РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2020 129 236**(13) **A**

(51) МПК
A61K 39/00 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2020129236, 05.02.2019**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
05.02.2018 US 62/626,644;
05.02.2018 US 62/626,646

(43) Дата публикации заявки: **09.03.2022** Бюл. № **7**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **07.09.2020**

(86) Заявка PCT:
US 2019/016648 (05.02.2019)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2019/152989 (08.08.2019)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ТЕСАРО, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
МАКГЁРК, Саймон (US),
ЛАСТ, Дэвид (US),
ДЖОНСТОН, Кевин (US),
ВЕРВЕЙС, Дуантель (US),
НЕЛЬСОН, Аарон (US),
МЕДЕНДОРП, Клэр (US),
РОНСХАЙМ, Мелани (US),
ЧАБЕР, Джон (US),
РАДДИ, Стив (US),
ПАУТСИАКА, Кэти (US),
ВАН ХОРН, Данни (US),
ДАУЛИНГ, Эйлин (US)

(54) ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НИРАПАРИБА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака, включающий введение педиатрическому субъекту, который нуждается в этом, эффективного количества нирапариба.

2. Способ по п. 1, при этом педиатрический субъект имеет возраст от примерно шести месяцев до примерно 21 года.

3. Способ по п. 1 или 2, при этом педиатрический субъект имеет возраст от примерно шести месяцев до примерно 18 лет, от примерно одного года до примерно 18 лет, от примерно 1 года до примерно 6 лет или от примерно 6 лет до примерно 18 лет.

4. Способ по любому из пп. 1-3, при этом педиатрический субъект имеет возраст от примерно шести месяцев до примерно 18 лет.

5. Способ по любому из пп. 1-3, при этом педиатрический субъект имеет возраст от примерно шести лет до примерно 18 лет.

6. Способ по любому из пп. 1-5, дополнительно включающий применение другого терапевтического средства или метода лечения.

7. Способ по п. 6, дополнительно включающий применение одного или более из хирургической операции, лучевой терапии, химиотерапии, иммунотерапии, антиангиогенного средства или противовоспалительного средства.

8. Способ по п. 6 или 7, при этом субъект дополнительно получал, или будет получать, ингибитор иммунных контрольных точек.

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

9. Способ по п. 8, при этом ингибитор иммунных контрольных точек выбирают из ингибитора PD-1, LAG-3, CTLA-4, TIM-3, TIGIT, CEACAM, VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM, KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозина, TGFR, B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO или CSF1R.

10. Способ по п. 9, при этом ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой средство, которое ингибирует PD-1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4, TIGIT, IDO или CSF1R.

11. Способ по п. 10, при этом ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой средство, которое ингибирует PD-1.

12. Способ по п. 11, при этом ингибитор PD-1 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид, углевод, липид, металл, токсин или связывающее PD-1 средство.

13. Способ по п. 11 или 12, при этом ингибитор PD-1 представляет собой связывающее PD-L1/L2 средство.

14. Способ по п. 13, при этом связывающее PD-L1/L2 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела, или его антигенсвязывающий фрагмент.

15. Способ по п. 14, при этом связывающее PD-L1/L2 средство представляет собой дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301, или милламолекулу PD-L1, или их производные.

16. Способ по п. 11 или 12, при этом ингибитор PD-1 представляет собой связывающее PD-1 средство.

17. Способ по п. 16, при этом связывающее PD-1 средство представляет собой антитело, конъюгат антитела, или его антигенсвязывающий фрагмент.

18. Способ по п. 17, при этом ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, AMP-514/MEDI-0680, AGEN-2034, CS1001, TSR-042, Sym-021, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), AK 104, или GLS-010, или их производные.

19. Способ по п. 18, при этом ингибитор PD-1 представляет собой TSR-042.

20. Способ по любому из пп. 11-19, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически в дозе от примерно 0,5 мг/кг до примерно 10 мг/кг.

21. Способ по п. 20, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически в дозе от примерно 1,0 мг/кг до примерно 8,0 мг/кг или от примерно 1,0 мг/кг до примерно 5,0 мг/кг.

22. Способ по п. 21, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически в дозе примерно 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9,0 мг/кг или 9,5 мг/кг.

23. Способ по любому из пп. 11-19, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически в дозе от примерно 50 мг до примерно 2000 мг, от примерно 50 мг до примерно 1000 мг или от примерно 100 мг до примерно 500 мг.

24. Способ по п. 23, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически в дозе примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг, примерно 1050 мг, примерно 1100 мг, примерно 1150 мг, примерно 1200 мг, примерно 1250 мг, примерно 1300 мг, примерно 1350 мг, примерно 1400 мг, примерно 1450 мг, примерно 1500 мг, примерно 1550 мг, примерно 1600 мг, примерно 1650 мг

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

или примерно 1700 мг.

25. Способ по любому из пп. 20-24, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически с частотой введения раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в семь недель, раз в восемь недель, раз в девять недель или раз в десять недель.

26. Способ по п. 25, при этом ингибитор PD-1 вводят субъекту периодически с интервалом введения раз в три недели.

27. Способ по п. 23 или 24, при этом ингибитор PD-1 вводят в первой дозе раз в 3 недели в течение 3, 4 или 5 циклов, с последующей второй дозой, вводимой раз в шесть недель.

28. Способ по п. 27, при этом первая доза составляет примерно 500 мг ингибитора PD-1.

29. Способ по п. 27 или 28, при этом вторая доза составляет примерно 1000 мг ингибитора PD-1.

30. Способ по любому из пп. 1-29, при этом указанный рак характеризуется делецией гена, связанного с репарацией по механизму гомологичной рекомбинации (HRR).

31. Способ по любому из пп. 1-30, при этом указанный рак характеризуется мутацией в пути репарации повреждений ДНК (DDR).

32. Способ по любому из пп. 1-31, при этом указанный рак характеризуется отсутствием гомологичной рекомбинации (HRD).

33. Способ по любому из пп. 1-33, при этом указанный рак характеризуется отсутствием BRCA.

34. Способ по любому из пп. 1-33, при этом указанный рак характеризуется мутацией изоцитратдегидрогеназы (IDH).

35. Способ по любому из пп. 1-34, при этом указанный рак характеризуется хромосомной транслокацией.

36. Способ по любому из пп. 1-35, при этом указанный рак представляет собой гипермутантный рак.

37. Способ по любому из пп. 1-36, при этом указанный рак представляет собой MSI-H или MSI-L рак.

38. Способ по любому из пп. 1-36, при этом указанный рак представляет собой MSS рак.

39. Способ по любому из пп. 1-38, при этом указанный рак представляет собой солидную опухоль.

40. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой не-ЦНС рак.

41. Способ по п. 39 или 40, при этом указанный рак представляет собой нейробластому, гепатобластому, печеночно-клеточную карциному, опухоль Вильмса, почечноклеточный рак, меланому, адренокортикальную карциному, аденокарциному толстой кишки, миоэпителиальную карциному, карциному тимуса, носоглоточную карциному, плоскоклеточную карциному, мезотелиому или хордому ската.

42. Способ по п. 41, при этом указанный рак представляет собой экстракраниальную эмбриональную нейробластому.

43. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой рак ЦНС.

44. Способ по п. 43, при этом указанный рак представляет собой первичное злокачественное новообразование ЦНС.

45. Способ по п. 44, при этом указанный рак представляет собой эпендимому.

46. Способ по п. 44, при этом указанный рак представляет собой рак головного мозга.

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

47. Способ по п. 46, при этом указанный рак представляет собой мультиформную глиобластому, глиосаркому, астроцитому, глиобластому, медуллобластому, глиому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, злокачественную ганглиому, глиоматоз головного мозга, менингиому или параганглиому.

48. Способ по п. 46, при этом указанный рак представляет собой высокозлокачественную астроцитому, низкозлокачественную астроцитому, анапластическую астроцитому, фибриллярную астроцитому или пилоцитарную астроцитому.

49. Способ по п. 44, при этом указанный рак представляет собой высокозлокачественную глиому, низкозлокачественную глиому, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), анапластическую смешанную глиому.

50. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой карциному.

51. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой гонадную опухоль.

52. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой гематологический рак.

53. Способ по п. 52, при этом указанный рак представляет собой лимфому.

54. Способ по п. 53, при этом указанный рак представляет собой лимфому Ходжкина (например, рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (cHL)), неходжскинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому из клеток-предшественников Т-лимфоцитов, лимфоэпителиальную карциному или злокачественный гистиоцитоз.

55. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой саркому.

56. Способ по п. 55, при этом указанный рак представляет собой саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERS), синовиальную саркому, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, веретеноклеточную саркому, ангиосаркому, эпителиоидную саркому, воспалительную миофибробластическую опухоль, злокачественную рабдоидную опухоль.

57. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, нейробластому, медуллобластому, высокозлокачественную глиому или адренокортикальную карциному.

58. Способ по п. 57, при этом указанный рак характеризуется отсутствием BRCA, высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB) и/или повышенной экспрессией PD-L1.

59. Способ по любому из пп. 1-39, при этом указанный рак представляет собой саркому Юинга, остеосаркому, ERS, опухоль ЦНС или нейробластому.

60. Способ по любому из пп. 1-59, при этом указанный рак является рецидивирующим.

61. Способ по любому из пп. 1-60, при этом указанный субъект не получал по меньшей мере еще одну линию терапии (LOT).

62. Способ по любому из пп. 1-60, при этом указанный субъект ранее получал по меньшей мере одну линию терапии (LOT).

63. Способ по п. 62, при этом указанная по меньшей мере одна линия терапии не является иммунотерапией.

64. Способ по п. 62 или 63, при этом предшествующая линия терапии представляет собой химиотерапию.

65. Способ по любому из пп. 62-64, при этом предшествующая линия терапии

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

представляет собой лучевую терапию.

66. Способ по любому из пп. 62-65, при этом предшествующая линия терапии представляет собой хирургическую операцию.

67. Способ по любому из пп. 62-66, при этом указанный рак является рефрактерным к предшествующей линии терапии (LOT).

68. Способ по любому из пп. 1-67, при этом вводимое количество нирапариба определяют на основании массы тела указанного субъекта.

69. Способ по любому из пп. 1-68, при этом вводимое количество нирапариба определяют на основании площади поверхности тела указанного субъекта (BSA).

70. Способ по п. 69, при этом вводимое количество нирапариба в расчете на свободное основание составляет от примерно 25 мг/м^2 до примерно 300 мг/м^2, от примерно 25 мг/м^2 до примерно 275 мг/м^2, от примерно 25 мг/м^2 до примерно 250 мг/м^2, от примерно 25 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2, от примерно 50 мг/м^2 до примерно 300 мг/м^2, от примерно 50 мг/м^2 до примерно 275 мг/м^2, от примерно 50 мг/м^2 до примерно 250 мг/м^2, от примерно 50 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2, от примерно 75 мг/м^2 до примерно 300 мг/м^2, от примерно 75 мг/м^2 до примерно 275 мг/м^2, от примерно 75 мг/м^2 до примерно 250 мг/м^2, от примерно 75 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2, от примерно 100 мг/м^2 до примерно 300 мг/м^2, от примерно 100 мг/м^2 до примерно 275 мг/м^2, от примерно 100 мг/м^2 до примерно 250 мг/м^2, от примерно 100 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2, примерно 50 мг/м^2, примерно 55 мг/м^2, примерно 60 мг/м^2, примерно 65 мг/м^2, примерно 70 мг/м^2, примерно 75 мг/м^2, примерно 80 мг/м^2, примерно 85 мг/м^2, примерно 90 мг/м^2, примерно 95 мг/м^2, примерно 100 мг/м^2, примерно 105 мг/м^2, примерно 110 мг/м^2, примерно 115 мг/м^2, примерно 120 мг/м^2, примерно 125 мг/м^2, примерно 130 мг/м^2, примерно 135 мг/м^2, примерно 140 мг/м^2, примерно 145 мг/м^2, примерно 150 мг/м^2, примерно 155 мг/м^2, примерно 160 мг/м^2, примерно 165 мг/м^2, примерно 170 мг/м^2, примерно 175 мг/м^2, примерно 180 мг/м^2, примерно 185 мг/м^2, примерно 190 мг/м^2, примерно 195 мг/м^2 или примерно 200 мг/м^2.

71. Способ по любому из пп. 1-68, при этом вводимое количество нирапариба представляет собой фиксированную дозу.

72. Способ по любому из пп. 1-71, при этом нирапариб вводят перорально один раз в сутки.

73. Способ по любому из пп. 1-71, при этом нирапариб вводят перорально раз в два дня, раз в три дня, раз в четыре дня, раз в пять дней, раз в шесть дней или раз в семь дней.

74. Способ по любому из пп. 1-73, при этом нирапариб вводят перорально в количестве, которое составляет от примерно 25 мг до примерно 300 мг или от примерно 25 мг до примерно 500 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

75. Способ по п. 74, при этом указанный нирапариб вводят перорально в количестве, которое составляет:

примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг или примерно 200 мг нирапариба в расчете на свободное основание;

примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 130 мг или примерно 160 мг нирапариба в расчете на свободное основание;

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 260 мг или примерно 320 мг нирапариба в расчете на свободное основание; или

примерно 225 мг, примерно 300 мг, примерно 390 мг или примерно 480 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

76. Способ по п. 74 или 75, при этом указанный нирапариб вводят перорально в количестве, которое составляет примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг или примерно 200 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

77. Способ по п. 76, при этом указанный нирапариб вводят перорально в количестве, которое составляет примерно 100 мг или примерно 200 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

78. Способ по любому из пп. 1-77, при этом два разных количества нирапариба вводят субъекту через день в дни, когда дозы вводят указанному субъекту.

79. Способ по любому из пп. 1-78, при этом указанный нирапариб вводят в стандартной лекарственной форме, которая является твердой.

80. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в стандартной лекарственной форме, которая представляет собой капсулу.

81. Способ по п. 80, при этом капсула заполнена порошком, гранулами, полутвердой субстанцией или жидкостью.

82. Способ по п. 80, при этом капсула представляет собой цельную капсулу.

83. Способ по п. 82, при этом цельная капсула представляет собой заполненную твердую капсулу, мягкую капсулу или саше.

84. Способ по любому из пп. 1-83, при этом указанный нирапариб вводят в стандартной дозе, которая представляет собой капсулу, содержащую примерно 50 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

85. Способ по любому из пп. 80-84, при этом содержимое капсулы наносят на пищу или вводят через питательный зонд.

86. Способ по п. 84, при этом указанный нирапариб вводят в стандартной дозе, которая представляет собой капсулу, содержащую примерно 100 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

87. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в стандартной лекарственной форме, которая представляет собой таблетку.

88. Способ по п. 87, при этом таблетка представляет собой рассасывающуюся или растворяющуюся в ротовой полости таблетку.

89. Способ по п. 87 или 88, при этом нирапариб вводят в стандартной лекарственной форме, которая представляет собой таблетку, содержащую примерно 50 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

90. Способ по п. 87 или 88, при этом нирапариб вводят в стандартной лекарственной форме, которая представляет собой таблетку, содержащую примерно 100 мг, 200 мг или 300 мг нирапариба в расчете на свободное основание.

91. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в форме минитаблетки.

92. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в форме системы из множества частиц.

93. Способ по п. 91 или 92, при этом минитаблетка или система из множества частиц расфасована в капсулу или саше.

94. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в виде пастилки.

95. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в виде подъязычной таблетки.

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A

96. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в виде жевательной резинки.

97. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в виде пленки.

98. Способ по любому из пп. 1-79, при этом указанный нирапариб вводят в виде перорального жидкого препарата.

99. Способ по п. 98, при этом указанный пероральный жидкий препарат представляет собой раствор.

100. Способ по п. 98, при этом указанный пероральный жидкий препарат представляет собой суспензию.

101. Способ по любому из пп. 98-100, при этом пероральный жидкий препарат готовят из таблетки или капсулы.

102. Способ по любому из пп. 1-101, при этом нирапариб вводят в виде нирапариба тозилата моногидрата.

103. Способ по любому из пп. 1-102, при этом нирапариб вводят с пищей.

104. Способ по п. 103, при этом содержимое капсулы, содержащее нирапариб, вводят с пищей.

105. Способ по любому из пп. 1-102, при этом нирапариб вводят через питательный зонд.

RU 2020129236 A

RU 2020129236 A