*de ex.*, administrare zilnică timp de o săptămână, apoi o perioadă de pauză fără administrare timp de până la trei săptămâni). Terapia ciclică implică administrarea unui agent activ pentru o perioadă de timp, urmată de repaus pentru o perioadă de timp, și repetarea acestei administrări succesive. Terapia ciclică poate reduce dezvoltarea rezistenței, evită sau reduce efectele secundare, și/sau îmbunătățește eficacitatea tratamentului.

Într-una din concretizări, o metodă furnizată aici cuprinde administrarea COMPUSULUI 2 în 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, sau mai mult de 40 de cicluri. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 1. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 2. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 3. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 4. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 5. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 6. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 7. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 8. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 9. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 10. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 11. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 12. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 13. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 14. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 15. Într-

una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 16. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 17. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 18. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 19. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 20. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 21. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 22. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 23. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 24. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 25. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 26. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 27. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 28. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 29. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 30. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este mai mult de aproximativ 30 de cicluri.

În anumite concretizări, ciclurile de tratament cuprind multiple doze de COMPUSUL 2 administrate la un subiect care are nevoie de acestea, timp de multiple zile (*de ex.*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, sau mai mult de 14 zile), opțional urmat de vacanță de la dozarea tratamentului (*de ex.*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, sau mai mult de 28 de zile).

Într-una din concretizări, depinzând de boala de tratat, și de starea subiectului, azacitidina poate fi administrată prin căile de administrare orală, parenterală (*de ex.*, intramuscular, intraperitoneal, injecție sau perfuzie intravenoasă, CIV, intracistenală, injecție subcutanată, sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (*de ex.*, transdermic sau local). Azacitidina poate fi formulată sigură sau împreună cu COMPUSUL 2 și/sau cu unul sau mai mulți agenți activi, într-o doză unitară adecvată, cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule farmaceutic acceptabile, adecvate pentru fiecare cale de administrare.

Într-una din concretizări, azacitidina este administrată *de ex.* pe cale intravenoasă (IV), subcutanată (SC) sau orală. Anumite concretizări de aici furnizează co-administrarea azacitidinei cu COMPUSUL 2 și/sau cu unul sau mai mulți agenți activi adiționali, pentru a furniza un efect terapeutic sinergic la subiecții care au nevoie de aceasta. Agenții activi co-administrați pot fi agenți terapeutici pentru cancer, după cum au fost descriși aici. În anumite concretizări, agenții activi co-administrați pot fi inhibitori ai IDH1. În anumite concretizări, agentul/agenții activi co-administrați pot fi dozați, *de ex.*, oral sau prin injecție (*de ex.*, IV sau SC).

În anumite concretizări, ciclurile de tratament cuprind multiple doze de azacitidină administrate la un subiect care are nevoie de acestea, timp de multiple zile (*de ex.*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, sau mai mult de 14 zile), opțional urmate de vacanță de la dozarea tratamentului (*de ex.*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, sau mai mult de 28 de zile). Cantitățile de doză adecvate pentru metodele furnizate aici includ, *de ex.*, cantități terapeutic eficiente și cantități profilactic eficiente. De exemplu, în anumite concretizări, cantitatea de azacitidină administrată în metodele furnizate aici se poate situa în intervalul, *de ex.*, între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 2,000 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 100 mg/m²/zi și aproximativ 1,000 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 100 mg/m²/zi și aproximativ 500 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 500 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 200 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 75 mg/m²/zi. În anumite concretizări, cantitatea de azacitidină este între aproximativ 120 mg/m²/zi și aproximativ 250 mg/m²/zi. În anumite concretizări, doza particulară este aproximativ 50 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 60 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 75 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 80 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 100 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 120 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 140 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 150 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 180 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 200 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 220 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 240 mg/m²/zi. Într-una din concretizări, doza particulară

Într-una din concretizări, cantitatea de azacitidină administrată în metodele furnizate aici se poate situa în intervalul, *de ex.*, între aproximativ 5 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 20 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 250 mg/zi. În anumite concretizări, doza particulară este aproximativ 10 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 20 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 50 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 75 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 100 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 120 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 150 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 250 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 300 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 350 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 400 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 450 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 600 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 700 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 800 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 900 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 1200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este aproximativ 1500 mg/zi. În anumite concretizări, doza particulară este până la aproximativ 10 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 20 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 50 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 75 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 100 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 120 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 150 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 250 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 300 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 350 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 400 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 450 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 500 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 600 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 700 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 800 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 900 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 1000 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până

la aproximativ 1200 mg/zi. Într-una din concretizări, doza particulară este până la aproximativ 1500 mg/zi.

Într-una din concretizări, cantitatea de azacitidină în compoziția farmaceutică forma dozată furnizată aici se poate situa în intervalul, *de ex.*, între aproximativ 5 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 10 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 20 mg și aproximativ 2000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 100 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg și aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, intervalul este între aproximativ 150 mg și aproximativ 250 mg. În anumite concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 10 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 20 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 50 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 75 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 120 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 150 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 350 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 450 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 1200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este aproximativ 1500 mg. În anumite concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 10 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 20 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 50 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 75 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 100 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 120 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 150 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 250 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 300 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 350 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 400 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 450 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 500 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 600 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 700 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 800 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 900 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1000 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1200 mg. Într-una din concretizări, cantitatea particulară este până la aproximativ 1500 mg.

Într-una din concretizări, azacitidina poate fi livrată sub formă de doză unică, cum ar fi, *de ex.*, o injecție în bolus unică, sau comprimate sau pilule orale; sau în timp, cum ar fi de ex. perfuzie continuă în timp sau doze divizate de bolus în timp. Într-una din concretizări, azacitidina poate fi administrată repetitiv, dacă este necesar, de exemplu, până când pacientul experimentează boală stabilă sau regresie a bolii, sau până când pacientul experimentează progresul bolii sau toxicitate inacceptabilă. Boala stabilă sau lipsa acesteia este determinată prin metodele cunoscute în domeniu, cum ar fi evaluarea simptomelor pacientului, examinare fizică, vizualizarea tumorii care a fost imaginată prin raze X, scanare CAT, PET, sau MRI și alte modalități de evaluare acceptate în mod obișnuit.

Într-una din concretizări, azacitidina poate fi administrată odată pe zi sau divizată în mai multe doze zilnice, cum ar fi de două ori pe zi, de trei ori pe zi, și de patru ori pe zi. Într-una din concretizări, administrarea poate fi continuă (*adică*, zilnică, pentru zile consecutive sau în fiecare zi), intermitentă, *de ex.*, în cicluri (*adică*, incluzând zile, săptămâni, sau luni de pauză atunci când nu se administrează nici un medicament). Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic, de exemplu, odată sau mai mult de odată în fiecare zi pentru o perioadă de timp. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic pentru o perioadă neîntreruptă de cel puțin 7 zile. În unele concretizări, azacitidina este administrată pentru până la 52 de săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată intermitent, *adică*, oprirea și începerea la intervale regulate sau neregulate. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de la una la șase zile pe săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este

administrată în zile alternative. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată în cicluri (de ex., administrat zilnic sau continuu pentru o anumită perioadă întreruptă de o perioadă de repaus). Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic pentru de la două la opt săptămâni consecutive, apoi o perioadă de pauză fără administrare pentru până la o săptămână; sau *de ex.*, administrare zilnică timp de o săptămână, apoi o perioadă de pauză fără administrare timp de până la trei săptămâni).

Într-una din concretizări, frecvența de administrare se situează de la aproximativ zilnic la aproximativ lunar. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi. Într-o altă concretizare, azacitidina este administrată de două ori pe zi. Într-o altă concretizare, azacitidina este administrată de trei ori pe zi. Într-o altă concretizare, azacitidina este administrată de patru ori pe zi. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată la două zile. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de două ori pe săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată la fiecare două săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată la trei săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată la patru săptămâni.

Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi de la o zi la șase luni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de la o săptămână la trei luni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de la o săptămână la patru săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de la o săptămână la trei săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată de la o săptămână la două săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată per zi timp de aproximativ o săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată per zi timp de aproximativ două săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ de trei săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ de patru săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 6 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 9 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 12 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 15 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 18 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 21 săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată odată pe zi timp de aproximativ 26 săptămâni. În anumite concretizări, azacitidina este administrată intermitent. În anumite concretizări, azacitidina este administrată intermitent într-o cantitate de între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 2,000 mg/m²/zi. În anumite concretizări, azacitidina este administrată continuu. În anumite concretizări, azacitidina este administrată continuu într-o cantitate de între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 1000 mg/m²/zi.

În anumite concretizări, azacitidina este administrată la un pacient în cicluri (*de ex.*, administrare zilnică timp de o săptămână, apoi o perioadă de pauză fără administrare timp de până la trei săptămâni). Terapia ciclică implică administrarea unui agent activ pentru o perioadă de timp, urmat de repaus pentru o perioadă de timp, și repetarea acestei administrări succesive. Terapia ciclică poate reduce dezvoltarea rezistenței, evită sau reduce efectele secundare, și/sau îmbunătățește eficacitatea tratamentului.

Într-una din concretizări, o metodă furnizată aici cuprinde administrarea azacitidinei în 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, sau mai mult de 40 de cicluri. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri administrate la un grup de pacienți este aproximativ 1. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 2. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 3. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 4. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 5. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 6. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 7. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 8. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 9. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 10. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 11. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 12. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 13. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 14. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 15. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 16. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 17. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 18. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 19. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 20. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 21. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 22. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 23. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 24. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 25. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 26. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 27. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este

aproximativ 28. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 29. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este aproximativ 30. Într-una din concretizări, numărul mediu de cicluri este mai mult de aproximativ 30 de cicluri.

Într-una din concretizări, azacitidina este administrată la un pacient într-o doză furnizată aici pentru un ciclu de 28 de zile, care constă din o perioadă de timp de șapte zile și o perioadă de timp de repaus de 21 de zile. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată la un pacient într-o doză furnizată aici în fiecare zi de la ziua 1 la ziua 7, urmată de o perioadă de repaus de la ziua 8 la ziua 28 fără administrarea azacitidinei. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată la un pacient în cicluri, fiecare ciclu constând din o perioadă de tratament de șapte zile, urmată de o perioadă de repaus de 21 de zile. În concretizări speciale, azacitidina este administrată la un pacient într-o doză de aproximativ 50, aproximativ 60, aproximativ 70, aproximativ 75, aproximativ 80, aproximativ 90, sau aproximativ 100 mg/m²/zi, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de repaus de 21 de zile. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată intravenos. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată subcutanat.

În alte concretizări, azacitidina este administrată oral în cicluri. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic în doze unice sau divizate timp de aproximativ o săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ două săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ trei săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ patru săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ cinci săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ șase săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ opt săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ ten săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ cincisprezece săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic pentru, sau aproximativ douăzeci de săptămâni. Administrarea este urmată de o perioadă de repaus de la aproximativ 1 zi la aproximativ zece săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ o săptămână. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ două săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ trei săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ patru săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ cinci săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ șase săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ opt săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ zece săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ cincisprezece săptămâni. Într-una din concretizări, metodele furnizate aici au în vedere tratamente în cicluri de aproximativ douăzeci de săptămâni. În unele concretizări, azacitidina este administrată zilnic în doze unice sau divizate timp de aproximativ o săptămână. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ două săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ trei săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ patru săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ cinci săptămâni. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată zilnic timp de aproximativ șase săptămâni. Într-una din concretizări, perioada de repaus este de aproximativ 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29, sau 30 zile. În unele concretizări, perioada de repaus este 1 zi. În unele concretizări, perioada de repaus este 3 zile. În unele concretizări, perioada de repaus este 7 zile. În unele concretizări, perioada de repaus este 14 zile. În unele concretizări, perioada de repaus este 28 de zile. Frecvența, numărul și lungimea ciclurilor de dozare pot fi crescute sau scăzute.

Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 este administrat oral odată pe zi. Într-una din concretizări, COMPUSUL 2 este administrat în zilele 1-28 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Într-una din concretizări, 50 mg de COMPUSUL 2 sunt administrate oral odată pe zi. Într-o altă concretizare, 100 mg de COMPUSUL 2 sunt administrate oral odată pe zi. Într-o altă concretizare, 200 mg de COMPUSUL 2 sunt administrate oral odată pe zi. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată subcutanat timp de 7 zile. Într-una din concretizări, azacitidina este administrată în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Într-una din concretizări, 75 mg/m²/zi de azacitidină sunt administrate în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

EXAMPLE

Exemplul 1. Efectul combinației de COMPUS 2 și azacitidină asupra diferențierii EPO în celulele AML

Analiza de diferențiere EPO în celulele TF1- IDH1^{R132H}. Măsurătorile diferențierii, creșterii și morții celulelor au fost evaluate în celulele TF1- IDH1^{R132H}, utilizând o analiză de diferențiere EPO in vitro și paradigme de schemă de dozare reprezentate în FIG. 1. Celulele au fost tratate cu vehicul, AZA singur, COMPUSUL 2 singur, sau combinația de AZA + COMPUSUL 2. În schema succesivă, celulele au fost pre-tratate cu AZA timp de trei zile înainte de adăugarea compusului 2. În schema concomitentă, celulele au fost co-tratate cu AZA și COMPUSUL 2 pe întreaga durată a analizei. Punctele finale analizate de analize au fost: evaluarea culorii peletei de celule (analiza de hemoglobinizare); HBG și KLF1 ARN prin RT-qPCR; populațiile de celule pozitive pentru CD235a prin citometrie în flux (markerii de diferențiere); și creșterea și apoptoza prin imagistică în timp real InCuCyte Zoom.

Compușii: COMPUSUL 2 a fost utilizat sub formă de soluție stoc în DMSO. Stocul a fost alicotat sub formă de șarje de 20 μl și depozitat la -20 °C. Stocul de funcționare a fost dezghețat și menținut la temperatura camerei în întuneric, pentru utilizare în experimentele în desfășurare.

Azacitidina (AZA) a fost depozitată într-un exsicator la 4 °C. Cantitatea necesară a fost cântărită într-o balanță de cântărire acoperită Mettler, și reconstituită în apă lipsită de ARNază și ADNază, pentru a da un stoc de funcționare de 10 mM. Soluția a fost alicotată sub formă de șarje de 30 de microlitri și depozitat la -20 °C. Un flacon cu AZA 10 mM proaspătă a fost dezghețat de fiecare dată pentru un experiment și aruncat după utilizare.

Un stoc master 100x pentru fiecare compus compusul a fost făcut proaspăt de fiecare dată prin adăugarea a 10 μl de stoc 10 mM în 990 μl de mediu. Din acest stoc 100X, volumul necesar a fost adăugat la celule pentru o concentrație finală dorită.

Linile de celule: celule manipulate TF-1 de eritroleucemie care supra-exprimă alela IDH1^{R132H} au fost crescute în RPMI care conține HEPES și L-glutamină (Lonza 12-115F), 10% FBS (HyClone SH30088,03), Pen/Strep (Life Technologies 15070-063), G418: concentrația finală 500 μg/ml (Life Technologies 10131-027), GM-CSF: concentrația finală 5 ng/ml (R&D 215-GM-050). G418 și GM-CSF au fost adăugate proaspete la mediu de fiecare dată când celulele au fost trecute. Mediul a fost schimbat la fiecare 2-3 zile (prin peletizarea celulelor și resuspendarea în mediu proaspăt, sau prin adăugarea a 2 ml de celule la 10 ml de mediu proaspăt. Atunci când se tratează celulele cu compusul, mediul a fost întotdeauna schimbat prin peletarea celulelor pentru a asigura concentrația adecvată a compusului).

Analizele. Analiza de diferențiere EPO: celule TF1/pLVX și TF1 IDH1^{R132H} (100000 celule/ml) au fost pre-tratate timp de 7 zile cu COMPUSUL 2, AZA sau cu o combinație (mediul a fost schimbat la fiecare 2 zile) și spălate de trei ori cu PBS pentru a îndepărta GM-CSF rezidual. Celule au fost apoi induse pentru a se diferenția, utilizând EPO (2 unități/ml) în prezența sau absența COMPUSULUI 2. Inducția a continuat timp de 7 zile și peletele de celule au fost colectate și supuse imagisticii pentru conținutul de hemoglobinizare (ca surogat pentru diferențierea în descendența sângelui).

qPCR pentru HBG și KLF1: ARN-ul a fost izolat din celule prin trusa RNeasy (Qiagen) și 500 ng de ARN au fost utilizate pentru a fabrica cADN (Superscript VILO kit, Life technologies) și urmat de qPCR în timp real pentru a detecta hemoglobina fetală (HBG) și exprimarea genei KLF-1, utilizând sonde Taqman obținute de la Applied Biosciences.

Rezultate. Diferențierea indusă de EPO intensificată cu combinații de AZA + COMPUSUL 2.

Măsurarea diferențierii, creșterii și morții celulelor a fost evaluată în celule TF1- IDH1^{R132H} celule, utilizând o analiză de diferențiere EPO in vitro și paradigme doză-schemă reprezentate în FIG. 1. Celule au fost tratate cu vehicul, AZA singură, COMPUSUL 2 singur, sau combinația de AZA + COMPUSUL 2. În schema succesivă, celulele au fost pre-tratate cu AZA timp de trei zile înainte de adăugarea compusului 2. În schema concomitentă, celulele au fost co-tratate cu AZA și COMPUSUL 2 pe întreaga durată a analizei.

Tendențe similare au fost observate cu schemele concomitente și succesive asupra punctelor finale de diferențiere a hemoglobinizării (FIG. 2A, 2B), exprimării markerului CD235 (FIG. 2C), și KLF1 (factorul 1 Kruppel-like) și nivelelor ARN HBG (gena hemoglobinei A/B) (FIG. 3). Cu schema concomitentă, agentul unic compusul 2 a crescut producția de hemoglobină în manieră dependentă de doză, după cum a fost evidențiat prin culoarea roșie crescută a peletelor de celule cu 0,2 și 1,0 μM COMPUSUL 2, precum și marker CD235a de diferențiere eritroid crescut (Glicoforina A) (FIG. 2C). Agentul unic AZA a avut un efect slab sau absent asupra culorii peletei de celule; cu toate acestea, cu combinația cu AZA + COMPUSUL 2, colorarea/hemoglobinizarea a fost notabil mai mare decât cu COMPUSUL 2 singur (FIG. 2A). Acest fapt a fost însoțit de exprimarea intensificată a CD235a asupra celulelor tratate cu combinație comparativ cu agenții unici (FIG. 2C). Efecte intensificate cu combinație au fost cele mai evidente la cea mai mare concentrație de AZA de 1 micromolar. O diferențiere intensificată a fost de asemenea observată cu schema succesivă a punctului final al hemoglobinizării (FIG. 2B), dar nu exprimării CD235a (FIG. 2C).

Cu schema concomitentă, creșteri dependente de doză ale exprimării ARN-ului markerului de diferențiere HBG au fost observate cu agentul unic COMPUSUL 2, și combinația simultană de AZA +

COMPUSUL 2 (0,2 μ M) a avut ca rezultat potențarea (FIG. 3A). De exemplu, COMPUSUL 2 (0,2 μ M) și AZA (1,0 μ M) agenții unici au prezentat creșteri de 25 de ori și o dată ale exprimării genei HBG, în mod corespunzător (FIG. 3A); în timp ce combinația de AZA (1,0 μ M) + COMPUSUL 2 (0,2 μ M) a avut ca rezultat o creștere de 46 de ori (FIG. 3A). Creșteri dependente de doză ale exprimării ARN-ului markerului de diferențiere KLF1 au fost de asemenea observate cu agentul unic COMPUSUL 2; deși o activitate intensificată cu AZA a fost mai puțin evidentă decât pentru exprimarea HBG (FIG. 3B). Diferențierea intensificată asupra exprimării ARN-ului HBG a fost de asemenea observată în cazul schemei succesive la concentrația de 1 μ M AZA (FIG. 2C).

Moartea intensificată a celulelor cu combinația concomitentă de AZA + COMPUSUL 2. Pentru a urmări creșterea și moartea celulelor în timp real, a fost executată o analiză în timp real, utilizând IncuCyte Zoom (FIG. 4). Celulele TF-1-IDH1^{R132H} au fost tratate cu DMSO, agentul unic AZA (1 μ M), agentul unic COMPUSUL 2 (0,1, 0,3 or 1,0 μ M), sau combinația de AZA + COMPUSUL 2 la fiecare concentrație.

Creșterea: AZA a încetinit creșterea celulelor TF-1-IDH1^{R132H}, în timp ce COMPUSUL 2 ca agent unic a promovat ușor creșterea celulelor comparativ cu martorul cu DMSO. Celule tratate cu combinațiile de AZA+COMPUSUL 2 au crescut comparabil cu martorul cu DMSO (mai lent decât COMPUSUL 2 agent unic, mai rapid decât AZA agent unic).

Apoptoza: Agentul unic COMPUSUL 2 nu a avut efect asupra inducerii apoptozei. La momente de timp mai târzii (> 60 de ore), agentul unic AZA a crescut apoptoza peste martorul cu DMSO. Celule tratate cu combinațiile de AZA+COMPUSUL 2 (0,1 și 0,3 μ M COMPUSUL 2) au avut o indicație mai mare a apoptozei decât agentul unic AZA, arătând potențare.

DISCUTIE. AML este o boală complexă, cu fenotip de blocare de diferențiere. Blocarea de diferențiere poate fi cauzată de mutații ale genelor care controlează starea de memorie/epigenetică celulară (de ex. DNMT3A, TET2, IDH1/2 și ASXL1) (Ley et al., (2010). DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 363, 2424-2433; Patel et al., (2012). Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 366, 1079-1089). Pentru a reface diferențierea la celule stem hematopoietice leucemice, programul de diferențiere trebuie să fie re-barat pentru a depăși efectele epigenetice ale acestor mutații fondatoare.

În acest studiu, am demonstrat beneficiile combinării dintre AZA + COMPUSUL 2 într-un sistem model al AML cu IDH-1 mutantă, adică o linie de celule TF1- IDH1^{R132H}. Descoperirile sunt rezumate mai jos:

Combinația concomitentă AZA + COMPUSUL 2 a intensificat diferențierea și moartea, după cum se arată de hemoglobinizarea crescută dincolo de cea a agenților unici, potențarea efectului COMPUSUL 2 asupra exprimării mARN-ului HBG, și potențarea efectului AZA asupra apoptozei.

Tratamentul succesiv cu AZA + COMPUSUL 2 a intensificat diferențiere, după cum se arată prin creșterea hemoglobinizării dincolo de cea a agenților unici, și mai mare decât creșterea aditivă a exprimării mARN-ului genei HBG.

Împreună, aceste rezultate indică o nouă paradigmă de combinație pentru combinarea AZA cu COMPUSUL 2 pentru a avea un beneficiu pentru pacienții cu AML cu IDH1-mutantă, și mai în special pacienții cu AML cu IDH1^{R132H}-mutantă. Pe baza acestui mecanism, combinația poate fi translatată la alte cancere cu IDH1- mutantă, și în special, la cancerele cu IDH1^{R132H}-mutantă.

Exemplul 2. Studiu randomizat, cu etichetă deschisă, de fază 1b/2 a 2 combinații de terapii care ținesc izocitrat dehidrogenaza (IDH) mutantă plus azacitidină; COMPUSUL 2 oral plus azacitidină subcutanată și COMPUSUL 1 oral plus azacitidină SC la subiecți cu leucemie mieloidă acută nou diagnosticată care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, în mod corespunzător, care nu sunt candidați pentru a primi chimioterapie de inducție intensivă

Indicație: Tratamentul pacienților de 18 ani și mai în vârstă cu leucemie mieloidă acută nou diagnosticată (AML), care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, care nu sunt candidați pentru a primi chemoterapie de inducție intensivă (IC).

Obiectivele cheie - faza 1b (etapa de creștere a dozei)

Obiective principale

Pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea tratamentelor combinate de compus 2 oral plus azacitidină subcutanată (SC) și 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol oral (de aici înainte COMPUSUL 1) plus SC azacitidină la subiecți cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, în mod corespunzător, care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă.

Pentru a stabili doza de fază 2 recomandată (RP2D) de COMPUSUL 2 oral și COMPUSUL 1 oral atunci când sunt administrați cu azacitidină SC.

Obiectivul secundar

A evalua eficacitatea preliminară a tratamentelor combinate de COMPUSUL 2 oral plus SC azacitidină și COMPUS 1 oral plus SC azacitidină la subiecți cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, în mod corespunzător, care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă.

Faza 2 (etapa randomizată)

5 Obiectivul principal

A evalua eficacitatea tratamentelor combinate de COMPUSUL 2 oral plus SC azacitidină și COMPUS 1 oral + SC azacitidină față de SC azacitidină la subiecți cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, în mod corespunzător, care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă.

10 Obiectivele secundare

A evalua siguranța COMPUSULUI 2 oral și COMPUSULUI 1 oral atunci când sunt administrați cu azacitidină SC.

A caracteriza farmacocinetica (PK) COMPUSULUI 2, COMPUSULUI 1 oral, și azacitidinei SC atunci când sunt administrate în combinație.

15 A evalua relațiile PK și PD ale COMPUSULUI 2 oral și COMPUSULUI 1 oral atunci când sunt administrați cu azacitidină SC cu suprimarea nivelelor de 2-hidroxiglutarat (2-HG) în probe de măduvă osoasă și plasmă. A evalua efectul COMPUSULUI 2 oral și COMPUSULUI 1 oral atunci când sunt administrați cu azacitidină SC față de azacitidină SC singură asupra rezultatelor asociate cu sănătatea ale calității vieții (HRQoL).

20 Proiectul studiului

Acest studiu de Faza 1b/2 este un studiu multicentru, randomizat, cu etichetă deschisă, pentru a evalua siguranța și eficacitatea COMPUSULUI 2 oral + azacitidinei SC și COMPUSULUI 1 oral + azacitidinei SC la subiecți cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2, în mod corespunzător. Populația de studiu constă din subiecți care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă. Studiul cuprinde o etapă de creștere a dozei de fază 1b și o etapă randomizată de fază 2.

25 Etapa de descoperire a dozei de fază 1b

30 Etapa de fază 1b este un studiu de descoperire a dozei, cu etichetă deschisă, pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea combinației de COMPUSUL 2 oral și COMPUSUL 1 oral cu azacitidină SC pentru a defini RP2D-urile acestor doi agenți atunci când sunt administrați în combinație cu azacitidină SC. Activitățile clinice preliminare ale regimurilor COMPUSULUI 2 oral + azacitidinei SC și COMPUSULUI 1 oral + azacitidinei SC vor fi de asemenea evaluate.

Etapa de fază 1b constă din 3 perioade: 1) screening; 2) tratament; și 3) urmărire.

35 Procedurile de screening ale subiecților vor avea loc în timpul perioadei de screening în 28 de zile înainte de începerea tratamentului de studiu. Diagnosticul AML cu o mutație a IDH se va baza pe trecerea în revistă locală a hematopatologiei și testarea mutației genei IDH a aspiratului de măduvă osoasă și/sau probelor de sânge periferic. Subiecții eligibili pentru înrolare nu trebuie să fie candidați pentru a primi IC intensivă, pe baza judecății investigatorului, datorită prezenței co-morbidităților, declinand starea performanței, sau alți factori. Subiecții cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1, vor fi atribuiți brațului cu COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC, și subiecții cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH2 vor fi atribuiți brațului COMPUSUL 1 oral + azacitidină SC. În cazul rar în care un subiect este diagnosticat cu o AML asociată cu mutațiile duale ale IDH1 și IDH2, atribuirea în brațul de tratament cu COMPUSUL 2 oral sau COMPUSUL 1 se va baza pe o decizie unită a investigatorului și a supraveghetorului medical și documentată la sursă.

45 În timpul perioadei de tratament, va fi utilizat un proiect standard 3 + 3. O echipă de revizuire a dozei (DRT), constând dintr-un supraveghetor medical, un medic de siguranță conducător, biostatistician, reprezentanți ai altor zone funcționale, sau desemnați, după cum este adecvat, și toți investigatorii și/sau desemnații locului activi (la locurile cu un subiect care a primit un medicament de studiu), vor revizui toate evenimentele adverse (AE) experimentate de subiecți în timpul ciclului 1 la fiecare nivel de doză, pentru a determina dacă doza maximă tolerată (MTD) a COMPUSULUI 2 oral sau a COMPUSULUI 1
50 atunci când sunt administrați în combinație cu azacitidină SC, a fost depășită. Un nivel de doză al COMPUSULUI 2 oral (500 mg pe zi) și două nivele de doză ale COMPUSULUI 1 oral (100 mg pe zi și 200 mg pe zi) sunt planificate a fi evaluate. Nivele de doză mai mici de 500 mg pe zi pentru COMPUSUL 2 oral și mai mici de 100 mg pe zi pentru COMPUSUL 1 oral vor fi evaluate dacă aceste doze în combinație cu azacitidină SC se descoperă că depășesc MTD în timpul ciclului 1. Întreruperile/întârzierile de doză și reducerile dozei pot fi utilizate pentru a gestiona toxicitatea. Subiecții pot primi tratamentul de studiu până la progresul/recăderea bolii, tratamentul de studiu devine intolerabil, sau subiectul dorește să
55 întrerupă tratamentul de studiu pentru orice motiv. Răspunsul la tratament va fi evaluat de investigatori în conformitate cu International Working Group (IWG) AML Response Criteria modificate (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9) . Îmbunătățirea hematologică (HI) va fi evaluată în conformitate cu
60 criteriile HI IWG pentru sindroamele mielodisplazice (Cheson et al, Blood 2006;108(2):419-25). Subiecții vor fi supuși evaluări de la finalul tratamentului atunci când tratamentul de studiu este întrerupt.

Motivul pentru întreruperea tratamentului va fi înregistrat în paginile fișei de raport de caz electronic (eCRF) și în documentul sursă.

Toți subiecții care au întrerupt tratamentul din orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire vor continua să fie evaluați pentru AE, medicațiile concomitente, procedurile concomitente, transfuzii, utilizarea resurselor de îngrijire, răspuns, îmbunătățire hematologică, terapii pentru AML ulterioare, și supraviețuire.

Toți subiecții care au întrerupt tratamentul din orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire sau progresul bolii vor continua să fie evaluați în timpul perioadei de urmărire a studiului pentru răspuns până la progresul bolii.

Toți subiecții care au întrerupt tratamentul din orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire vor continua să fie evaluați pentru terapiile ulterioare pentru AML, și pentru supraviețuire.

Studiul va fi realizat în concordanță cu normele International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

Faza 2 Etapa randomizată

Etapa de fază 2 este un studiu cu etichetă deschisă, pentru a evalua eficacitatea combinației de COMPUSUL 2 oral și COMPUSUL 1 oral cu azacitidină SC față de azacitidină SC singură pentru a evalua rata globală de răspuns (ORR), supraviețuirea lipsită de evenimente (EFS), și remisiunea morfologică completă (CR).

Etapa de fază doi va consta de asemenea din trei perioade: 1) screening; 2) tratament; și 3) urmărire.

La fel ca pentru Faza 1b, procedurile de screening ale subiecților vor avea loc în timpul perioadei de screening în 28 de zile înainte de începerea tratamentului de studiu, dar diagnosticul AML va fi executat local pentru înrolare și confirmat pe baza unei revizuii centrale ulterioare. Mutația IDH va fi evaluată central, utilizând probe de aspirat de măduvă osoasă și/sau sânge periferic. Subiecții eligibili pentru înrolare sunt cei care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă, pe baza judecății investigatorului, datorită prezenței co-morbidităților, declinând starea performanței, sau alți factori.

După revizuirea eligibilității, subiecții cu AML nou diagnosticată, care poartă o mutație a IDH1 sau a IDH2 vor fi randomizați într-un raport de 2:1 în unul dintre cele trei brațe. Subiecții cu mutație a IDH1 vor fi randomizați pentru a primi COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC (brațul 1) față de azacitidină SC (Brațul 3) în raport de 2:1; și subiecții cu mutație a IDH2 vor fi randomizați pentru a primi COMPUSUL 1 oral + azacitidină SC (Brațul 2) față de azacitidină SC (Brațul 3) în raport de 2:1. Brațele 1 și 2 vor randomiza un minim de 50 de subiecți, și Brațul 3 va randomiza un minim de 25 IDH1 și 25 IDH2 (50 de subiecți total în Brațul 3) (150 de subiecți total în toate brațele). În cazul rar în care un subiect este diagnosticat cu o AML asociată cu mutațiile duale ale IDH1 și IDH2, randomizarea la brațul de tratament cu COMPUSUL 2 oral sau la COMPUSUL 1 se va baza pe decizia investigatorului și a monitorului medical.

Subiecții vor fi stratificați după citogenetică (mai bună sau intermediară față de un risc citogenetic slab).

Tratamentul de studiu va începe în aceeași zi cu randomizarea. Evaluările din timpul tratamentului de studiu includ eficacitatea, siguranța, HRQoL, utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății, farmacocinetica, farmacodinamica, și studii corelative.

O revizuire centrală retrospectivă a tuturor aspiratelor de măduvă a spinării și/sau a biopsiilor, lamelelor de sânge periferic, și citogeneticii colectate în timpul studiului vor fi executate de personal orbit față de tratamentul subiectului. Evaluările centrale vor fi utilizate în analiza statistică. Dezacordurile între evaluările centrale și locale vor fi adjuocate de un revizuior de a treia parte, și evaluarea adjucată va fi utilizată în analizele statistice.

Răspunsul la tratament și HI vor fi evaluate de investigatori, și retrospectiv de un comitet de evaluare a răspunsului independent orbit (IRAC) în conformitate cu criteriile de răspuns IWG AML modificate (Cheson, J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9) și cu criteriile HI ale sindroamelor mielodisplazice IWG (Cheson, et al, Blood 2006;108(2):419-25), în mod corespunzător.

Întreruperile de doză, întârzieri ale dozării sau modificări ale dozei pot apărea pentru managementul toxicității și/sau pentru augmentarea răspunsului la tratament în timpul tratamentului de studiu.

Întreruperea COMPUSULUI 2, COMPUSULUI 1, sau azacitidinei pentru subiecți în brațele de combinație ale studiului este permisă. Subiecții pot continua tratamentul cu agentul unic COMPUSUL 2, COMPUSUL 1, sau azacitidină dacă evaluarea de către investigator a subiectului continuă să prezinte beneficiu clinic, și dacă toate criteriile specificate de către protocol pentru continuarea tratamentului de studiu sunt întrunite. Tratamentul de studiu va fi întrerupt dacă subiectul are boală progresivă, sau dacă primește terapii alternative.

Decizia de a opri un subiect, care nu va fi întârziată sau refuzată de sponsor, rămâne responsabilitatea medicului care tratează. Cu toate acestea, înainte de a opri un subiect, se recomandă ca investigatorul să contacteze supraveghetorul medical și să înainteze documentele de sprijin adecvate pentru revizuire și discuție.

Toți subiecții care au primit cel puțin o doză de tratament de studiu ar trebui să fie supuși evaluărilor de la finalul tratamentului (EOT) atunci când tratamentul de studiu este oprit. Motivul pentru oprire va fi înregistrat în paginile formei de raport de caz electronice (eCRF) în documentul sursă.

Toți subiecții opriți de la tratamentul de studiu pentru orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire vor continua să fie evaluați pentru AE-uri, medicații concomitente, proceduri concomitente, transfuzii, utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății, răspuns, îmbunătățire hematologică, terapii pentru AML ulterioare, și supraviețuire.

Toți subiecții opriți de la tratamentul de studiu pentru orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire sau pentru progresul bolii vor continua să fie evaluați în timpul perioadei de urmărire a studiului pentru răspuns până la progresul bolii.

Toți subiecții opriți de la tratamentul de studiu pentru orice motiv altul decât retragerea consimțământului pentru urmărire vor continua să fie evaluați pentru terapii pentru AML ulterioare, și supraviețuire.

Studiul va fi realizat în conformitate cu International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

Durata studiului

Studiul de durată completă este așteptat să ia aproximativ 60 de luni, incluzând recrutarea, screeningul, tratamentul, și urmărirea pentru Faza 1b și Faza 2. Este de așteptat ca recrutarea să ia 7 luni pentru faza 1b, și 17 luni pentru faza 2. Pentru un sigur subiect, durata așteptată a segmentului de fază 1b a studiului este aproximativ 13 luni, incluzând o perioadă de screening de până la 28 de zile, și durata așteptată a segmentului de fază 2 a studiului este aproximativ 25 de luni, incluzând o perioadă de screening de până la 28 de zile.

Finalul studiului este definit fie ca data ultimei vizite a ultimului subiect pentru a termina urmărirea de post tratament, fie data primirii ultimelor date de la ultimul subiect care sunt necesare pentru analizele primare, secundare și/sau exploratorii, după cum este pre-specificat în protocol, oricare ar fi data ultimă.

Studiul va continua până la apariția cantității necesare de evenimente EFS pentru puterea statistică completă.

Tratamentele de studiu

COMPUSUL 2 și COMPUSULUI 1 sunt administrați oral odată pe zi (QD) în zilele 1-28 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Subiecții subiecții ar trebui instruiți să își ia doza zilnică la aproximativ același moment de timp al zilei $\pm$ 4 ore. Fiecare doză ar trebui luată cu un pahar cu apă, și consumată într-un timp cât mai scurt posibil. Subiecții ar trebui instruiți să înghită comprimatul întreg, și nu să mestece comprimatele. Postul este necesar pentru 2 ore înainte de, și 1 oră după, administrarea COMPUSULUI 2 sau a COMPUSULUI 1. Apa este permisă în timpul postului.

Azacitidina va fi administrată SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile, începând din ziua 1 în timpul Fazei 1b și Fazei 2. În timpul etapei de fază 2, subiecții randomizați la brațele cu azacitidină singură vor primi azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Toți subiecții randomizați vor primi azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile la fiecare 28 de zile până la finalul studiului, doar dacă nu sunt opriți de la tratament. Adicional, subiecții pot primi cea mai bună îngrijire de sprijin după necesități, incluzând antibiotice și transfuzii, conform discreției investigatorului. În eventualitatea în care două sau mai puține doze sunt ratate în timpul perioadei de dozare de 7 zile, dozarea ar trebui să continue astfel încât subiectul să primească toate cele șapte zile de terapie. Dacă trei sau mai multe zile sunt ratate în timpul perioadei de dozare de 7 zile, investigatorul trebuie să contacteze sponsorul și o decizie despre dozare va fi făcută de la caz la caz.

Faza 1b:

Faza 1b va utiliza un proiect 3 + 3. Pentru COMPUSUL 2, un nivel de doză va fi explorat prin înrolarea a 3 subiecți. Cohorta 1 va fi inițiată cu COMPUSUL 2 oral 500 mg odată pe zi și azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile, începând în ziua 1 a fiecărui ciclu. O cohortă - 1 va fi explorată la 250 mg odată pe zi, și azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile, dacă doi sau mai mulți din Cohorta 1 prezintă toxicitate limitantă de doză (DLT) în Cohorta 1.

Pentru COMPUSUL 1, două nivele de doză vor fi explorate. Cohorta 1 va fi inițiată cu COMPUSUL 1 oral 100 mg odată pe zi, și azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile, începând în ziua 1 a fiecărui ciclu. Dacă nu se observă DLT-uri, RP2D va fi confirmată de DRT și doza de 100 mg va fi utilizată ca doză de începere pentru segmentul de fază 2 a studiului. Creșterea dozei la Cohorta 2 va fi de asemenea inițiată cu COMPUSUL 1 oral 200 mg odată pe zi, și azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile începând în ziua 1 a fiecărui

ciclu, pentru a explora tolerabilitatea combinației la acest nivel de doză. O Cohortă -1 cu COMPUSUL 1 oral 50 mg pe zi și azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile începând în ziua 1 a fiecărui ciclu va fi explorată dacă 2 sau mai mulți subiecți au DLT în Cohorta 1.

DRT va evalua toate toxicitățile fiecărui subiect după un ciclu, și va determina dacă sunt necesare modificări suplimentare ale dozei pentru subiecții individuali.

Faza 2:

Brațul cu combinație de COMPUS 2:

Subiecții cu o mutație a IDH1, vor primi COMPUSUL 2 la RP2D oral QD în zilele 1-28 ale fiecărui ciclu de 28 de zile + azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Brațul cu combinație de COMPUS 1:

Subiecții cu o mutație a IDH2 vor primi COMPUSUL 1 la RP2D oral QD în zilele 1-28 ale fiecărui ciclu de 28 de zile + azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Brațul cu azacitidină singură:

Subiecții fie cu o mutație a IDH1 fie cu o mutație a IDH2 vor primi azacitidină 75 mg/m²/zi SC timp de 7 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Prezentarea generală a analizelor de eficacitate cheie

Eficacitatea

Vor fi utilizate prelevări de probă seriale de sânge și măduvă osoasă pentru a determina răspunsul la terapie, începând la ciclul 2. Răspunsul va fi evaluat local în timpul fazei 1b. În timpul fazei 2, răspunsul va fi evaluat local, și confirmat central în conformitate cu criteriile IWG modificate, pe baza parametrilor de laborator de hematologie raportați, lamei de sânge periferic, aspiratelor de măduvă osoasă și/sau biopsiilor și citogeneticii.

Subiecții care întrerup tratamentul de studiu înainte de recădere sau progres vor completa vizite lunare la laborator, până la confirmarea recăderii sau progresului. Pentru subiecții care au întrerupt tratamentul de studiu datorită recăderii sau progresului, pot fi executate urmăriri lunare prin vizite la laborator sau telefoane. Subiecții vor fi urmăriti până când au murit, sunt pierduți în timpul urmăririi, și-au retras consimțământul pentru colectare de date suplimentare, sau până la terminarea studiului.

Prezentarea generală a altor analize cheie

Siguranța

Evaluările de siguranță includ evenimentele adverse, examinările fizice, starea de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), semnele vitale, ecocardiograma (ECHO) sau scanarea de achiziție de imagini multiple sincronizate (MUGA)n, electrocardiograma (ECG), markerii cardiaci, coagularea, hematologia, analiza urinei, transfuziile, testarea sarcinii (doar pentru femei fertile (DCBP), și medicații sau proceduri concomitente.

PK/PD plasmatice ale COMPUSULUI 2 și COMPUSULUI 1

Profilul PK al combinațiilor de COMPUSULUI 2 / COMPUSULUI 1 și azacitidină vor fi evaluate prin concentrațiile plasmatice și parametri PK ai combinațiilor COMPUSULUI 2/COMPUSULUI 1 și azacitidină în segmentul de fază 2. Concentrațiile plasmatice ale 2-HG vor fi evaluate relativ la concentrațiile plasmatice ale COMPUSULUI 2 sau COMPUSULUI 1 în timp.

Investigarea responsabilității produsului

COMPUSUL 2 oral și COMPUSUL 1 sunt distribuiți în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament și evaluate pentru responsabilitate după terminarea fiecărui ciclu de tratament.

Azacitidina va fi administrată SC de către personalul de la locul de studiu. Înregistrarea exactă a tuturor IP, incluzând prepararea și dozarea, va fi realizată în secțiunea adecvată CRF și documentelor sursă ale subiectului.

Metode statistice

Faza 1b:

Analizele statistice din faza 1b vor fi în principal de natură descriptivă. Tabelările vor fi produse pentru dispoziție, caracteristicile demografice și de nivel de referință al bolii, siguranța, PK, PD, și parametri de activitate clinică. Datele categorice vor fi rezumate după distribuțiile de frecvență (numărul și procentul de subiecți, și datele continue vor fi rezumate după statistica descriptivă (media, deviația standard, mediana, minima și maxima). Datele vor fi rezumate după nivelul de doză și global atunci când este adecvat.

Faza 2:

Punctul final de eficacitate al ratei de răspuns globale (ORR) din Faza 2 include răspunsul CR, CRp, starea morfologică lipsită de leucemie [MLFS], CRi, și PR, în conformitate cu criteriile modificate ale răspunsului AML IWG. Diferența în ORR va fi testată utilizând testul Fisher exact în populația ITT. Acest test va furniza valoarea p pivot pentru comparațiile ORR pentru COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC față de grupa combinată cu monoterapie cu azacitidină, care include subiecții cu mutație a IDH1 sau cu mutație a IDH2s și care sunt randomizați la monoterapie cu azacitidină, și ORR pentru COMPUSUL 1 oral + azacitidină SC față de grupa combinată cu monoterapie cu azacitidină separat.

Un maxim de 150 de subiecți vor fi randomizați în acest studiu, cu 50 de subiecți cu IDH1 în brațul cu COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC, 50 de subiecți cu IDH2 în brațul cu COMPUSUL 1 oral + azacitidină SC, și o combinație de subiecți 50 cu IDH1 sau cu IDH2 în brațul de monoterapie cu azacitidină (bazinul de monoterapie cu azacitidină). Comparatiile vor fi realizate separat pentru COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC față de bazinul de monoterapie cu azacitidină și COMPUS 1 + azacitidină față de bazinul de monoterapie cu azacitidină. Presupunând ORR de 30% în brațul de bazin de monoterapie cu azacitidină și ORR de 50% pentru brațul cu COMPUSUL 1 oral + azacitidină SC și brațul cu COMPUSUL 2 oral + azacitidină SC, această mărime a probei proiectată (50 per braț de tratament) pentru fiecare comparație, va furniza putere 78% pentru a detecta o îmbunătățire de 20% a ORR și a demonstra o diferență statistic semnificativă a ORR la o rată de eroare de tip I de 0,2 (cu două părți). Comparația multiplă nu a fost considerată în calculul mărimii probei.

Criterii de includere

Subiecții trebuie să satisfacă următoarele criterii pentru a fi înrolați în studiu:

Subiectul are ≥ 18 ani la momentul semnării formei de consimțământ informat (ICF).

Subiectul trebuie să înțeleagă, și să semneze voluntar ICF înainte de executarea oricăror evaluări/proceduri legate de studiu.

Subiectul dorește, și este capabil, să adere la schema de vizită de studiu și altor necesități ale protocolului.

Subiectul are AML netratată anterioară primară (adică, de novo), sau secundară (progresul MDS sau al neoplasmelor mieloproliferative ([MPN], sau AML legată de terapie) în conformitate cu clasificarea WHO cu $\geq 20\%$ blasti leucemici în măduva oaselor: să aibă o mutație a genei IDH1 sau a IDH2 (R132, R140, sau R172); testare locală validată poate fi utilizată pentru a confirma eligibilitatea pentru faza 1, dar testarea centrală trebuie executată pentru a confirma eligibilitatea pentru faza 2; prin evaluarea investigatorului care nu sunt candidați pentru a primi IC intensivă.

Subiectul are o stare de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 sau 2.

Subiectul are o funcție a organelor adecvată, definită ca: aspartat aminotransferaza serică/glutamic oxaloacetic transaminaza serică (AST/SGOT) și alanin aminotransferaza (ALT/SGPT) $\leq 3 \times$ ULN, cu excepția cazului în care este considerat din cauza implicării organului leucemic; bilirubina serică totală $< 1,5 \times$ ULN. Nivele mai mari sunt acceptabile dacă acestea pot fi atribuite eritropoiezei ineficace, sindromului Gilbert (de ex., o mutație a genei în

UGT1A1), sau implicării organului leucemic; creatinina serică $< 2 \times$ ULN sau epurarea creatininei > 30 mL/min pe baza estimării ratei filtrării glomerulare Cockcroft-Gault (GFR): $(140 - \text{vârsta}) \times (\text{greutatea în kg}) \times (0,85 \text{ dacă este femeie}) / 72 \times \text{creatinina serică}$.

Să fie de acord cu aspirate/biopsii de măduvă osoasă în serie.

Femeile de vârstă fertilă (FCBP)* pot participa, cu condiția să îndeplinească următoarele criterii:

să fie de acord să se abțină de la relații sexuale, sau să utilizeze cel puțin două metode de contracepție eficace (orală, injectabilă, platură, sau contraceptiv hormonal implantabil; legare a trompelor; dispozitiv intrauterin; contraceptiv sintetic cu barieră dublă cu spermicid; sau partener vasectomizat), la screening și pe tot parcursul studiului, și timp de patru luni după ultimul tratament de studiu (6 luni după ultima doză de azacitidină în Canada); și să aibă un test de sarcină de subunitate beta de gonadotropină corionică umană serică negativ (β -hCG) (sensibilitate de cel puțin 25 mIU/mL) la screening; și să aibă un test de sarcină β -hCG negativ în ser sau urină (la discreția investigatorului în condițiile regulilor locale) (sensibilitate de cel puțin 25 mIU/mL) cu 72 ore înainte de începerea tratamentului de studiu în Perioada de Tratament (se observă că testul de sarcină seric poate fi utilizat ca test înainte de începerea tratamentului de studiu în Perioada de tratament dacă este executat în cadrul de timp de 72 de ore).

Subiecții bărbați cu parteneră femeie cu potențial de sarcină trebuie să fie de acord să se abțină de la relații sexuale, sau să utilizeze cel puțin două metode contraceptive (de ex., prezervative sintetice cu spermicid, etc) la screening și pe întreaga durată a studiului, și trebuie să evite să conceapă un copil în timpul studiului și timp de patru luni după ultimul tratament de studiu (6 luni după ultima doză de azacitidină în Canada).

Criterii de excludere

Prezența oricăror dintre următoarele va exclude un subiect de la înrolare:

Subiectul este suspectat, sau dovedit, de a avea leucemie promielocitară acută pe baza morfologiei, imunofenotipului, analizei moleculare, sau cariotipului.

Subiectul are AML secundară leucemiei mielogene cronice (CML).

Subiectul a primit un agent țintit împotriva unei mutații a IDH1 sau unei mutații a IDH2.

Subiectul a primit terapie anticancer sistemică anterioară, HSCT, sau radioterapie pentru AML. Se observă că hidroxiureea este permisă înainte de începerea tratamentului de studiu pentru controlul leucocitozei la subiecți cu număr al celulelor sangvine albe (WBC) $> 30 \times 10^9/L$ (cu toate acestea, hidroxiureea nu trebuie dată cu 72 ore înainte de, și după, administrarea de azacitidină). Pentru subiecții cu AML secundară (de ex., MDS sau MPN) tratamentul pentru cancerul anterior nu este excluzionar; informații privind tratamentul complet vor fi colectate în CRF.

Subiectul a primit tratament anterior cu azacitidină sau decitabină pentru MDS.

Subiectul are, sau este suspectat de a avea, leucemie a sistemului nervos central (CNS). Evaluarea lichidului cerebrospinal este necesară doar dacă implicarea CNS de către leucemie este suspectată în timpul screening-ului.

5 Subiectul are complicații severe, care amenință viața, ale leucemiei, cum ar fi sângerare necontrolată, pneumonie cu hipoxie sau șoc, și/sau coagulare intravasculară diseminată.

Subiectul are boală cardiacă activă semnificativă cu 6 luni înainte de începerea tratamentului de studiu, incluzând insuficiență cardiacă congestivă de clasa II sau IV conform New York Heart Association (NYHA); sindrom coronarian acut (ACS); și/sau AVC; sau fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) < 40% conform ecografeiei (ECHO) sau scanării de achiziție de imagini multiple sincronizate (MUGA) obținută cu 28 de zile înainte de începerea tratamentului de studiu.

Subiectul are istoric anterior de malignitate, alta decât MDS, MPN, sau AML, cu excepția cazului în care subiectul a fost lipsit de boală timp $\geq$ un an înainte de începerea tratamentului de studiu. Cu toate acestea, subiecții cu următoarele condiții istorice/concomitente sunt permisi: carcinom cu celule bazale sau sevamoase al pielii; carcinom in situ al cervixului; carcinom in situ al sânului; descoperirea histologică incidentală a cancerului de prostată (T1a sau T1b utilizând sistemul de etapizare clinică al tumorii, nodulului, metastazei).

Subiectul este cunoscut ca fiind seropozitiv pentru, sau că are infecție acută virală cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sau infecție activă cu virusul hepatitei B (HBV) sau cu virusul hepatitei C (HCV)

Subiectul este cunoscut a avea disfagie, sindromul intestinului scurt, gastropareză, sau alte condiții care limitează ingestia sau absorbția gastrointestinală amedicamentelor administrate oral.

Subiectul are hipertensiune necontrolată (presiunea sangvină sistolică [BP] > 180 mmHg sau BP diastolică > 100 mmHg)

25 Subiectul care ia următoarele medicamente sensibile la substratul CYP care au un interval terapeutic îngust este exclus din studiu, cu excepția cazului în care subiectul poate fi transferat la alte medicații pentru cel puțin 5 semivieți înainte de începerea tratamentului de studiu: fenitoină (CYP2C9), S-mefenitopină (CYP2C19), tioridazină (CYP2D6), teofilină, și tizanidină (CYP1A2).

Subiectul ia rosuvastatină, care este sensibilă la transportorul proteină de rezistență a cancerului la sân (BCRP); Subiectul ar trebui exclus din studiu, cu excepția cazului în care el sau ea pot fi transferați pe alte medicații pentru cel puțin 5 semivieți înainte de începerea tratamentului de studiu.

Subiectul are o infecție sistemică fungică, bacteriană sau virală necontrolată (definită ca semne/simptome în desfășurare asociate cu infecția fără îmbunătățire, în ciuda tratamentului cu antibiotice adecvate, terapiei antivirale adecvate, și/sau altui tratament adecvat).

35 Subiectul are hipersensibilitate cunoscută, sau suspectată, la oricare dintre componentele terapiei de studiu.

Subiectul ia medicații care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, cu excepția cazului în care el/ea pot fi transferați pe alte medicații pentru $\geq$ 5 semivieți înainte de începerea tratamentului de studiu. (Dacă nu este disponibilă o medicație echivalentă, QTc va fi monitorizat îndeaproape).

40 Subiectul are un interval QTc (adică, corecția Fridericia [QTcF]) $\geq$ 450 ms sau alți factori care cresc riscul de prelungire a QT sau de evenimente aritmice (de ex., insuficiență cardiacă, hipokaliemie, istorie familială de sindrom al intervalului QT lung) la screening.

Subiectul femeie care este gravidă sau alăptează.

Subiectul are orice condiție medicală semnificativă, anomalie de laborator, sau boală psihiatrică ce ar împiedica ca subiectul să participe în studiu.

45 Subiectul are orice condiție, incluzând prezența anomaliilor de laborator, care plasează subiectul la risc inacceptabil dacă el/ea ar fi să participe la studiu.

Subiectul are orice condiție care confundă capacitatea de a interpreta datele studiului.

În anumite concretizări, pacienții cu AML tratați cu COMPUSUL 2 și azacitidină, de exemplu care sunt supuși protocolului clinic furnizat aici, vor prezenta un răspuns la tratament. În unele concretizări, răspunsul la tratament este un răspuns complet (CR), o stare lipsită de leucemie morfologică (MLFS), o remisiune completă morfologică cu recuperare incompletă a neutrofilelor (CRi), o remisiune morfologică completă cu recuperare incompletă a plachetelor (CRp), sau o remisiune parțială (PR), în conformitate cu criteriile de răspuns modificate AML IWG. În unele concretizări, răspunsul la tratament este o îmbunătățire hematologică, de exemplu, o îmbunătățire a răspunsului neutrofilelor (Hi-N), răspunsului plachetelor (Hi-P), și/sau răspunsului eritroid (Hi-E), în conformitate cu criteriile IWG MDS HI. În anumite concretizări, pacienții cu AML tratați cu COMPUSUL 2 și azacitidină în metodele furnizate aici vor prezenta o îmbunătățire a supraviețuirii lipsite de evenimente (EFS), duratei răspunsului, HRQoL și/sau supraviețuirii globale.

60 Fiind astfel descrise câteva aspecte ale câtorva concretizări, se va aprecia că diferite modificări, și îmbunătățiri, se vor produce rapid, de către specialiștii din domenii. Asemenea modificări și

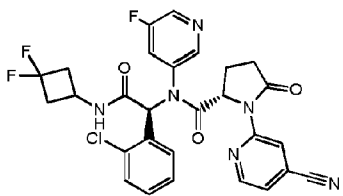
îmbunătățiri sunt destinate a fi parte a acestei dezvăluiri, și se intenționează a fi în spiritul și sfera de cuprindere a invenției. În consecință, descrierea anterioară și desenele sunt doar ca exemplu.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2015/138839
- ERICA HANSEN ET AL: "AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo", BLOOD, vol. 124, no. 21, 4 December 2014 (2014-12-04), page 3734, XP055342511, US ISSN: 0006-4971
- ASHKAN EMADI ET AL: "Presence of isocitrate dehydrogenase mutations may predict clinical response to hypomethylating agents in patients with acute myeloid leukemia : Response to DNMTIs in mIDH AML", AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 90, no. 5, 27 February 2015 (2015-02-27), pages E77-E79, XP055586933, US ISSN: 0361-8609, DOI: 10.1002/ajh.23965
- US-A1- 2009 286 752
- IM ET AL.: 'DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies' LEUKEMIA vol. 28, no. 9, 2014, pages 1774 - 1783, XP055376926
- US-A1- 2013 190 249
- US-A1- 2014 094 503

(57) Revendicări:

1. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și un agent de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei malignități hematologice, cuprinzând administrarea la un subiect a inhibitorului izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentului de demetilare a ADN-ului, în care inhibitorul IDH1 mutante este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamida, (COMPUSUL 2) având următoarea formulă:



sau o sare, solvat, tautomer, stereoizomer, izotopolog sau polimorf farmaceutic acceptabili ai acestuia, și în care malignitatea hematologică este o malignitate **caracterizată prin** prezența unei alele mutante a IDH1.

2. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 1, în care mutația IDH1 este o mutație R132X a IDH1.

3. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 1 sau 2, în care mutația IDH1 este o mutație R132H, R132C, R132L, R132V, R132S sau R132GF a IDH1.

4. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 1, în care malignitatea este leucemia mielogenă acută (AML), sindromul mielodisplazic (MDS), neoplasmul mieloproliferativ (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute cu celule B (B-ALL), sau limfomul.

5. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 1, în care malignitatea este leucemia mielogenă acută (AML).

6. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 5, în care AML este AML anterior netratată.

7. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare într-o metodă din revendicarea 5, în care AML este AML nou diagnosticată.

8. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care doza de COMPUS 2 este de la aproximativ 20 la 2000 mg/zi, sau

în care doza de COMPUS 2 este de la aproximativ 50 la 500 mg/zi, sau

în care doza de COMPUS 2 este aproximativ 50 mg/zi, sau

în care doza de COMPUS 2 este aproximativ 75 mg/zi, sau

în care doza de COMPUS 2 este aproximativ 100 mg/zi.

9. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care doza de COMPUS 2 este aproximativ 500 mg/zi.

10. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care agentul de demetilare a ADN-ului este azacitidina.

11. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 10, în care doza de azacitidină este de la aproximativ 50 la aproximativ 500 mg/m²/zi.

12. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 10, în care doza de azacitidină este de la aproximativ 50 la aproximativ 200 mg/m²/zi.

13. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 10, în care doza de azacitidină este aproximativ 50 mg/m²/zi, sau

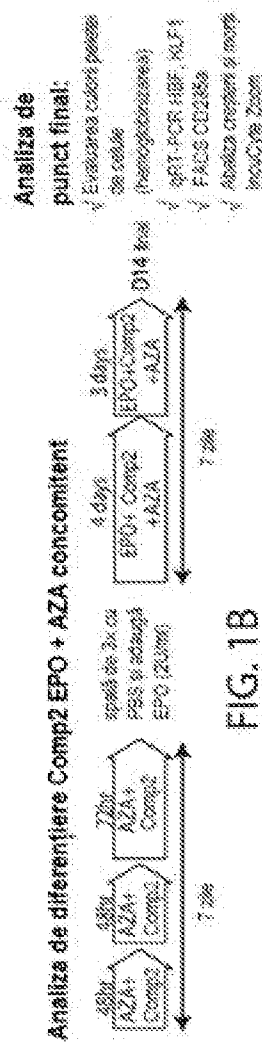
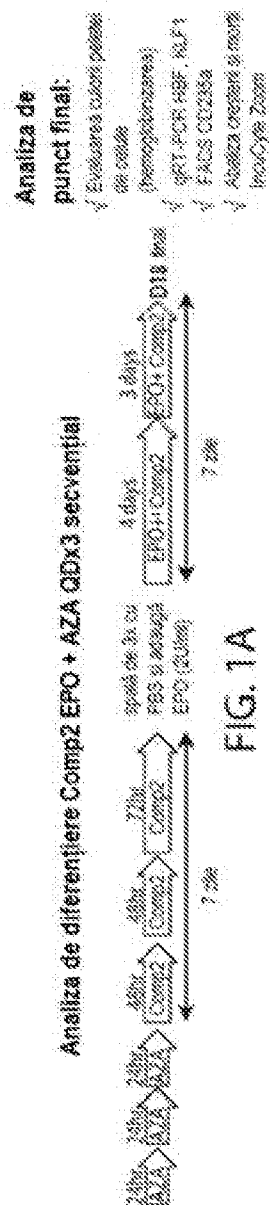
în care doza de azacitidină este aproximativ 60 mg/m²/zi, sau

în care doza de azacitidină este aproximativ 75 mg/m²/zi.

14. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care COMPUSUL 2 și azacitidina sunt administrate concomitent, sau

în care COMPUSUL 2 și azacitidina sunt administrate secvențial.

15. Inhibitorul izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) mutante și agentul de demetilare a ADN-ului pentru utilizare în metoda din revendicarea 1, în care azacitidina este administrată în cicluri, de preferință în care azacitidina este administrată subcutanat timp de 7 zile din fiecare ciclu de tratament de 28 de zile.



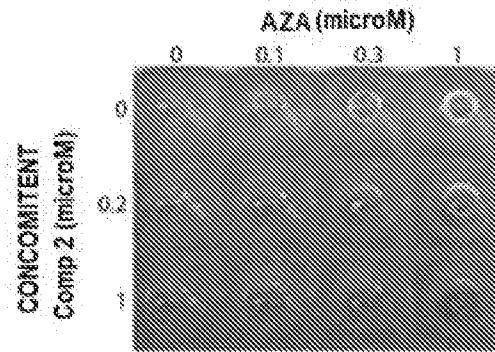


FIG. 2A

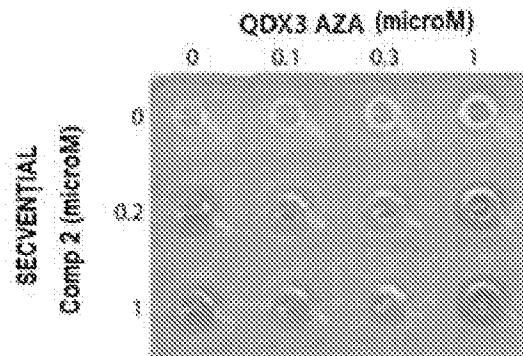


FIG. 2B

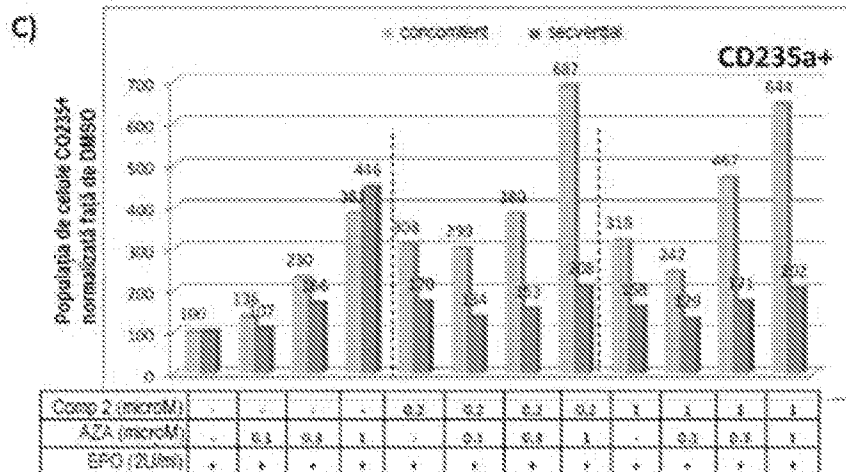


FIG. 2C

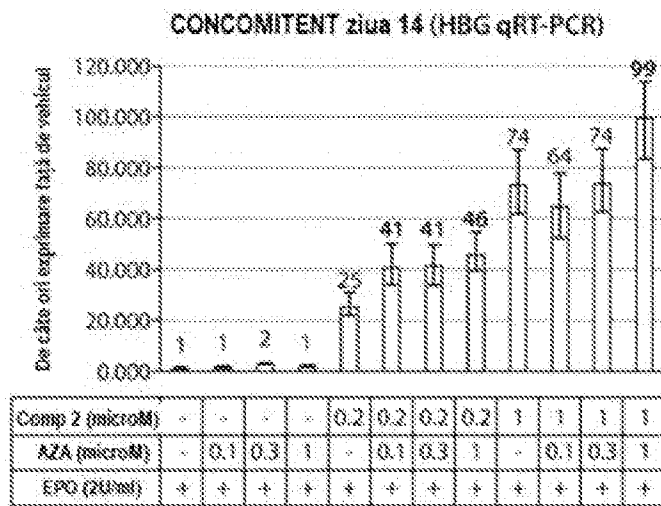


FIG. 3A

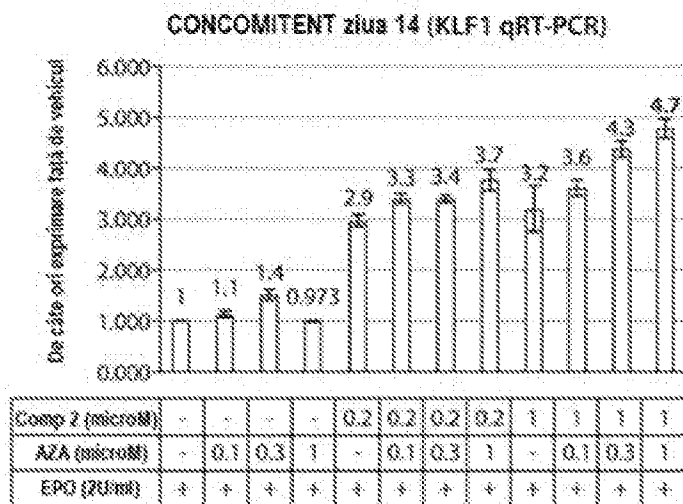


FIG. 3B

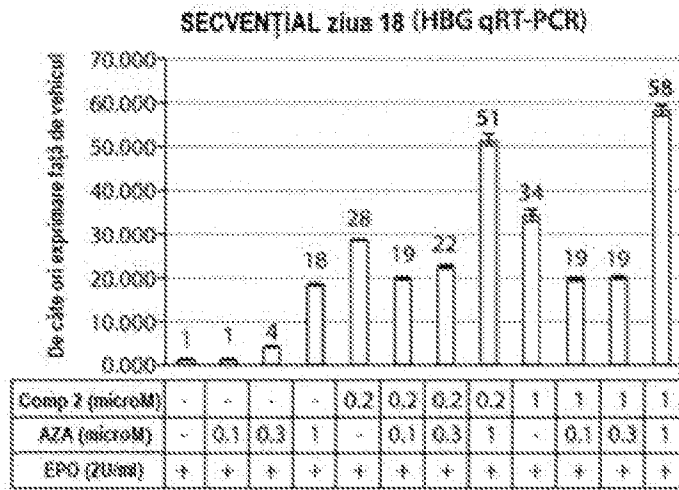


FIG. 3C

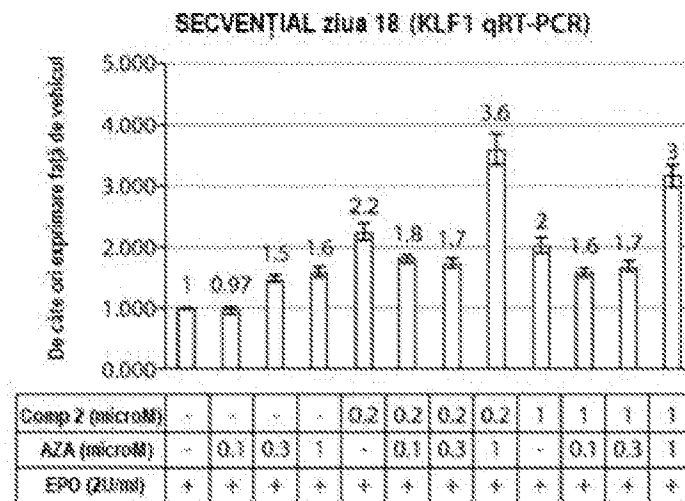


FIG. 3D

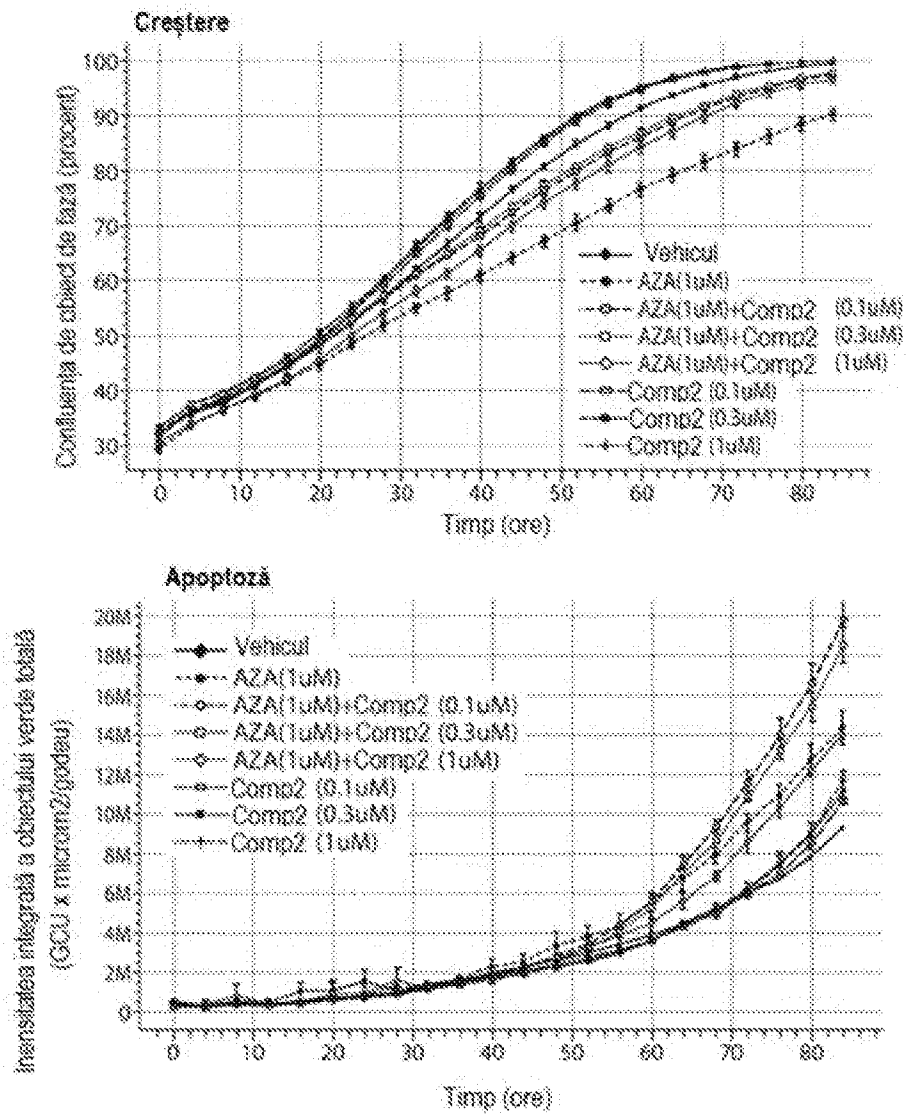


FIG. 4

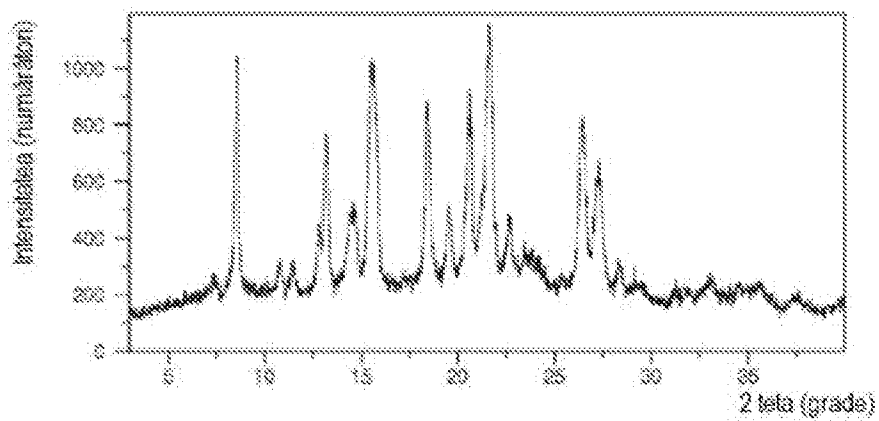


FIG. 5

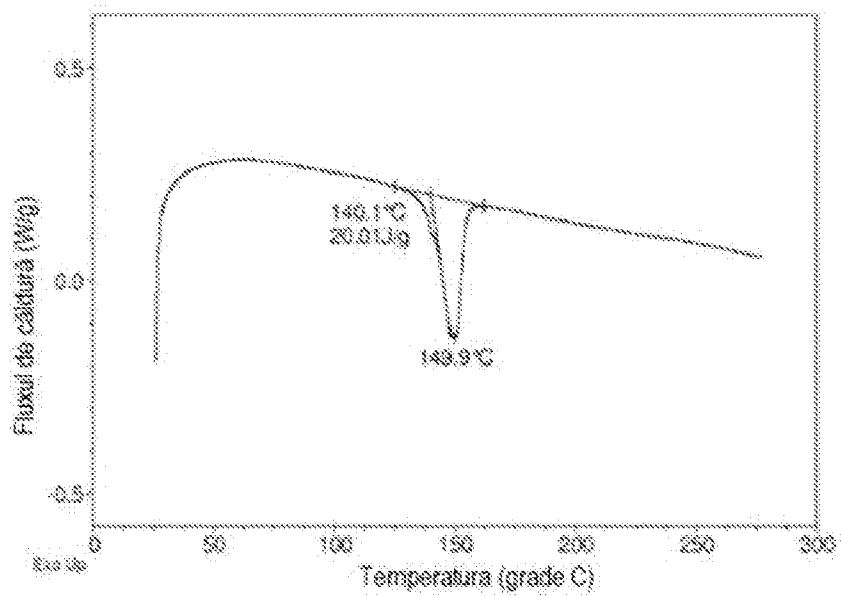


FIG. 6

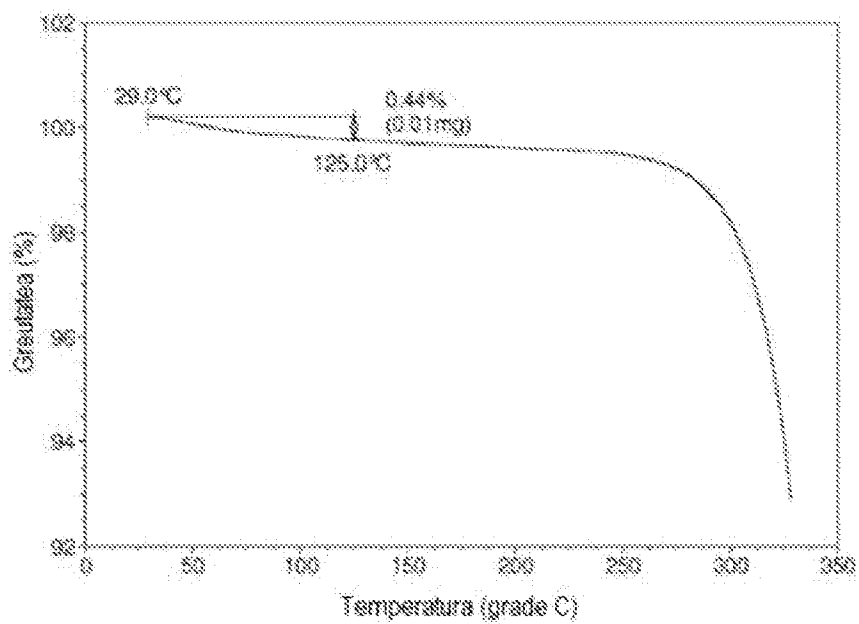


FIG. 7

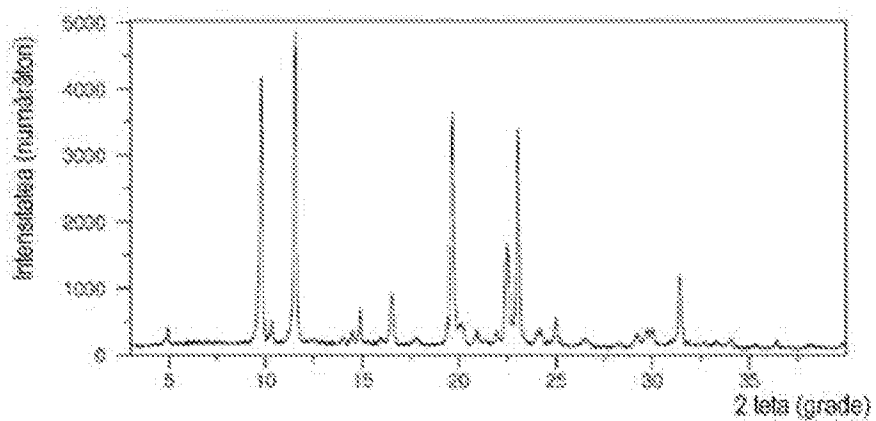


FIG. 8

