



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121389** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61K 38/06** (2006.01)  
**A61K 38/07** (2006.01)  
**A61K 31/145** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

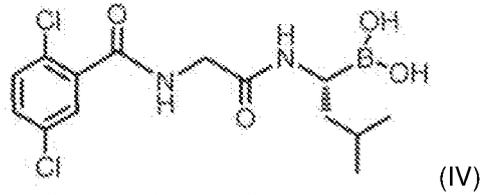
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2016 12860</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>19.05.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.05.2020</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/000,991, 62/019,600, 62/088,154</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>20.05.2014, 01.07.2014, 05.12.2014</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2020, Бюл.№ 10</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2015/031633, 19.05.2015</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>Хой Ай-Мінь (US), Лаботка Ричард (US), Гупта Неерай (US), Венкатакришнан Картхік (US), Луї Ґохой (US)</b></p>	<p>(73) Власник(и): <b>МІЛЛЕННІУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.</b>, 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Shaji K Kumar ET AL, "Weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: Results from a phase I study after full enrollment", ASCO Annual Meeting 2013, (20130601), URL: <a href="http://www.myelomabeacon.com/docs/asco2013/Kumar-MLN9708.pdf">http://www.myelomabeacon.com/docs/asco2013/Kumar-MLN9708.pdf</a>, (20150723), XP055204370 [X] 1-3,11-13,17,21-24,27,28,30-35 * the whole document * [I] 4-10,14-16,18-20,26. Giampaolo Merlini ET AL, "MLN9708, a novel, investigational oral proteasome inhibitor, in patients with relapsed or refractory light-chain amyloidosis: Results of a phase 1 study", 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 2012, Atlanta, GA, USA, (20121201), URL: <a href="http://myeloma.org/pdfs/Merlini-731-3876.pdf">http://myeloma.org/pdfs/Merlini-731-3876.pdf</a>, (20150723), XP055204440 [X] 1-3,11-13,17,21,22,29,33-35 * the whole document * [I] 4-10,14-16,18-20,23-26. Giampaolo Merlini ET AL, "Long-Term Outcome of a Phase 1 Study of the Investigational Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib at the Recommended Phase 3 Dose in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis", 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, (20141207), URL: <a href="http://myeloma.org/pdfs/Abstract%203450%20-%20Giampaolo%20Merlini.pdf">http://myeloma.org/pdfs/Abstract%203450%20-%20Giampaolo%20Merlini.pdf</a>, (20150724), XP055204466 [XP] 1-3,11-13,17,21,22,29,33-35 * the whole document * [I] 4-10,14-16,18-20,23-26. S. K. KUMAR ET AL, "Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma", BLOOD, (20140814), vol. 124, no. 7, doi:10.1182/blood-2014-01-548941, ISSN 0006-4971, pages 1047 - 1055, XP055204406 [XP] 1-3,11-13,17,21-24,27,28,30-35 * the whole document * [I] 4-10,14-16,18-20,26.</p>
---	--

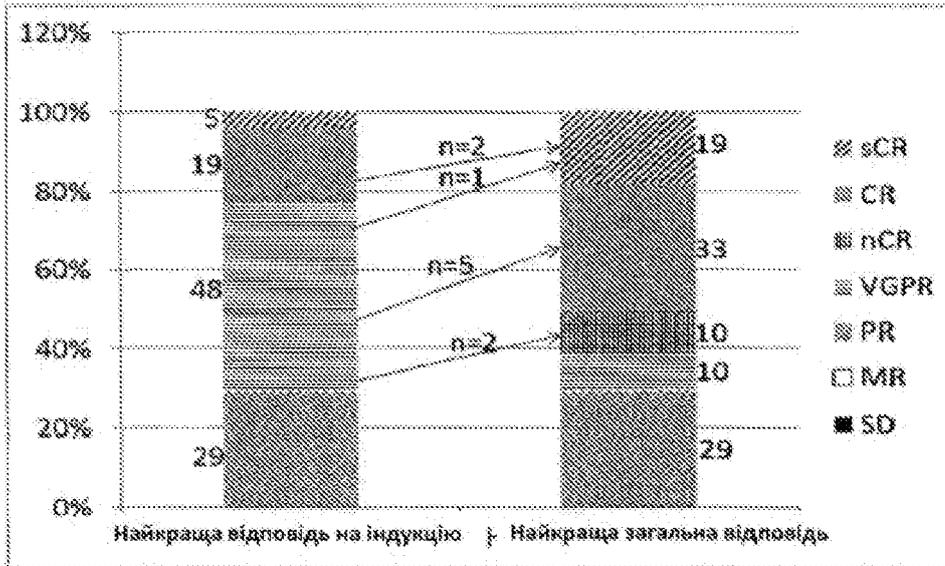
UA 121389 C2

(54) БОРВМІСНІ ІНГІТОРИ ПРОТЕАСОМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПІСЛЯ ПЕРВИННОЇ ПРОТИРАКОВОЇ ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:



Цей опис належить до застосування сполуки або її складний ефір, або її фармацевтично прийнятну сіль, який застосовується для лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку.



Фіг. 2

## ЗАЯВА ПРІОРИТЕТУ

[001] Ця заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 62/000991, поданої 20 травня 2014 року, та попередньої заявки на патент США № 62/019600, поданої 1 липня 2014 року, та попередньої заявки на патент США № 62/088154, поданої 5 грудня 2014 року. Повний зміст вищевказаних заявок включено у цей документ у повному обсязі за допомогою посилання.

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[002] Цей опис відноситься до способів або схем застосування, що включають інгібітори протеасом формули (I), для лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[003] Рак має суттєвий вплив на суспільство в США і в усьому світі. Після хвороби серця рак є другою найбільш розповсюдженою причиною смерті у США, що складає близько 1 випадку з кожних 4 смертей. За оцінками Національного інституту онкології, у 2015 році у США буде діагностовано близько 1658370 нових випадків раку та 589430 людей загинуть від цього захворювання. Незважаючи на те, що досягнення у медицині підвищили процент виживання онкологічних хворих, існує постійна необхідність у новому та більш ефективному лікуванні.

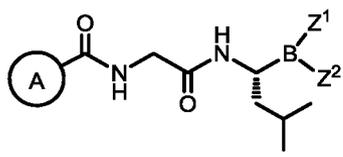
[004] Множинна мієлома – В-клітинна пухлина злоякісних плазматичних клітин у кістковому мозку, залишається невиліковною, незважаючи на досягнення у галузі нових засобів лікування інгібіторами протеасом (PI), імуномодулюючими лікарськими засобами (IMiD) та лікування трансплантацією стовбурових клітин (SCT). Множинна мієлома характеризується накопиченням плазматичних клітин у кістковому мозку (та інших органах) та може призводити до недостатності кісткового мозку, руйнування кістки, гіперкальціємії та ниркової недостатності. Вона складає близько 1 % всіх описаних неоплазм та близько 13 % випадків гематологічного раку в усьому світі. У країнах Америки, Канади та Західної Європи щорічно діагностують близько п'яти-семи нових випадків множинної мієломи на 100000 осіб. Palumbo та Anderson, *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60; Landgren та Weiss, *Leukemia* 2009;23(10):1691-7; Harousseau, et al., *Annals of Oncology* 2008;19 Suppl 2:i155-7. Незважаючи на меншу розповсюдженість в азіатських країнах, захворюваність множинною мієломою за останні 25 років збільшилась майже у 4 рази та характеризується більш раннім віком виникнення, більш інвазивним захворюванням та менш сприятливим прогнозом (Huang, et al., *Cancer* 2007;110(4):896-905; Qiu, et al., *Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112(11):abstr 2723).

[005] Множинна мієлома чутлива до багатьох цитотоксичних лікарських засобів, включаючи алкілюючі агенти, антрацикліни та кортикостероїди для стартової терапії та терапії рецидивуючого захворювання. За останнє десятиліття були зроблені суттєві досягнення у розширенні варіантів лікування множинної мієломи новими лікарськими препаратами, такими як талідомід, бортезоміб та леналідомід. Вказані схеми підвищують виживання без прогресування (PFS) та/або час до прогресування (TTP) (Palumbo, et al., *Leukemia* 2008; 22(2):414-23; Mateos, et al., *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(13):2259-66; Gay, et al., *Haematologica* 2010; 94:0507; Richardson, et al., *Hematology* 2007:317-23; Dimopoulos, et al., *Leukemia* 2009; 23(11):2147-52). Введення нових терапевтичних засобів та розширення застосування терапії високою дозою (HDT) суттєво покращує загальне виживання у пацієнтів із уперше діагностованою множинною мієломою (NDMM), прийнятних для трансплантації аутологічних стовбурових клітин (ASCT) (Kumar, et al., *Blood* 2008; 111(5):2516-20; Brenner, et al., *Blood* 2008; 111(5):2521-6; Libby, et al., *Declining myeloma mortality rates in the United States following introduction of novel therapies In: International Myeloma Workshop Paris, France; 2011*).

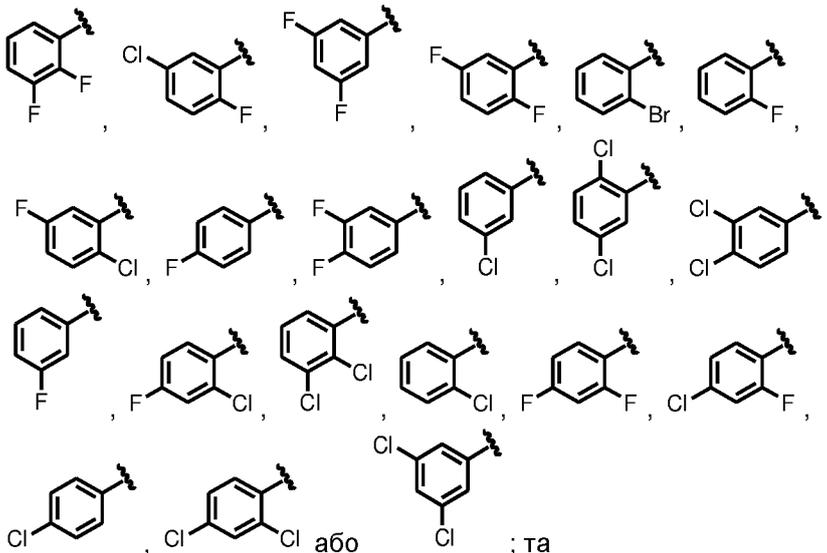
[006] Незважаючи на більшу кількість терапевтичних опцій, множинна мієлома залишається невиліковною, а пацієнти на ранній стадії раку зберігають ризик рецидиву після початкової терапії. Під час рецидиву після початкової терапії у пацієнтів спостерігають різні відповіді на подальше лікування зі зниженням ймовірності та тривалості відповіді (DOR). Пацієнти стають нечутливими до затверджених способів лікування та в решті решт залишаються без альтернативних варіантів лікування. Існує необхідність у нових та більш досконалих лікарських засобах та схемах, які покращують показники виживання пацієнтів та/або знижують рецидив раку після завершення первинного лікування. Способи за цим описом надають онкологічним пацієнтам нові можливості.

## КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

[007] У даному описі представлені способи або схеми застосування для лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку. Вказані способи або схеми застосування включають введення пацієнту, який пройшов первинне протиракове лікування, сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі,



по схемі введення, яка включає щонайменше чотири 28-денних цикли лікування, де 28-денний цикл лікування включає чотири послідовних тижні, протягом яких сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять один раз на тиждень протягом перших трьох тижнів циклу лікування, та сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль не вводять протягом четвертого тижня, де кільце А являє собою



$Z^1$  та  $Z^2$ , кожний незалежно, являють собою гідроксил; або  $Z^1$  та  $Z^2$  разом утворюють циклічний бороновий ефір, що має 2-20 атомів вуглецю та необов'язково один або більше гетероатомів, вибраних із N, S або O.

[008] У деяких аспектах сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.

[009] У деяких аспектах сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять на 1, 8 та 15 день кожного циклу лікування.

[0010] У деяких аспектах схема застосування включає близько двадцяти шести циклів лікування.

[0011] У деяких аспектах сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у першій дозі протягом щонайменше чотирьох циклів лікування, та у другій дозі протягом циклів лікування 5-26.

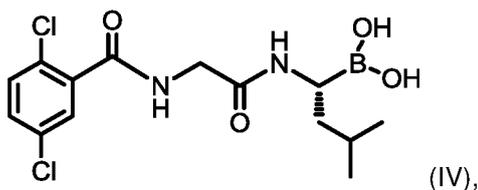
[0012] У деяких аспектах перша доза складає від близько 1,5 мг/тиждень до близько 3,0 мг/тиждень, а друга доза складає від близько 2,3 мг/тиждень до близько 4,0 мг/тиждень для кожного із 3 тижнів у 4-тижневому циклі лікування.

[0013] У деяких аспектах перша доза за цим описом складає близько 3,0 мг/тиждень, а друга доза складає близько 4,0 мг/тиждень, або перша доза складає близько 3,0 мг/тиждень, а друга доза складає близько 3,0 мг/тиждень, або перша доза складає близько 2,3 мг/тиждень, а друга доза складає близько 3,0 мг/тиждень, або перша доза складає близько 2,3 мг/тиждень, та друга доза складає близько 2,3 мг/тиждень, або перша доза складає близько 1,5 мг/тиждень, а друга доза складає близько 2,3 мг/тиждень, або перша доза складає близько 1,5 мг/тиждень, та друга доза складає близько 1,5 мг/тиждень для кожного із 3 тижнів у 4-тижневому циклі лікування. У деяких аспектах перша доза складає близько 3,0 мг/тиждень, а друга доза складає близько 4,0 мг/тиждень для кожного із 3 тижнів у 4-тижневому циклі лікування.

[0014] У деяких аспектах перша доза та друга доза є однаковими.

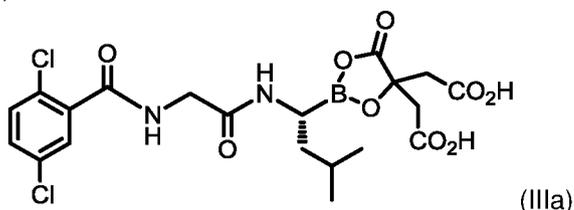
[0015] У деяких аспектах схема застосування включає до близько двадцяти шести циклів лікування, та сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі близько 3,0 мг/тиждень з першого циклу лікування до двадцять шостого циклу лікування.

[0016] У деяких аспектах сполуку формули (I) за цим описом являє собою сполуку формули (IV)



або її естер, або фармацевтично прийнятну сіль.

[0017] У деяких аспектах сполука формули (I) за цим описом являє собою сполуку формули (IIIa)



5

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0018] У деяких аспектах сполуку формули (IV) вводять у формі естеру.

[0019] У деяких аспектах сполуку формули (IV) вводять у формі сполуку формули (IIIa).

[0020] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку, при чому рак являє собою гематологічне злоякісне захворювання.

[0021] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятну сіль для попередження прогресування раку в онкологічного пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію, при чому рак являє собою гематологічне злоякісне захворювання.

[0022] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія для попередження рецидиву або повторного виникнення множинної мієломи у онкологічного пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію.

[0023] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія для онкологічного пацієнта, у якого діагностована множинна мієлома або рефрактерна множинна мієлома.

[0024] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія для попередження прогресування множинної мієломи у онкологічного пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію.

[0025] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія для лікування пацієнта, що страждає від або який має ризик розвитку або виникнення рецидиву розладу, опосередкованого протеасомами.

[0026] У деяких аспектах даного опису представлена підтримуюча терапія для лікування пацієнта, що страждає від або який має ризик розвитку або виникнення рецидиву раку, вибраного із множинної мієломи.

[0027] У деяких аспектах даного опису представлені капсули, що містять сполуку формули (IIIa).

#### КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0028] На фіг. 1 представлені результати аналізів даних впливу-відповіді безпеки та ефективності, отриманих у пацієнтів із рецидивуючою, рефрактерною множинної мієломою, що взяли участь у дослідженні 1 фази.

[0029] На фіг. 2 представлена найкраща загальна відповідь у 21 пацієнта, яким вводили підтримуючу терапію з іксазомібом (n=21). Значення у стовпчиках відносяться до проценту пацієнтів. Повна відповідь (CR) або кращий результат досягнений у 52 процентів пацієнтів. Дуже хороша часткова відповідь (VGPR) або кращий результат досягнений у 71 процента пацієнтів. Сорок вісім процентів пацієнтів покращили відповідь під час підтримуючої терапії, включаючи два випадки з показником від VGPR до майже CR (nCR), п'ять від VGPR до CR, один від VGPR до стійкої повної відповіді (sCR) та два від CR до sCR.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0030] У даному описі представлені різні способи лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку. У першому аспекті даного опису представлено введення онкологічному пацієнту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У другому аспекті даного опису представлена схема введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у якості підтримуючої терапії пацієнту, який пройшов первинну протиракову

терапію та дав відповідь на неї. У додатковому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для покращення та підтримання відповіді у пацієнтів, які пройшли первинну протиракову терапію.

5 [0031] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для попередження рецидиву або прогресування раку у пацієнтів.

[0032] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для попередження рецидиву або прогресування раку.

10 [0033] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для лікування раку або попередження рецидиву або прогресування раку, при чому рак являє собою злоякісне захворювання.

15 [0034] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для лікування або попередження рецидиву або прогресування рецидивуючої множинної мієломи.

[0035] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для лікування або попередження рецидиву або прогресування рефрактерної множинної мієломи.

20 [0036] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль для лікування або попередження рецидиву або прогресування вперше діагностованої множинної мієломи.

[0037] У другому аспекті даного опису представлена підтримуюча терапія, що містить інгібітор протеасом формули (IIIa) для попередження прогресування вперше діагностованої множинної мієломи.

[0038] У другому аспекті даного опису представлені фармацевтичні композиції, що містять інгібітор протеасом формули (IIIa) або його фармацевтично прийнятну сіль.

[0039] У деяких варіантах реалізації рак являє собою гематологічне злоякісне захворювання.

30 [0040] У деяких варіантах реалізації гематологічне злоякісне захворювання являє собою множинну мієлому, лімфому мантийних клітин, лімфому фолікулярних клітин, Т-клітинну лімфому, периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL), дифузну В-крупноклітинну лімфому (DLBCL) або макроглобулінемію Вальденстрема.

[0041] У деяких варіантах реалізації гематологічне злоякісне захворювання являє собою лімфому мантийних клітин, лімфому фолікулярних клітин, Т-клітинну лімфому, периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL), дифузну В-крупноклітинну лімфому (DLBCL) або макроглобулінемію Вальденстрема.

[0042] У деяких варіантах реалізації гематологічне злоякісне захворювання являє собою амілоїдоз. У деяких варіантах реалізації гематологічне злоякісне захворювання являє собою системний амілоїдоз легких ланцюгів.

[0043] У деяких варіантах реалізації рак є вперше діагностованим.

[0044] У деяких варіантах реалізації рак є рецидивуючим.

[0045] У деяких варіантах реалізації рак є рефрактерним.

45 [0046] У деяких варіантах реалізації рак являє собою рецидивуючу або рефрактерну множинну мієлому.

[0047] У деяких варіантах реалізації рак являє собою вперше діагностовану множинну мієлому.

[0048] Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються у даному документі, мають те ж саме значення, яке зазвичай має на увазі спеціаліст у даній галузі техніки, до якої відноситься цей винахід. Відповідно, наступні терміни мають наступні значення:

50 [0049] Термін "підтримуюча терапія" відноситься до терапевтичної схеми, яка призначена для сприяння успіху первинного лікування. Наприклад, підтримуюча хіміотерапія може бути введена людині із ремісією раку з метою попередження або затримки рецидиву, для зниження ймовірності рецидиву або прогресування захворювання. Підтримуюча терапія може бути забезпечена протягом часу будь якої тривалості, включаючи більш тривалі періоди часу аж до тривалості життя суб'єкта. Підтримуюча терапія може бути забезпечена після першочергової терапії або разом з першочерговою або додатковими терапіями. Дози, які використовуються для підтримуючої терапії, можуть варіювати та можуть включати дози низької інтенсивності у порівнянні з дозами, що використовуються для інших типів терапії, наприклад, первинної терапії

60 (тобто терапії першої лінії, індукційної терапії).

[0050] Термін "первинна терапія" відноситься до першочергового лікування, що вводиться пацієнту на основі діагнозу захворювання у пацієнта. Діагноз захворювання може бути першим випадком захворювання у пацієнта, тобто вперше діагностованого пацієнта, або рецидивом захворювання у пацієнта, тобто пацієнта з рецидивом. Часто вона є частиною стандартного набору лікування, необов'язково, первинна терапія включає трансплантацію аутологічних стовбурових клітин. При використанні окремо, первинна терапія являє собою терапію, визнану найкращим способом лікування. Якщо вона не забезпечує лікування захворювання або викликає тяжкі побічні ефекти, можуть бути додані інші способи лікування, або вони можуть бути використані замість неї. Вказаний термін також відомий спеціалістам у даній галузі техніки як терапія першої лінії по відношенню до першочергового лікування вперше діагностованого пацієнта або як індукційна терапія, першочергова терапія або первинне лікування, кожний із вказаних термінів може відноситись до першочергового лікування вперше діагностованого пацієнта або до першочергового лікування рецидивуючого пацієнта.

[0051] Термін "індукційна терапія" відноситься до першої фази лікування раку. Мета індукційної терапії множинної мієломи полягає у зниженні кількості плазматичних клітин у кістковому мозку та білків, що виробляються плазматичними клітинами. Індукційна терапія може включати три-чотири тижня у якості одного циклу лікування.

[0052] Термін "трансплантат аутологічних стовбурових клітин" відноситься до стовбурових клітин, які беруть у індивідуума та вводять назад тому ж індивідууму. Трансплантація стовбурових клітин являє собою процедуру, яку використовують у поєднанні із хіміотерапією високою дозою, яка часто більш ефективна, ніж звичайна хіміотерапія для руйнування клітин мієломи. Оскільки хіміотерапія високою дозою руйнує також нормальні стовбурові клітини, що виробляють кров у кістковому мозку, вказані клітини повинні бути замінені для відновлення творення кров'яних клітин.

[0053] Термін "доза низької інтенсивності" відноситься до схеми введення зниженої дози у порівнянні зі схемою введення у первинній терапії. У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) скорочений до дози, яка складає менше 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % відносно схеми застосування у первинній терапії, наприклад, дози 5,5 мкг.

[0054] У деяких варіантах реалізації знижена доза складає від близько 3,0 мг до близько 1,5 мг.

[0055] У деяких варіантах реалізації знижена доза складає 3,0 мг, 2,3 мг або 1,5 мг.

[0056] Термін "виживання" відноситься до пацієнта, що залишився живим, та включає виживання без прогресування (PFS) та загальне виживання (OS). Виживання можна оцінити за методикою Каплана-Мейєра, відмінності у виживанні обчислюють за допомогою стратифікованого лог-рангового критерію.

[0057] Термін "виживання без прогресування (PFS)" відноситься до часу від початку лікування (або рандомізації) до першого прогресування захворювання або смерті. Наприклад, вона являє собою час, протягом якого пацієнт залишається живим без рецидиву раку (наприклад, протягом певного періоду часу, такого як близько одного місяця, двох місяців, трьох місяців, трьох з половиною місяців, чотирьох місяців, п'яти місяців, шести місяців, семи місяців, восьми місяців, дев'яти місяців, близько одного року, близько двох років, близько трьох років, близько п'яти років, близько 10 років, близько 15 років, близько 20 років, близько 25 років і т.д.) від початку лікування або постановки початкового діагнозу. Виживання без прогресування може бути оціненим за допомогою критерію оцінки відповіді у значних пухлинах (RECIST).

[0058] Термін "загальне виживання" відноситься до пацієнта, що залишається живим протягом певного часу (наприклад, близько одного року, близько двох років, близько трьох років, близько чотирьох років, близько п'яти років, близько 10 років, близько 15 років, близько 20 років, близько 25 років і т.д.) від початку лікування або постановки початкового діагнозу.

[0059] Термін "порушення, опосередковане протеасомами" відноситься до будь якого порушення, захворювання або патологічного стану, які обумовлені або характеризуються збільшенням експресії або активності протеасом або які потребують активності протеасом для підтримання стану. Термін "порушення, опосередковане протеасомами" включає також будь яке порушення, захворювання або патологічний стан, в якому має перевагу інгібування активності протеасом.

[0060] Наприклад, сполуки та фармацевтичні композиції за цим описом придатні для лікування порушень, опосередкованих білками (наприклад, NFκB, p27Kip, p21WAF/CIP1, p53), які регулюються активністю протеасом, таких як рак. У даному контексті термін "рак" відноситься до клітинного порушення, що характеризується неконтрольованою або розрегульованою клітинною проліферацією, зниженим клітинним диференціюванням, патологічною здатністю до інвазії в оточуючу тканину та/або здатністю до зародження

новоутворень у ектопічних ділянках. Термін "рак" включає, але не обмежується ними, значні пухлини та пухлини крові (гематологічні злоякісні утворення). Термін "рак" охоплює захворювання шкіри, тканин, органів, кісток, хрящів, крові та судин. Термін "рак" додатково охоплює первинний та метастатичний рак.

5 [0061] Необмежуючі приклади гематологічних злоякісних захворювань включають амілоїдоз, гострий мієлоїдний лейкоз (AML); хронічний мієлогений лейкоз (СМL), включаючи СМL у фазі акселерації та СМL у фазі бластного кризу (СМL-ВР); гострий лімфобластний лейкоз (ALL); хронічний лімфоцитарний лейкоз (СLЛ); хворобу Ходжкіна (НD); неходжкінську лімфому (NHL), включаючи фолікулярну лімфому та лімфому мантійних клітин; В-клітинну лімфому; Т-клітинну лімфому; множинну мієлому (ММ); макроглобулінемію Вальденстрема; мієлодиспластичні синдроми (MDS), включаючи рефрактерну анемію (RA), рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (RARS), (рефрактерну анемію з надлишком бластів (RAEB) та RAEB на стадії трансформації (RAEB-T); а також мієлопроліферативні синдроми.

10 [0062] Наступні пари виразів є взаємозамінними: сполука формули (I) та інгібітор протеасом формули (I), сполука формули (IIa) та інгібітор протеасом формули (IIa); та сполука формули (IV) та інгібітор протеасом формули (IV).

15 [0063] При лікуванні раку ефективність можна виміряти шляхом оцінки тривалості виживання, тривалості виживання без прогресування (PFS), частоти позитивної відповіді (RR) на лікування, тривалості відповіді та/або якості життя.

20 [0064] Приклади імуномодулюючих ліків (імуномодулюючих препаратів) являють собою аналоги талідоміду. Приклади імуномодулюючих ліків включають леналідомід та помалідомід.

[0065] Інгібітори протеасом являють собою лікарські засоби, які блокують дію протеасом, клітинних комплексів, які руйнують білки типу білка р53. Інгібітори протеасом досліджують при лікуванні раку, особливо множинної мієломи. Приклади інгібіторів протеасом являють собою бортезоміб, карфілзоміб, дисульфірам, епігаллокатехін-3-галлат, саліноспорамід А, ONX0912, CEP-18770 та епоксоміцин.

[0066] Додаткові приклади інгібіторів протеасом являють собою бортезоміб, іксазоміб, карфілзоміб, дисульфірам, епігаллокатехін-3-галлат, саліноспорамід А, ONX0912, CEP-18770 та епоксоміцин.

30 [0067] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом являє собою бортезоміб.

[0068] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом являє собою іксазоміб або цитрат іксазомібу.

[0069] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом являє собою карфілзоміб.

35 [0070] Термін "близько" у даному контексті означає близько, приблизно, грубо або орієнтовно. При використанні терміну "близько" по відношенню до числового діапазону, він модифікує вказаний діапазон, розширюючи його межі вище та нижче вказаних далі числових значень. В цілому, термін "близько" використаний у даному контексті для модифікації числового значення вище та нижче вказаного значення в межах 10 %.

[0071] Термін "включає" означає "включає, але не обмежується".

40 [0072] Термін "фармацевтично прийнятний носій" в контексті даного документу відноситься до матеріалу, який сумісний із конкретним реципієнтом, переважно ссавцем, більш переважно людиною, та придатний для доставки активного агента до цільового сайту без припинення активності агента. Токсичність або несприятливі явища, при їх наявності, пов'язані з носієм, переважно співрозмірні з прийнятним співвідношенням користі/ризика для призначеного застосування активного агента.

45 [0073] Фармацевтичні композиції за цим описом можуть бути отримані способами, загальновідомими у даній галузі техніки, такими як звичайні процеси гранулювання, змішування, розчинення, інкапсуляції, ліофілізації або емульгування, серед іншого. Композиції можуть бути отримані у різноманітних формах, включаючи гранули, осади, дисперсні речовини або порошки.

50 [0074] Термін "перорально" відноситься до введення композиції, призначеної для проковтування. Приклади пероральних форм включають, але не обмежуються ними, таблетки, пігулки, капсули, порошки, гранули, розчини або суспензії та краплі. Такі форми можуть бути застосовані проковтуванням цілком або можуть бути у формі для жування.

55 [0075] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активний інгредієнт змішують із щонайменше одним інертним, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію, та/або а) наповнювачами або сухими розчинниками, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота; б) зв'язуючими агентами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідіон, сахароза та гумміарабік; с) зволожувачами, такими як гліцерин; д) агентами

для покращення розпадання таблеток, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію; е) сповільнювачами розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки; г) зволожуючими агентами, такими як, наприклад, етиловий спирт та гліцерилмоностеарат; h) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, та і) змазуючими агентами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, та їх сумішами. У випадку капсул, таблеток та пігулок, лікарська форма також може містити буферні агенти, такі як фосфати або карбонати.

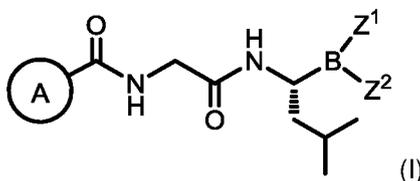
[0076] Тверді композиції можуть бути використані також у якості наповнювачів у м'яких та твердих желатинових капсулах, із застосуванням таких допоміжних речовин як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколів і т.п. Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути отримані з покриттями та оболонками, такими як ентросолубілізовані покриття або інші покриття, загальновідомі у галузі складання фармацевтичних препаратів. Вони можуть необов'язково містити матуючі агенти, а також можуть мати такий склад, при якому вони вивільнюють тільки активний інгредієнт(-и) або переважно у певній частині шлунково-кишечного тракту, необов'язково сповільненим чином. Приклади інкапсульованих композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та воски.

[0077] У твердих лікарських формах активні інгредієнти можуть бути змішані із щонайменше одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми також можуть містити, як прийнято у звичайній практиці, додаткові речовини, відмінні від інертних розчинників, наприклад, таблетовані змащувальні речовини та інші таблетовані добавки, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток та пігулок лікарські форми також можуть містити буферні агенти.

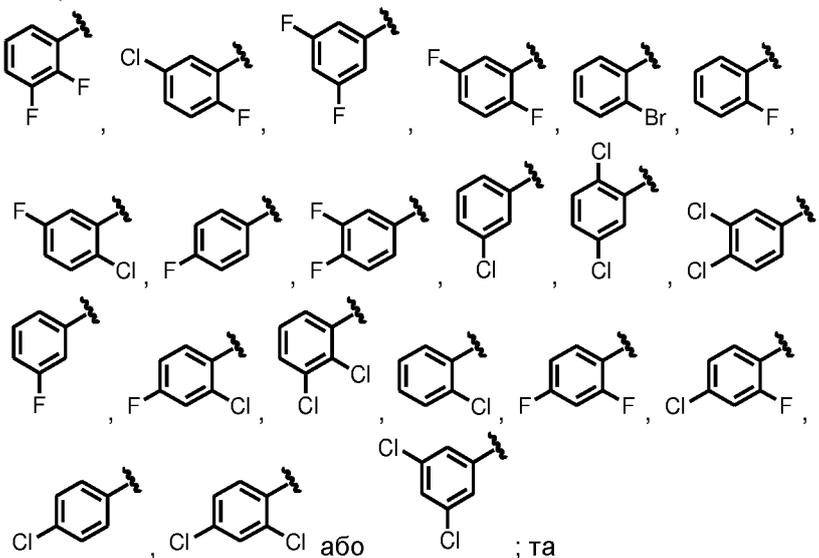
[0078] Активні агенти також можуть бути представлені у мікроінкапсульованій формі з одним або більше допоміжними речовинами, вказаними вище.

[0079] Терміни "боронатний естер" та "бороновий естер" використані взаємозамінно та відносяться до хімічної сполуки, що містять фрагмент  $-B(Z1)(Z2)$ , де Z1 та Z2 разом утворюють циклічний бороновий ефір, що має 2-20 атомів вуглецю та необов'язково один або більше гетероатомів, вибраних із N, S або O.

[0080] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) відноситься до наступної формули:

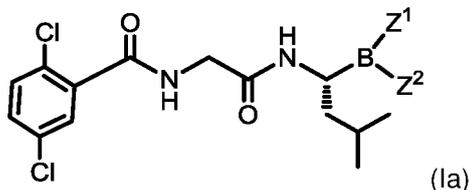


або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомерної або таутомерної форми, де кільце А являє собою



Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup>, кожний незалежно, являють собою гідроксил; або Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> разом утворюють циклічний бороновий ефір, що має 2-20 атомів вуглецю та необов'язково один або більше гетероатомів, вибраних із N, S або O.

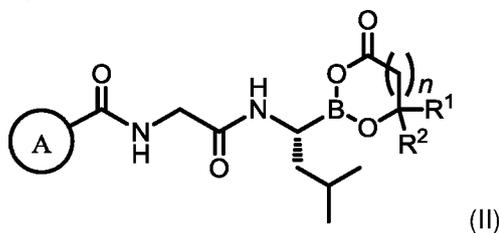
5 [0081] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) характеризується формулою (Ia):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, стереоізомером або таутомерною формою, де: Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup>, кожний незалежно, являють собою гідроксил; або Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> разом утворюють циклічний бороновий ефір, що має 2-20 атомів вуглецю та необов'язково один або більше гетероатомів, вибраних із N, S або O.

10

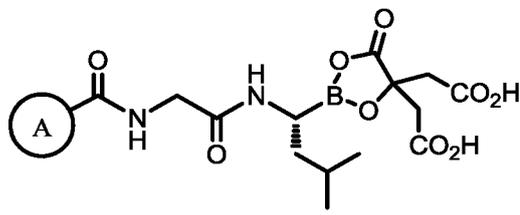
[0082] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) характеризується формулою (II):



або її фармацевтично прийнятною сіллю, стереоізомером або таутомерною формою, де: кільце A описано вище; R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> незалежно являють собою -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO<sub>2</sub>H; де одна із карбонових кислот необов'язково утворює додатковий зв'язок з атомом бору; n дорівнює 0 або 1; та p дорівнює 0 або 1.

15

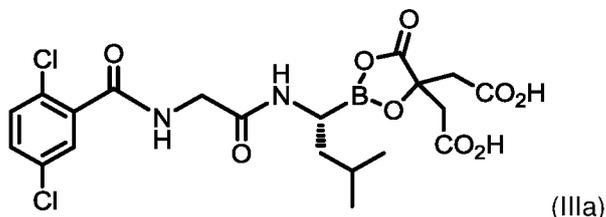
[0083] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) характеризується формулою (III):



20

або її фармацевтично прийнятною сіллю, стереоізомером або таутомерною формою, де кільце A описано вище.

[0084] В одному із варіантів реалізації інгібітор протеасом формули (I) являє собою сполуку формули (IIIa):



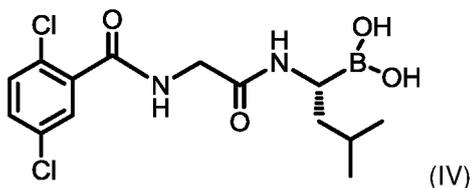
25

або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму.

[0085] В одному із варіантів реалізації інгібітор протеасом формули (IIIa) має практично кристалічну форму.

[0086] В одному із варіантів реалізації інгібітор протеасом формули (I) являє собою сполуку формули (IV):

30



або її естер, або фармацевтично прийнятну сіль.

[0087] Синтетичні способи отримання інгібітора протеасом формул (I), (II), (III), (IIIa) та (IV) загальновідомі у даній галузі техніки, наприклад, описані у патенті США 7442830, патенті США 7687662, патенті США 8003819, патенті США 8530694 та у публікації міжнародного патенту WO 2009/154737, повний зміст яких включено у цей документ за допомогою посилання.

[0088] Сполука формули (IV), також відома як іксазоміб, являє собою пептидну боронову кислоту, розроблену компанією Millennium Pharmaceuticals, Inc. Іксазоміб являє собою біологічно активну молекулу, яка ефективно, оборотно та селективно інгібує протеасому. Сполука формули (IIIa) являє собою цитратний естер іксазомібу, що згадується у даному документі як цитрат іксазомібу. Цитрат іксазомібу швидко гідролізується до іксазомібу при приведенні в контакт із плазмою або водними розчинами. На відміну від першого у своїй групі низькомолекулярного інгібітору протеасом бортезоміба (VELCADE®), іксазоміб демонструє більш високу швидкість дисоціації від протеасом, можливо забезпечуючи покращене проникнення у пухлину, демонструє протипухлинну активність у більш широкому діапазоні ксенотрансплантатів пухлин та володіє більш пролонгованим проникненням у тканину.

[0089] Іксазоміб переважно зв'язується з  $\beta 5$  сайтом протеасоми 20S при концентрації, яка забезпечує 50 % інгібування (IC50), 3,4 нМ. У більш високих концентраціях він також інгібує активність сайтів  $\beta 1$  та  $\beta 2$ . Іксазоміб селективний по відношенню до протеасом при випробуванні у панелі протеаз (значення IC50 від 20 до 100 мкМ), кіназ (значення IC50 > 10 мкМ) та рецепторів (значення IC50 > 10 мкМ). Іксазоміб та бортезоміб мають різні дисоціаційні періоди напіввиведення протеасом  $\beta 5$  (t1/2), відображаючи відмінності кінетики їх зв'язування включення-виключення (t1/2) дисоціації протеасом  $\beta 5$  для цитрату іксазомібу та бортезомібу складає 18 та 110 хвилин, відповідно). Kupperman E, et al. Cancer Res 2010;70:1970-1980.

[0090] Іксазоміб оцінювали у клінічних дослідженнях, в яких брали участь пацієнти із розповсюдженими значними пухлинами, лімфомою, рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою (RRMM) та рецидивуючим або рефрактерним амілоїдозом легких ланцюгів (AL), та він демонстрував ранні ознаки активності. Данні дозволяють припустити сприятливий профіль токсичності з низьким ступенем периферичної нейропатії (PN). Richardson PG, et al. Blood 2014; 124:1038-1046. Kumar SK, et al. Blood 2014; 124:1047-1055. Продовжуються дослідження для вивчення монотерапії іксазомібом та терапії іксазомібом у комбінації зі стандартним лікуванням. Додаткові клінічні дослідження проводять для оцінки іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (LenDex) у порівнянні з плацебо/LeDex у дозі іксазомібу 4 мг на тиждень. З'ясований профіль безпеки вказує, що іксазоміб в цілому добре переноситься. Kumar S, et al. Blood 2012;119:4375-4382. Richardson PG, et al. Blood; 2010;116:679-686. Jakubowiak AJ, et al. Blood 2012; 120:1801-1809.

[0091] Для вибору придатної дози для дослідження підтримуючої дози іксазомібу, автор даної заявки провів аналіз впливу-відповіді даних безпеки та ефективності, отриманих у пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною множинною мієломою, що взяли участь у дослідженні 1 фази щотижневого введення іксазомібу у якості монотерапії. Аналізи призначені для отримання початкових оцінок діапазону біологічно активного впливу/дози іксазомібу, що мають відношення до контролю захворювання та прийнятної переносимості, для забезпечення належної переносимості протягом довготривалого лікування при збереженні впливу лікарського засобу у біологічно активному діапазоні. Способи та результати вказаних аналізів описані нижче.

Аналізи впливу/ефективності

[0092] Використовували дані безпеки (S) та ефективності (E), отримані у пацієнтів, що взяли участь у дослідженні 1 фази щотижневого введення іксазомібу у якості монотерапії, з рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою (N=44). Досліджуваний діапазон доз іксазомібу складав 1-8,9 мг. Мірою впливу (Ex) була AUC за добу (отримана по індивідуальним значенням кліренсу з використанням популяційної фармакокінетики) для аналізу логістичної регресії впливу Ex/S та Ex/E. Аналіз Ex/S проводили на семи несприятливих явищах (AE): негематологічні (не-H) (слабкість, висипання, периферична нейропатія, діарея) та гематологічні (H) (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія). Дані негематологічних несприятливих явищ класифікували на клас  $\geq 2$  проти груп класу  $\leq 1$ , а дані гематологічних несприятливих явищ класифікували на клас  $\geq 3$  проти класу  $\leq 2$ . Дані, класифіковані таким чином у якості підтримуючого лікування, повинні мати стерпний профіль несприятливих явищ та сприяти прийнятній якості життя. Використовували різні точки відсіку для гематологічних та негематологічних несприятливих явищ, оскільки гематологічні несприятливі явища 3 класу можуть здійснювати менший вплив на якість життя та більш піддаватися корекції, ніж негематологічні несприятливі явища 2 класу, такі як діарея. Д л я оцінки ефективності впливу

(Ex/E) дані класифікували наступним чином:  $\geq$ стабільне захворювання (SD) проти прогресуючого захворювання (PD). Ступінь клінічної переваги, включаючи SD, досягнутого у рецидивуючих або рефрактерних пацієнтів, може бути важливим прогностичним фактором очікуваної відповіді у підтримуючих умовах. Аналіз логістичної регресії проводили із застосуванням програмного забезпечення SPLUS версії 8.1.

[0093] Результати аналізу логістичної регресії вказують, що із 7 оцінених АЕ статистично значущий взаємозв'язок з Ex ( $p < 0,05$ ) спостерігали для 5 АЕ (слабкість, висипання, діарея, тромбоцитопенія, нейтропенія) та рівня клінічної переваги ( $\geq$ SD). У початковій дозі 3,0 мг щотижнево (54 % від MTD) вказана модель прогнозує  $\sim 33$  %  $\geq$ SD та частку не-Н АЕ класу  $\geq 2$  (висипання 16 %, діарея 19 % та слабкість 19 %) і Н АЕ класу  $\geq 3$  (нейтропенія 10 %, тромбоцитопенія 22 %). Крім того, доза 3,0 мг входить у терапевтичний діапазон та являє собою один із рівнів доз нижче вихідної дози, використаної у випробуваннях 3 фази, що тривають у рецидивуючих, рефрактерних та тих пацієнтів з множинною мієломою, що раніше не проходили лікування.

[0094] На фіг. 1 представлений взаємозв'язок впливу та відповіді у пацієнтів (клінічна перевага та безпека) після введення дози іксазомібу. На фіг. 1 показано, що сприятливе співвідношення переваги/ризиків може бути досягнуто при щотижневих дозах 3,0 мг та 4,0 мг, нижче максимальної дози, що переноситься (MTD). Отже, при підтримуючій терапії пацієнти можуть починати прийом іксазомібу із введенням дози 3,0 мг один раз на тиждень, потім збільшувати дозу до 4,0 мг при визначенні допустимої переносимості через чотири цикли, для забезпечення максимальної клінічної переваги.

[0095] Підтримуюча терапія

[0096] Підтримуюча терапія являє собою довготривалу терапію, призначену для збільшення тривалості відповіді пацієнта на первинне лікування. Довготривала підтримуюча терапія покращує результат виживання, включаючи виживання без прогресування та іноді загальне виживання в умовах із трансплантацією та без трансплантації. Однак агенти для неперервної терапії повинні бути придатними та добре переноситись. Баланс переваги/ризиків є першочерговим для підтримуючої терапії. Вимоги для успішної підтримуючої терапії включають хорошу довготривалу переносимість та дотримання запропонованого режиму терапії (низький процент пацієнтів, що перервали терапію внаслідок токсичності та дотримання запропонованого режиму введення), демонстрацію клінічної переваги або по відношенню до збільшення тривалості виживання, або по відношенню до покращення якості життя без скорочення виживання, а також сприятливе співвідношення переваги/ризиків. Незважаючи на зростаючу кількість даних про клінічну перевагу підтримуючої терапії після трансплантації/терапії стовбуровими клітинами, у сучасних терапіях все ще повинен бути досягнений позитивний баланс переваги та ризику. На теперішній час не існує ліків, затверджених для підтримання пацієнтів з вперше діагностованою множинною мієломою та пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною множинною мієломою.

[0097] В одному із варіантів реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам з вперше діагностованою множинною мієломою, при чому вказані пацієнти уже пройшли індукційну терапію та одноразову трансплантацію аутологічних стовбурових клітин.

[0098] В одному із варіантів реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам з вперше діагностованою множинною мієломою, при чому вказані пацієнти уже пройшли індукційну терапію та одну або більше трансплантацій аутологічних стовбурових клітин.

[0099] В одному із варіантів реалізації підтримуюча терапія за цим винаходом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам з вперше діагностованою множинною мієломою, при чому вказані пацієнти уже пройшли індукційну терапію відповідно до регіональних стандартів лікування з подальшою кондиціонуючою схемою, яка включає терапію високою дозою, наприклад, мелфалану (200 мг/м<sup>2</sup>), та одноразовою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин. Індукційна терапія повинна містити інгібітор протеасом та/або схеми на основі імуномодулюючих ліків.

[00100] У деяких варіантах реалізації індукційна терапія включає інгібітор протеасом, при чому інгібітор протеасом являє собою іксазоміб або цитрат іксазомібу.

[00101] В одному із варіантів реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам з вперше діагностованою множинною мієломою, при чому вказані пацієнти уже пройшли індукційну терапію та не проходили трансплантацію аутологічних стовбурових клітин.

[00102] У деяких варіантах реалізації пацієнтів, що досягли клінічної та гематологічної нормалізації після індукційної терапії, терапії високою дозою та трансплантації аутологічними стовбуровими клітинами, піддають скринінгу на можливість підтримуючої терапії не раніше ніж через 75 днів після трансплантації, завершують скринінг протягом 15 днів та рандомізують не пізніше ніж через 115 днів після трансплантації. Відповідні пацієнти (які мають документально підтверджену повну відповідь, дуже хорошу часткову відповідь або часткову відповідь на індукційну терапію під час скринінгу) можуть піддаватись лікуванню підтримуючою терапією з іксазомібом. Фактори стратифікації, індукційна схема (інгібітори протеасом без імуномодулюючих ліків, імуномодулюючі лікарські засоби без інгібіторів протеасом або інгібітори протеасом та імуномодулюючі лікарські засоби); Міжнародна система стадіювання (ISS) до індукції (стадія 1 проти стадії 2 або 3); та відповідь після трансплантації, що визначається як відповідь після індукційної терапії, терапії високою дозою та трансплантації аутологічних стовбурових клітин, вимірюються під час скринінгу (повна відповідь, дуже хороша часткова відповідь або часткова відповідь).

[00103] У деяких варіантах реалізації пацієнти з вперше діагностованою множинною мієломою, які демонстрували відповідь (повна відповідь, дуже хороша часткова відповідь або часткова відповідь) на індукційну терапію з подальшою терапією високою дозою та трансплантацією аутологічних стовбурових клітин, можуть піддаватись підтримуючій терапії з іксазомібом.

[00104] У деяких варіантах реалізації пацієнти з вперше діагностованою множинною мієломою, які демонстрували відповідь (повна відповідь, дуже хороша часткова відповідь або часткова відповідь) на індукційну терапію з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин, можуть піддаватись підтримуючій терапії з іксазомібом.

[00105] У деяких варіантах реалізації пацієнти з вперше діагностованою множинною мієломою, які демонстрували відповідь (повна відповідь, дуже хороша часткова відповідь або часткова відповідь) на індукційну терапію та які не проходили трансплантацію аутологічних стовбурових клітин, можуть піддаватись підтримуючій терапії з іксазомібом.

[00106] У деяких варіантах реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам із гематологічним злоякісним захворюванням, при чому вказані пацієнти уже проходили індукційну терапію.

[00107] У деяких варіантах реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам із гематологічним злоякісним захворюванням, при чому вказані пацієнти уже проходили індукційну терапію та одну або більше трансплантацій аутологічних стовбурових клітин.

[00108] У деяких варіантах реалізації підтримуюча терапія за цим описом включає введення сполуки формули (IIIa) (цитрату іксазомібу) пацієнтам із гематологічним злоякісним захворюванням, при чому вказані пацієнти уже проходили індукційну терапію та не проходили трансплантацію аутологічних стовбурових клітин.

[00109] У деяких варіантах реалізації індукційна терапія включає хіміотерапевтичну схему. Приклади такої хіміотерапевтичної схеми включають, але не обмежуються ними, CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин та преднізон), R-CHOP (ритуксімаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин та преднізон), R-EPOCH (етопозид, ритуксімаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин та преднізон), HyperCVAD (циклофосфамід, вінкрістин, доксорубіцин, дексаметазон, що чергується із метотрексатом та цитарабіном) з ритуксімабом або без нього, або VAD (вінкрістин, доксорубіцин, дексаметазон).

[00110] У деяких варіантах реалізації індукційна терапія включає інгібітор протеасом та/або схеми на основі імуномодулюючих ліків.

[00111] У деяких варіантах реалізації пацієнтам один раз на тиждень протягом трьох послідовних тижнів перорально вводять капсулу цитрату іксазомібу з подальшим одним тижнем без введення капсули. Вказана чотирьохтижнева (28-денна) схема застосування складає один цикл лікування. У деяких варіантах реалізації пацієнтам вводять капсули цитрату іксазомібу один раз на 1, 8, 15 день 28-денного циклу.

[00112] У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у першій дозі протягом щонайменше чотирьох циклів лікування та у другій дозі протягом циклів лікування 5-26.

[00113] В одному із варіантів реалізації першу дозу 3,0 мг/тиждень іксазомібу у формі капсули цитрату іксазомібу використовують для пацієнтів з першого циклу лікування по четвертий цикл лікування. Після оцінки токсичності по завершенню четвертого циклу лікування пацієнтам вводять другу дозу іксазомібу у підвищеній дозі 4,0 мг/тиждень, починаючи з п'ятого циклу лікування по двадцять шостий цикл лікування, та вводять за тією ж схемою, як у циклах

лікування 1-4, протягом всієї підтримуючої терапії для забезпечення максимально можливої клінічної переваги для пацієнтів, що перенесли перші чотири цикли лікування.

5 [00114] В одному із варіантів реалізації використовують першу дозу іксазомібу у формі капсули цитрату іксазомібу для пацієнтів, починаючи з першого циклу лікування. Якщо пацієнт переносить першу дозу, то пацієнт може приймати другу підвищену дозу в будь який час після оцінки токсичності після введення першої дози.

10 [00115] В одному із варіантів реалізації першу дозу 3,0 мг/тиждень іксазомібу у формі капсули цитрату іксазомібу використовують для пацієнтів, починаючи з першого циклу лікування. Якщо пацієнт переносить дозу 3,0 мг/тиждень, то пацієнт може приймати другу підвищену дозу 4,0 мг/тиждень в будь який час після оцінки токсичності після введення першої дози.

15 [00116] В одному із варіантів реалізації використовують першу дозу іксазомібу 4,0 мг/тиждень у формі капсули цитрату іксазомібу для пацієнтів, починаючи з першого циклу лікування. Якщо пацієнт переносить дозу 4,0 мг/тиждень, то пацієнт може продовжувати лікування з дозою 4,0 мг/тиждень.

20 [00117] В одному із варіантів реалізації першу дозу 3,0 мг іксазомібу у формі капсули цитрату іксазомібу використовують для пацієнтів з першого циклу лікування по четвертий цикл лікування. Після оцінки токсичності по завершенню четвертого циклу лікування пацієнтам, які не переносять підвищену дозу, продовжують вводити вихідну дозу 3,0 мг/тиждень з п'ятого циклу лікування по двадцять шостий цикл лікування, та вводять за тією ж схемою, як в циклах лікування 1-4, протягом всієї підтримуючої терапії.

25 [00118] У деяких варіантах реалізації пацієнти, які зазнають несприятливих явищ протягом будь-якого циклу лікування, можуть продовжувати підтримуючу терапію, але при збереженні або зниженні доз іксазомібу щонайменше на 1 рівень дози. У деяких варіантах реалізації знижені дози складають від близько 3,0 мг до близько 1,5 мг. У деяких варіантах реалізації знижені дози складають 3,0 мг, 2,3 мг та 2,5 мг.

30 [00119] Період лікування підтримуючої терапії визначають як час, протягом якого пацієнт приймає інгібітор протеасом формули (I) за цим описом, який включає 28-денні цикли лікування. У деяких варіантах реалізації у пацієнтів проводять оцінку лікування з однаковими інтервалами у циклі лікування протягом терапії: один раз на тиждень (1, 8 та 15 дні) для першого циклу, два рази протягом другого циклу лікування (1 та 8 день), а потім один раз для інших циклів лікування протягом всього періоду лікування до прогресування захворювання або припинення дослідження по іншим причинам.

35 [00120] У деяких варіантах реалізації пацієнтів оцінюватимуть за відповіддю та прогресуванням захворювання у відповідності з критерієм Міжнародної робочої групи по вивченню мієломи (International Myeloma Working Group), кожного циклу протягом періоду лікування, а потім один раз на чотири тижні протягом виживання без прогресування при підтримуючій терапії, або до подальшої лінії терапії при припиненні дослідження до періоду подальшого спостереження прогресування та до прогресування захворювання. Після прогресування захворювання пацієнтів спостерігають в ході подальшого спостереження загального виживання. Спочатку пацієнтів спостерігають один раз на чотири тижні до початку наступної лінії терапії лікуючим лікарем. Потім всіх пацієнтів спостерігають один раз на 12 тижнів до смерті або припинення лікування. Під час періоду подальшого спостереження загального виживання, пацієнти та їх лікуючий лікар повинні спілкуватись на предмет оцінки наступної лінії терапії, якості життя пов'язаної зі здоров'ям (тільки до початку наступної лінії терапії), стану хвороби та виживання. Якість життя пов'язану зі здоров'ям (HRQL) оцінюють за допомогою інструментів пацієнтів, що самостійно відзвітували, від рандомізації до часу початку наступної лінії терапії. Після прогресування та ініціації наступної лінії терапії лікуючий лікар оцінює відповідь та прогресування захворювання у відповідності з критерієм Міжнародної робочої групи по вивченню мієломи.

50 [00121] У деяких варіантах реалізації оцінюють несприятливі явища та отримують лабораторні значення, показники життєво важливих функцій та електрокардіограми (ЕКГ) для оцінки безпеки та переносимості іксазомібу. Токсичність оцінюють у відповідності зі стандартними термінологічними критеріями небажаних явищ Національного інституту онкології (NCI CTCAE), версії 4.03, дата вступу в силу 14 червня 2010 року.

55 [00122] У деяких варіантах реалізації вимірюють терапевтичну ефективність. Виміряна різниця у пацієнта між більш ранньою точкою часу та подальшою точкою часу означає, що підтримуюча терапія є терапевтично ефективною.

60 [00123] У деяких варіантах реалізації перша точка може бути, наприклад, до введення, після першого дня введення, після п'ятого дня введення, на початку циклу лікування, у кінці циклу

лікування і т.д. Незалежно від першої точки часу друга точка часу знаходиться після першої точки часу.

[00124] Протягом курсу лікування дані пацієнта можуть бути зібрані та використані для оцінки ефективності лікування. Релевантні дані включають фармакокінетичні дані.

5 [00125] У деяких варіантах реалізації пацієнти приймають підтримуючу терапію протягом максимальної тривалості близько 24 місяців (26 циклів до найближчого повного циклу) або до документально підтвердженого прогресування захворювання (на основі критерію Міжнародної робочої групи по вивченню мієломи), або токсичності, що не переноситься, в залежності від того, що станеться раніше.

10 [00126] У деяких варіантах реалізації пацієнтам вводять підтримуючу терапію протягом близько 24 місяців. У деяких варіантах реалізації пацієнтам вводять підтримуючу терапію до документально підтвердженого прогресування захворювання (на основі критерію Міжнародної робочої групи по вивченню мієломи), або токсичності, що не переноситься. У деяких варіантах реалізації пацієнти приймають підтримуючу терапію стільки, скільки вона є клінічно показаною (більше 26 циклів).

15 [00127] У деяких варіантах реалізації пацієнти, що завершили 24 місяці циклів лікування, проходять клінічні, лабораторні дослідження, оцінку відповіді та якості життя пов'язаної зі здоров'ям з акцентом на переносимість та тяжкість симптомів, а також оцінку мінімального залишкового захворювання. Після документально підтвердженого прогресування захворювання лікуючий лікар визначає наступну терапію.

20 [00128] У деяких варіантах реалізації дорослі пацієнти у віці 18 або більше років із підтвердженим діагнозом множинної мієломи, які демонстрували відповідь (повна відповідь, дуже хороша часткова відповідь або часткова відповідь) на первинну терапію множинної мієломи, що включає стандартне лікування індукційною терапією, кондиціонуючу схему, що включає високу дозу мелфалану (200 мг/м<sup>2</sup>), та одноразову трансплантацію аутологічних стовбурових клітин, підходять для проведення підтримуючої терапії.

[00129] У деяких варіантах реалізації підтримуючу терапію можуть приймати пацієнти, що задовольняють наступним критеріям:

30 а. Дорослі пацієнти чоловічої або жіночої статі у віці 18 або більше років із підтвердженим діагнозом симптоматичної множинної мієломи.

б. Документально підтвердженні результати цитогенетики/флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH), отримані в будь який час до трансплантації, та стадіювання у відповідності з Міжнародною системою стадіювання на момент діагнозу, при його наявності.

35 в. Лікування у минулому стандартною індукційною терапією/первинною терапією (терапія повинна включати інгібітор протеасом та/або схеми на основі імуномодулюючих ліків у якості первинної терапії для множинної мієломи) з подальшою одноразовою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин з кондиціонуючою схемою з високою дозою мелфалану (200 мг/м<sup>2</sup>) у межах 12 місяців після постановки діагнозу.

40 д. Початок скринінгу не раніше ніж через 75 днів після трансплантації, завершення скринінгу в межах 15 днів та рандомізація не пізніше ніж через 115 днів після трансплантації.

е. Пацієнт може не приймати консолідууючої терапії після трансплантації аутологічних стовбурових клітин.

ф. Відповідь на трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (часткова відповідь, дуже хороша часткова відповідь, повна відповідь/стійка повна відповідь).

45 г. Загальний стан згідно Східної об'єднаної онкологічної групи від 0 до 2.

[00130] У деяких варіантах реалізації підтримуючу терапію можуть приймати пацієнти, що задовольняють наступним критеріям:

50 а. Дорослі пацієнти чоловічої або жіночої статі у віці 18 або більше років із підтвердженим діагнозом симптоматичної вперше діагностованої множинної мієломи у відповідності зі стандартними критеріями.

б. Завершений період першочергової терапії від шести до 12 місяців (два тижні), протягом яких пацієнт був вилікуваний до найкращої відповіді, визначеної як найкраща відповідь, що зберігається протягом двох циклів після досягнення максимального зниження М-белка.

55 в. Документально підтверджена суттєва відповідь (часткова відповідь, дуже хороша часткова відповідь, повна відповідь у відповідності з єдиним критерієм відповідей Міжнародної робочої групи по вивченню мієломи (IMWG) версії 2011 після першочергової терапії).

[00131] У деяких варіантах реалізації активний іксазоміб надають пацієнтам у дозі 4,0 мг, 3,0 мг, 2,3 мг та 1,5 мг.

60 [00132] У деяких варіантах реалізації іксазоміб вводять пацієнтам у вигляді цитрату іксазомібу в твердих капсулах.

[00133] У деяких варіантах реалізації капсули цитрату іксазомібу для підтримуючої терапії містять різні дози, включаючи 0,5 мг, 2,3 мг, 3,0 мг або 4,0 мг іксазомібу. Фармацевтичні композиції, що містять цитрат іксазомібу та фармацевтично прийнятні носії за цим описом, можуть бути отримані способами, загальновідомими у даній галузі техніки, наприклад, описаними у публікації міжнародного патенту WO 2009/154737, повний зміст якого включено у цей документ за допомогою посилання.

[00134] У деяких варіантах реалізації капсули цитрату іксазомібу містять суміш цитрату іксазомібу, мікрокристалічної целюлози, тальку та стеарату магнію.

[00135] У таблицях 1A, 1B, 1C та 2 представлені деякі варіанти реалізації капсул цитрату іксазомібу.

[00136] Дози на капсули у верхній частині таблиць відносяться до еквіваленту іксазомібу при його гідролізі із цитрату іксазомібу при приведенні в контакт з плазмою або водними розчинами. Наприклад, капсула 0,5 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 0,5 мг іксазомібу на капсулу. Капсула 2,0 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 2,0 мг іксазомібу на капсулу. Капсула 2,3 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 2,3 мг іксазомібу на капсулу. Капсула 3,0 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 3,0 мг іксазомібу на капсулу. Капсула 4,0 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 4,0 мг іксазомібу на капсулу. Капсула 5,0 мг відноситься до капсули, яка містить еквівалент 5,0 мг іксазомібу на капсулу.

Таблиця 1A

## Склад 2,3 мг капсул цитрату іксазомібу

Компоненти	мг на капсулу	% у капсулі
Цитрат іксазомібу	3,29*	4,71
мікрокристалічна целюлоза	65,66	93,79
Тальк	0,70	1,00
Стеарат магнію	0,35	0,50
Загальна маса	70,00	100,00

\* кількість цитрату іксазомібу еквівалентно 2,3 мг іксазомібу.

Таблиця 1B

## Склад 3,0 мг капсул цитрату іксазомібу

Компоненти	мг на капсулу	% у капсулі
Цитрат іксазомібу	4,30*	6,14
мікрокристалічна целюлоза	64,65	92,36
Тальк	0,70	1,00
Стеарат магнію	0,35	0,50
Загальна маса	70,00	100,00

\* кількість цитрату іксазомібу еквівалентно 3,0 мг іксазомібу.

Таблиця 1C

## Склад 4,0 мг капсул цитрату іксазомібу

Компоненти	мг на капсулу	% у капсулі
Цитрат іксазомібу	5,73*	5,0
мікрокристалічна целюлоза	107,5	93,5
Тальк	1,15	1,00
Стеарат магнію	0,58	0,50
Загальна маса	115,00	100,00

\* кількість цитрату іксазомібу еквівалентно 4,0 мг іксазомібу.

## Склад 0,5 мг капсул цитрату іксазомібу

Компоненти	мг на капсулу
Цитрат іксазомібу	0,72*
мікрокристалічна целюлоза	102,70
Тальк	1,05
Стеарат магнію	0,53
Загальна маса (мг)	105,00

\* кількість цитрату іксазомібу еквівалентно 0,5 мг іксазомібу.

5 [00137] У деяких варіантах реалізації пацієнтам перорально вводять одноразову першу дозу іксазомібу один раз на тиждень на 1, 8 та 15 день протягом трьох тижнів, потім один тиждень без іксазомібу протягом 28-денного циклу. Після перших чотирьох циклів 28-денної циклічної терапії пацієнтам вводять другу дозу іксазомібу, один раз на тиждень, на 1, 8 та 15 день з 5 циклу по 26 цикл.

[00138] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 3,0 мг; друга доза іксазомібу складає 4,0 мг.

10 [00139] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 3,0 мг; друга доза іксазомібу складає 3,0 мг.

[00140] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 2,3 мг; друга доза іксазомібу складає 3,0 мг.

15 [00141] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 2,3 мг; друга доза іксазомібу складає 2,3 мг.

[00142] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 1,5 мг; друга доза іксазомібу складає 2,3 мг.

[00143] У деяких варіантах реалізації перша доза іксазомібу складає 1,5 мг; друга доза іксазомібу складає 1,5 мг.

20 [00144] У деяких варіантах реалізації підтримуючу терапію першочергово вводять у вигляді одноразової пероральної дози 3,0 мг один раз на тиждень, на 1, 8 та 15 дні протягом трьох тижнів, потім один тиждень без іксазомібу протягом 28-денного циклу. Після перших чотирьох циклів терапії дозу збільшують до 4,0 мг з 5 циклу по 26 цикл для пацієнтів, що переносять лікарський засіб.

25 [00145] У деяких варіантах реалізації пацієнтам перорально вводять одноразову дозу 3,0 мг іксазомібу один раз на тиждень на 1, 8 та 15 день протягом 3 тижнів, потім один тиждень без іксазомібу протягом 28-денного циклу. Після перших чотирьох циклів 28-денної циклічної терапії пацієнтам вводять другу дозу 3,0 мг іксазомібу, один раз на тиждень, на 1, 8 та 15 день з 5 циклу по 26 цикл.

30 [00146] У деяких варіантах реалізації пацієнтам перорально вводять одноразову дозу 1,5 мг іксазомібу один раз на тиждень на 1, 8 та 15 день протягом 3 тижнів, потім один тиждень без іксазомібу протягом 28-денного циклу. Після перших чотирьох циклів 28-денної циклічної терапії пацієнтам вводять другу дозу 2,3 мг іксазомібу, один раз на тиждень, на 1, 8 та 15 день з 5 циклу по 26 цикл.

35 [00147] Клінічне дослідження підтримуючої монотерапії перорального введення іксазомібу

[00148] Підтримуючу терапію іксазомібом приймав двадцять один пацієнт, який завершив індукційну терапію. Під час індукційної терапії пацієнти приймали 4,0 мг іксазомібу один раз на тиждень, на 1, 8, 15 дні; 25,0 мг леналідоміду на 1-21 день та 40 мг дексаметазону один раз на тиждень, на 1, 8, 15 та 22 дні, циклами по 28 днів.

40 [00149] Вказані пацієнти завершили індукційну терапію та перейшли на підтримуючу фазу. Шістнадцять пацієнтів приймали 4,0 мг іксазомібу; чотири пацієнти приймали 3,0 мг іксазомібу; один пацієнт приймав 2,4 мг іксазомібу. Пацієнти, що приймали підтримуючу терапію, мали характеристики, представлені у таблиці 3 та таблиці 4.

Таблиця 3

Характеристики пацієнта	Пацієнти, що приймали підтримуючу терапію, n=21
Середній вік, років (діапазон)	68 (34–77)
Вік ≥65 років, n (%)	12 (57)
Вік ≥75 років, n (%)	2 (10)
Чоловіки, n (%)	13 (62)
Білі, n (%)	16 (76)
Стадія хвороби по ISS на момент постановки діагнозу, n, (%)	
I	14 (67)
II	7 (33)
III	0
Підтип MM, n (%)	
IgG	16 (76)
IgA	3 (14)
IgD	0
Легкого ланцюга	2 (10)
Середній кліренс креатиніну, мл/хв.	83,5

Таблиця 4

Цитогенетика	Пацієнти, що приймали підтримуючу терапію, n=21
Пацієнти із цитогенетичною оцінкою, N*	19
Звичайний/каріотип	3 (16)
Молекулярний/FISH	6 (32)
Обидва	10 (53)
Несприятлива цитогенетика†, n (%)	3 (16)
Тип цитогенетичної патології, n (%)	
del 13 (по метафазній цитогенетиці)	2 (11)
del 17	1 (5)
t(4;14)	0
t(14;16)	1 (5)
ампліфікація 1q	0

5 [00150] Зразки не були отримані у трьох пацієнтів. †Несприятлива цитогенетика включає патології del 17, t(4;14), t(14;16) та ампліфікацію 1q, виявлені за допомогою FISH або метафазної цитогенетики, та del 13, виявленої за допомогою метафазної цитогенетики.

10 [00151] Під час фази підтримуючої терапії пацієнти приймали єдиний агент іксазоміб протягом в середньому 19 циклів лікування (діапазон 3-23) із середньою тривалістю 29,0 місяців (діапазон 14,3-33,3). У таблиці 5 представлений опис лікування.

Таблиця 5

Середні цикли прийому іксазомібу, n (діапазон) на момент припинення збору даних	Пацієнти, що приймали підтримуючу терапію, n=21
Всього (включаючи індукційні та підтримуючі цикли)	31 (15-35)
Підтримуючі цикли	19 (3-23)
Середня тривалість лікування, місяці (діапазон)	29,0 (14,3-33,3)
Тривалість підтримуючого лікування, місяці (діапазон)	19,8 (2,3-22,9)
Середня відносна доза іксазомібу загальна/під час індукції/під час підтримання, %	92/95/89,5
Пацієнти, які залишились на підтримуючій терапії з іксазомібом, n (%)	11 (52 %)

[00152] На фіг. 2 представлена найкраща загальна відповідь у 21 пацієнта, яким вводили підтримуючу терапію з іксазомібом (n=21).

[00153] В цілому, найкраща відповідь являє собою: повну відповідь (CR) або кращий результат, досягнений у 52(%) процентів пацієнтів (11/21), і дуже хороша часткова відповідь (VGPR) або кращий результат, досягнений у 71(%) процента пацієнтів (15/21).

[00154] Сорок вісім процентів пацієнтів (48 %) покращили відповідь під час підтримуючої терапії (10/21), включаючи два випадки із показником від VGPR до майже CR (nCR) (2/10), п'ять від VGPR до CR (5/10), один від VGPR до стійкої повної відповіді (sCR) (1/10) та два від CR до sCR (2/10). Середня тривалість відповіді склала 21,65 місяців (діапазон 6,7-31,18).

[00155] П'ятдесят два проценти (52 %) пацієнтів (11/21) залишились на підтримуючій терапії з іксазомібом після припинення збору даних дослідження.

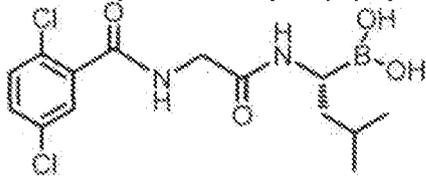
[00156] Середній час до першої відповіді ( $\geq$  швидка відповідь "PR") склав 0,99 місяці (діапазон 0,92–5,78), а середній час до найкращої відповіді склав 7,46 місяці (діапазон 1,02–24,74). Середня відносна доза іксазомібу склала 95 процентів (95 %) та 89,5 (89,5) процентів на індукційній та підтримуючій фазах, відповідно.

[00157] Всі пацієнти, що приймали підтримуючу терапію з іксазомібом, залишились живим при подальшому спостереженні протягом 25,1–33,9 місяців.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Застосування сполуки формули (IV)



або її складного ефіру, або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, який застосовується як підтримувальна монотерапія при лікуванні раку або для попередження рецидиву або прогресування раку у пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію, яка включає щонайменше дев'ятнадцять 28-денних циклів лікування, при цьому 28-денний цикл лікування включає чотири послідовних тижні, протягом яких сполуку формули (IV) або її складний ефір, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують один раз на тиждень протягом перших трьох тижнів циклу лікування, та сполуку формули (IV) або її складний ефір, або її фармацевтично прийнятну сіль не вводять протягом четвертого тижня.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука формули (IV) або її складний ефір, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходиться у формі для перорального застосування.

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що пероральне застосування означає застосування на 1, 8 та 15 день кожного циклу лікування, де режим застосування являє собою щонайменше 28-денний цикл лікування.

4. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що схема застосування препарату включає близько двадцяти шести циклів лікування.

5. Застосування за п. 4, яке **відрізняється** тим, що пероральне застосування включає першу дозу протягом щонайменше чотирьох циклів лікування та другу дозу протягом циклів лікування 5-26.

6. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що перша доза становить близько 3,0 мг, а друга доза становить близько 4,0 мг.

7. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що перша доза становить близько 3,0 мг, а друга доза становить близько 3,0 мг.

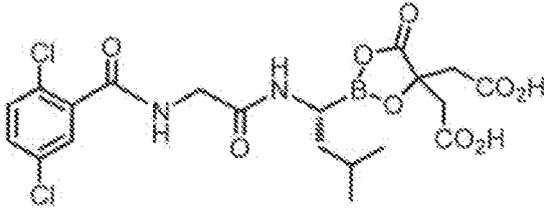
8. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що перша доза становить близько 2,3 мг, а друга доза становить близько 3,0 мг.

9. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що перша доза становить близько 2,3 мг, а друга доза становить близько 2,3 мг.

10. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що перша доза та друга доза є однаковими.

11. Застосування за будь-яким із пп. 2-10, яке **відрізняється** тим, що вказана сполука формули (IV) знаходиться у формі її складного ефіру.

12. Застосування за будь-яким із пп. 1-11, яке **відрізняється** тим, що складний ефір являє собою сполуку формули (IIIa)

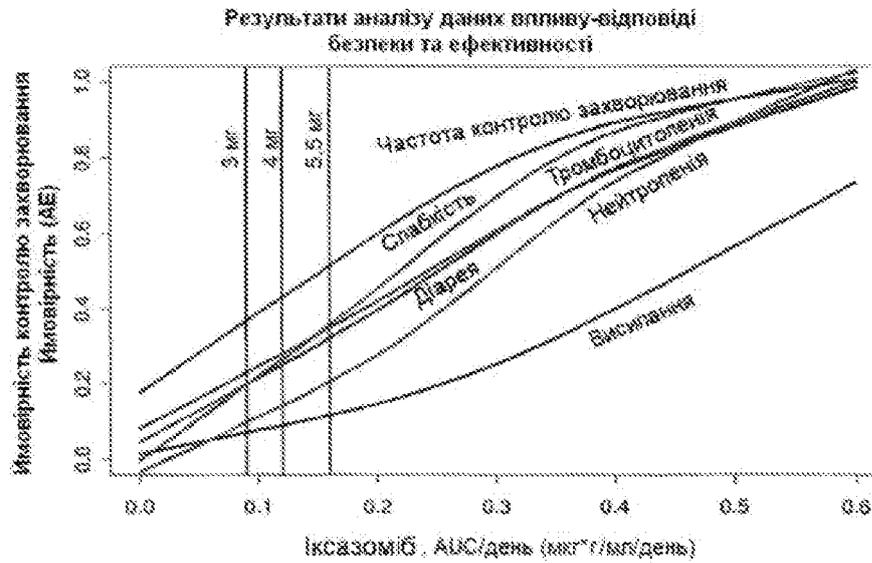


(IIIa)

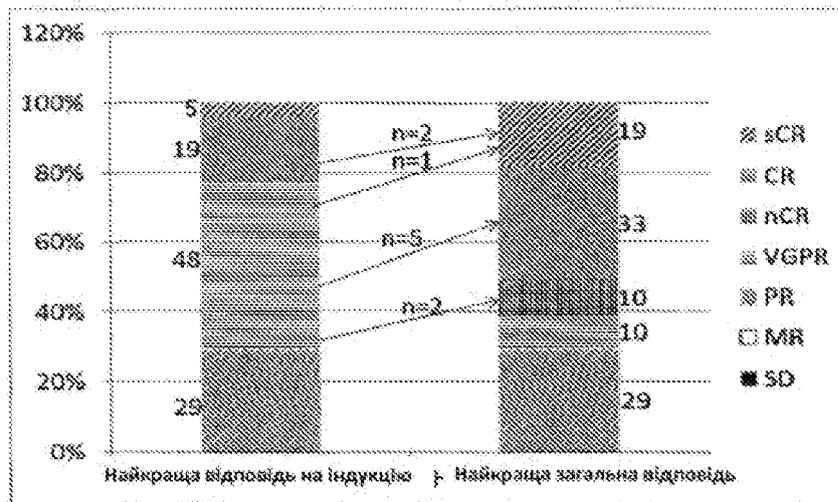
або її фармацевтично прийнятну сіль.

13. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що сполука формули (IIIa) являє собою тверду лікарську форму.
- 5 14. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що тверда лікарська форма являє собою капсулу.
15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що капсула містить суміш цитрату іксазомібу, мікрокристалічної целюлози, тальку та стеарату магнію.
- 10 16. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що первинна протиракова терапія включає схему на основі інгібітору протеасом або схему на основі імуномодулюючого лікарського засобу, або обидві схеми.
17. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що первинна протиракова терапія включає трансплантацію аутологічних стовбурових клітин.
- 15 18. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що первинна протиракова терапія включає схему на основі інгібітору протеасом або схему на основі імуномодулюючого лікарського засобу, або обидві схеми, із подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин.
19. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що первинна протиракова терапія включає схему на основі інгібітору протеасом або схему на основі імуномодулюючого лікарського засобу, або обидві схеми, з подальшою кондиціонуною схемою, яка включає мелфалан та трансплантацію аутологічних стовбурових клітин.
- 20 20. Застосування за пп. 16, 18 або 19, яке **відрізняється** тим, що схема на основі інгібітору протеасом включає бортезоміб, іксазоміб, карфілзоміб, дисульфірам, епігалокатехін-3-галат, саліноспорамід А, ONX0912, CEP-18770 або епокоміцин.
- 25 21. Застосування за п. 20, яке **відрізняється** тим, що схема на основі інгібітору протеасом включає бортезоміб.
22. Застосування за пп. 16, 18 або 19, яке **відрізняється** тим, що схема на основі імуномодулюючого лікарського засобу включає леналідомід або помалідомід.
- 30 23. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що схема на основі імуномодулюючого лікарського засобу включає леналідомід.
24. Застосування за пп. 17, 18 або 19, яке **відрізняється** тим, що перший 28-денний цикл лікування починають щонайменше через 75 днів після трансплантації аутологічних стовбурових клітин.
- 35 25. Застосування за пп. 17, 18 або 19, яке **відрізняється** тим, що перший 28-денний цикл лікування починають до закінчення 115 днів після трансплантації аутологічних стовбурових клітин.
26. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що рак являє собою множинну мієлому або рефрактерну множинну мієлому.
- 40 27. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що пацієнт являє собою індивідуума із діагностованою множинною мієломою або рефрактерною множинною мієломою.
28. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що застосування являє собою підтримувальну терапію для попередження рецидиву або повторного виникнення множинної мієломи у пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію.
- 45 29. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що застосування являє собою підтримувальну терапію для попередження прогресування множинної мієломи у пацієнта, який пройшов первинну протиракову терапію.
30. Застосування за п. 28 або 29, яке **відрізняється** тим, що пацієнт досягнув повного або часткового клінічного та гематологічного одужання після первинної протиракової терапії.
- 50 31. Застосування за будь-яким із пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що застосування являє собою підтримувальну терапію для лікування пацієнта, який має ризик розвитку або виникнення рецидиву розладу, опосередкованого протеасомами.
32. Застосування за п. 31, яке **відрізняється** тим, що розлад, опосередкований протеасомами, являє собою множинну мієлому.

33. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, де схема застосування сполуки формули (IV) або її складного ефіру, або її фармацевтично прийнятної солі включає дозу 4,0 мг.



**Фіг. 1**



**Фіг. 2**

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601